

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO” – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS E
COMPORTAMENTAIS DE EQUINOS PRÉ-MEDICADOS COM
ACEPROMAZINA E TRATADOS COM DETOMIDINA EM
BÓLUS INTERMITENTE OU INFUSÃO CONTÍNUA,
ASSOCIADA OU NÃO AO BUTORFANOL PARA
REALIZAÇÃO DE ODONTOPLASTIA**

**Diego Iwao Yamada
Médico Veterinário**

JANEIRO - 2021

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO” – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS E
COMPORTAMENTAIS DE EQUINOS PRÉ-MEDICADOS
COM ACEPROMAZINA E TRATADOS COM
DETOMIDINA EM BOLUS INTERMITENTE OU INFUSÃO
CONTÍNUA, ASSOCIADA OU NÃO AO BUTORFANOL
PARA REALIZAÇÃO DE ODONTOPLASTIA**

Diego Iwao Yamada

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão

Tese apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp
câmpus de Jaboticabal, como parte das
exigências para obtenção do título de
Doutor em Ciências Veterinárias.

Y19c

Yamada, Diego Iwao

Efeitos cardiorrespiratórios e comportamentais de equinos pré-medicados com acepromazina e tratados com detomidina em bólus intermitente ou infusão contínua, associado ou não ao butorfanol para realização de odontoplastia / Diego Iwao Yamada. -- Jaboticabal, 2021

44 f. : tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientadora: Carlos Augusto Araújo Valadão

1. Agonista adrenérgico alfa-2. 2. Neuroleptoanalgesia. 3.

~~Odontologia equina. 4. opioide. 5. sedação consciente. I. Título.~~

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

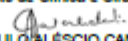
TÍTULO DA TESE: EFEITOS CARDIORRESPIRATORIOS E COMPORTAMENTAIS DE EQUINOS PRE-MEDICADOS COM ACEPROMAZINA E TRATADOS COM DETOMIDINA EM BÓLUS INTERMITENTE OU INFUSÃO CONTÍNUA, ASSOCIADA OU NÃO AO BUTORFANOL PARA REALIZAÇÃO DE ODONTOPLASTIA

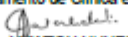
AUTOR: DIEGO IWAO YAMADA

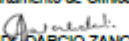
ORIENTADOR: CARLOS AUGUSTO ARAÚJO VALADÃO

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


Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO ARAÚJO VALADÃO (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Prof. Dr. PAULO ALÊSCIO CANOLA (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Prof. Dr. NEWTON NUNES (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Prof. Dr. DARCIO ZANGIROLAMI FILHO (Participação Virtual)
Universidade Brasil-Câmpus Descalvado / Descalvado/SP


Profa. Adjunta RITA DE CASSIA CAMPEBELL (Participação Virtual)
Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da UNB / Brasília/DF

Jaboticabal, 29 de março de 2021

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

DIEGO IWAU YAMADA – nasceu em Santo André/SP, em 28 de novembro de 1989; filho de Maercio Makoto Yamada e Alice Yasuko Nakano Yamada. Em 2008 ingressou em Medicina Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária (FMVA) – câmpus de Araçatuba, no qual concluiu em 2012. Em 2013 ingressou no Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública, na área de Anestesiologia Veterinária na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) - câmpus de Jaboticabal, concluindo-o em 2015. Concluiu o mestrado em fevereiro de 2017 no programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, com ênfase em Anestesiologia Veterinária, pela mesma instituição, com bolsa de estudos fomentada pela Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Concluiu o doutorado em março de 2021 no programa de pós-graduação em Ciências Veterinárias pela mesma instituição. Atualmente é médico veterinário anestesiologista no Hospital Veterinário “Carlos Fernando Rossato” da Faculdade Dr. Francisco Maeda - FAFRAM, Ituverava/SP.

“Não basta conquistar a sabedoria, é preciso usá-la.”
Cícero

“If I have seen further it is by standing on the shoulders of Giants.”
Isaac Newton

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à Deus, que durante tempos difíceis guia a todos com sabedoria, para superarmos adversidades e à todas as pessoas afetadas direta e indiretamente pela Covid-19.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, pela vida e por tornar sonhos passíveis de serem realizados.

Ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão, por toda paciência, amizade e orientação durante todos esses anos que caminhamos juntos, sendo sempre um exemplo a ser seguido, como pesquisador, profissional e pessoa.

À Prof^a. Dr^a. Renata Gebara Sampaio Dória, que durante os tempos difíceis da pandemia em 2020, surgiu para acrescentar e somar, sendo a grande responsável por todo trabalho executado.

À minha família, a quem devo todo suporte, amor e carinho incondicional em minha vida, me ajudando a tornar meus sonhos e loucuras possíveis desde sempre, sendo os responsáveis pela pessoa que sou.

À minha namorada Beatriz Gasser, por me apoiar e ser minha parceira em todos momentos, bons ou ruins, nos últimos anos. Por sempre me ajudar a manter meu foco mesmo nos momentos mais difíceis; amo você!

Aos professores, Newton Nunes e Paulo Aléscio Canola por todas conversas, orientações e ajuda também desde minha residência em Jaboticabal, e pelas sábias considerações durante a qualificação.

Aos meus amigos, de graduação, residência e pós-graduação por todos momentos que passamos juntos. Foram intensos e ao mesmo tempo agradáveis.

Aos integrantes da banca de defesa, professores Paulo Aléscio Canola, Newton Nunes, Darcio Zangirolami Filho e Rita de Cássia Campebell por aceitarem participar deste importante momento em minha formação e pelas considerações realizadas sobre o trabalho.

Aos meus irmãos da Rep. Antro do HV, a quem reservo grande apreço, por terem me ajudaram a tornar o a estadia em Jaboticabal mais tranquila e preenchida por amizades e lembranças.

Aos funcionários do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, FCAV/Unesp por toda ajuda, broncas, confraternizações e convivência durante minha formação em Jaboticabal.

À equipe da seção de pós-graduação que sempre com calma e tranquilidade me ajudaram nos momentos conturbados da qualificação e defesa de mestrado e agora no doutorado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da FCAV/Unesp, pela oportunidade concedida.

Aos meus colegas do Hospital Veterinário da FAFRAM, por tornarem, durante os últimos quatro anos, os dias difíceis em agradáveis. Ainda pela grande ajuda na realização do atendimento diário na rotina do hospital veterinário.

SUMÁRIO

Resumo.....	xi
Abstract.....	xii
LISTA DE TABELAS	xiv
LISTA DE FIGURAS	xv
1. Introdução	1
2. Revisão de Literatura.....	1
2.1. Odontologia em equinos.....	1
2.2. Fármacos	3
2.2.1. Agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos	3
2.2.2. Opioides	4
2.2.3. Fenotiazínicos	5
2.3. Neuroleptoanalgesia	6
3. Objetivos	7
3.1. Objetivo Geral	7
3.2. Objetivos Específicos.....	7
4. Material e métodos.....	7
4.1. Comissão de ética no uso de animais	7
4.2. Animais.....	8
4.3. Delineamento experimental	8
4.4. Avaliação fisiológica.....	10
4.5. Avaliação comportamental.....	12
4.6. Análise estatística.....	14
4.7. Procedimento experimental	10
5. Resultados.....	14
6. Discussão	17
7. Conclusões	21
8. Referências	23



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos
Comitê de Ética em Pesquisa da FZEA

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "CORRELAÇÃO ENTRE CÁRIES E MICROBIOMA BUCAL EM EQUINOS ALIMENTADOS COM CANA DE AÇÚCAR.", protocolada sob o CEUA nº 1167131219 (ID 0014321), sob a responsabilidade de **Renata Gebara Sampaio Dória e equipe; Milena Domingues Lacerenza** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo - FZEA/USP (CEUA/FZEA) na reunião de 28/01/2020.

We certify that the proposal "CORRELATION BETWEEN CARIES AND ORAL MICROBIOMA IN EQUINES FEEDED WITH SUGAR CANE.", utilizing 20 Equines (males and females), protocol number CEUA 1167131219 (ID 0014321), under the responsibility of **Renata Gebara Sampaio Dória and team; Milena Domingues Lacerenza** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Animal Science and Food Engineering - (São Paulo University) (CEUA/FZEA) in the meeting of 01/28/2020.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **01/2020 a 01/2021** Área: **Medicina Veterinária**

Origem: **Animais provenientes de doação espontânea**

Espécie: **Equídeos**

sexo: **Machos e Fêmeas**

Idade: **5 a 9 anos**

N: **20**

Linhagem: **Sem raça definida**

Peso: **200 a 400 kg**

Local do experimento: Nas dependências do Setor de Clínica e Cirurgia de Equinos, da Unidade Didática Clínico Hospitalar (UDCH), da FZEA/USP, em parceria com o Centro de Apoio ao Ensino e Pesquisa (CAEP), da FMVZ/USP, em Pirassununga - SP

Pirassununga, 26 de setembro de 2020

Profa. Dra. Cristiane Gonçalves Titto
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da
Universidade de São Paulo - FZEA/USP

Profa. Dra. Daniele dos Santos Martins
Vice-Cordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da
Universidade de São Paulo - FZEA/USP

EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS E COMPORTAMENTAIS DE EQUINOS PRÉ-MEDICADOS COM ACEPROMAZINA E DETOMIDINA EM BÓLUS INTERMITENTE OU INFUSÃO CONTÍNUA, ASSOCIADO OU NÃO AO BUTORFANOL PARA REALIZAÇÃO DE ODONTOPLASTIA

RESUMO – A sedação para procedimentos odontológicos em equinos requer que o paciente em posição quadrupedal, não incremente os riscos de complicações gastrointestinais pós-anestésicas das associações farmacológicas, viabilizando o procedimento. Desse modo, objetivou-se comparar a viabilidade e qualidade da sedação, bem como efeitos cardiorrespiratórios e comportamentais de 15 equinos (10 machos castrados e 5 éguas) pesando entre 300 e 500 kg, submetidos a dois protocolos experimentais diferindo no regime de administração do tratamento: grupo bólus (GB, n=7), detomidina 0,02 mg/kg/IV, e grupo infusão (GI, n=8), detomidina 0,02 mg/kg/IV seguido de infusão contínua de 0,02 mg/kg/h, ambos pré-medicados com acepromazina (0,05 mg/kg/IV), associado ou não ao butorfanol (0,007 mg/kg/IV) para a realização de odontoplastia. Quando a sedação fosse insuficiente, nas avaliações comportamentais (movimento de mastigação, movimento de língua e reposta ao estímulo oral com água), complementou-se a neuroleptoanalgesia com butorfanol (0,007 mg/kg/IV) no regime de tratamento proposto, sendo administrado em bólus no GB e bólus seguido de infusão contínua (0,007 mg/kg/h/IV) para o GI. Nas suplementações de sedação subsequentes, foram administrados detomidina (0,007 mg/kg/IV) e butorfanol (0,007 mg/kg/IV). Avaliou-se coloração de mucosas oral e ocular, TPC, FC, FR, motilidade gastrointestinal, temperatura retal, pressão arterial não invasiva, ataxia, altura de cabeça, movimentação de língua, movimentos mastigatórios e de cabeça, reposta ao estímulo oral com água e qualidade de sedação antes e aos 5, 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos de odontoplastia e 15 e 30 minutos após o término do procedimento. No GB, 100% dos animais necessitaram de suplementação da sedação para a exequibilidade do procedimento, enquanto o GI necessitou em 76,7% dos animais. Observou-se para a FC, no GI, redução em T15, T45, T75 e 30-Pós comparado ao T0 ($p<0,05$), além de menores valores em GI comparado ao GB em T30, T45, T60, T75, T90 e 15-Pós ($p<0,05$). A FR, A altura de cabeça, reduziu em todos os momentos comparado ao T0, em ambos os grupos, reduzindo até 56% em T5, no GB, e 70% em T60, no GI. Ataxia moderada foi observada em ambos os grupos a partir de T5 até T75 para o GB e T90 para o GI. Não houve diferença para movimento de língua, movimento de mastigação e reposta ao estímulo oral com água. A infusão contínua de detomidina associado ao butorfanol reduziu a necessidade de suplementação na sedação comparado ao tratamento em bólus em equinos submetidos à odontoplastia. A associação detomidina/butorfanol em ambos regimes de administração não resultou em alterações gastrointestinais.

Palavras-chave: Agonista adrenérgico alfa-2, neuroleptoanalgesia, odontologia, opioide, sedação consciente.

CARDIORESPIRATORY AND BEHAVIORAL EFFECTS OF HORSES PRE-MEDICATED WITH ACEPROMAZINE AND TREATED WITH DETOMIDINE IN INTERMITTENT ADMINISTRATION OR CONSTANT INFUSION WITH OR WITHOUT BUTORPHANOL FOR ODONTOPLASTY

ABSTRACT – Procedural sedation for dental procedures in horses requires the patient to remain in a standing position, does not increasing the risk of post-anesthetic gastrointestinal complications of drug combinations, associated with the feasibility of the procedure. The objective of this study was to compare the viability, quality of sedation and evaluate the cardiorespiratory and behavioral effects in horses. Fifteen horses (10 geldings and 5 mares), aged between 4-15 years, weighing 350-503 kg were used in this study. They were allocated in two groups, (GB) bolus and (GI) infusion. The GB was treated with detomidine 0.02 mg/kg/IV and GI with detomidine 0.02 mg/kg/IV followed by continuous infusion of 0,02 mg/kg/h, both groups were premedicated with acepromazine (0.05 mg/kg/IV), with or without butorphanol (0.007 mg/kg/IV) to perform odontoplasty. When the sedation score was classified as insufficient, through behavioral assessments (chewing, tongue movement and response to oral stimulation with water), neuroleptoanalgesia was supplemented with butorphanol (0.007 mg/kg/IV) in the proposed treatment regimen, being administered as a bolus in the GB and a bolus followed by infusion (0.007 mg/kg/h/IV) in the GI. If subsequent sedation supplements were necessary, were administered detomidine (0.007 mg/kg/IV) with butorphanol (0.007 mg/kg/IV). Mucous membranes, Capillary refill time, HR, RR, intestinal motility, rectal temperature, non-invasive blood pressure, ataxia, head height, tongue movement, Chewing and head movements, response to oral stimulation with water and quality of sedation were evaluated before and at 5, 15, 30, 45, 60, 75 and 90 minutes of odontoplasty and 15 and 30 minutes after the end of the procedure. In GB, 100% of the animals required sedation supplementation to make the procedure feasible, while in the GI only 76.7% of the animals. It was observed for HR, in GI, reduction in T15, T45, T75 and 30-Post in relation to T0 ($p < 0.05$), in addition to lower values in GI in relation to GB in T30, T45, T60, T75, T90 and 15-Post ($p < 0.05$). RF, head height, decreased at all times compared to T0, in both groups, decreasing up to 56% in T5, in GB, and 70% in T60, in GI. Moderate ataxia were observed in both groups from T5 to T75 for GB and T90 for GI. There was no statistical difference for tongue movement, chewing and response to oral water stimulus. Continuous infusion of detomidine plus butorphanol reduced the need for supplemental sedation compared to bolus treatment in horses undergoing odontoplasty. The combination of detomidine/butorphanol in both administration regimens did not result in gastrointestinal disturbances.

Keywords: $\alpha 2$ adrenergic agonist, conscious sedation, neuroleptoanalgesia, odontoplasty, opioid.

LISTA DE TABELAS

Número		Página
1	Tabela 1. Médias e desvios-padrão (média±DP) da altura de cabeça (h) de equinos pré-medicados com acepromazina e tratados com detomidina em bólus ou infusão contínua associado ou não ao butorfanol (GI=8 e GB=7), obtidos antes e aos 5, 30, 60 e 90 minutos de procedimento e após 15 e 30 minutos do término da odontoplastia. LACCRE/FZEA/USP - Jaboticabal, 2021.	14
2	Tabela 2. Mediana, mínima e máxima [mediana (mínima; máxima)] de equinos pré-medicados com acepromazina e tratados com detomidina em bólus ou infusão contínua associado ou não ao butorfanol (GI=8 e GB=7), obtidos aos 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos de procedimento de odontoplastia. LACCRE/FZEA/USP - Jaboticabal, 2021.	14
3	Tabela 3. Médias e desvios-padrão (média±DP) da FC, FR, PAS, PAM, PAD e TR e mediana, mínima e máxima [mediana (mínima; máxima)] da ataxia de equinos pré-medicados com acepromazina e tratados com detomidina em bólus ou infusão contínua associado ou não ao butorfanol (GI=8 e GB=7) obtidos antes e aos 5, 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos de procedimento de odontoplastia. LACCRE/FZEA/USP - Jaboticabal, 2021.	15

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Figura 1. Ilustração dos momentos de avaliação dos parâmetros fisiológicos e comportamentais e da administração dos tratamentos. LACCRE/FZEA/USP - Jaboticabal, 2021.	8
2	Figura 2. Equino contido em tronco específico para a avaliação dos parâmetros cardiorrespiratórios e comportamentais após pré-medicação com acepromazina e tratado com detomidina em bólus ou infusão contínua associada ou não ao butorfanol para a realização da odontoplastia. UDCH/FZEA/USP - Jaboticabal, 2021.	12

1. Introdução

Os equinos, desde tempos mais distantes são empregados pelo homem como força de trabalho, transporte, poderio militar e, mais recentemente, em esportes equestres. Com o advento de melhorias nas técnicas de diagnóstico, tratamento, reprodução e nutrição, na medicina de equinos, estes animais obtiveram grande incremento na qualidade e tempo de sobrevivência, sendo necessários cuidados intensos para sua manutenção. Dentre estes cuidados, estão os aplicados pela odontologia equina, com o objetivo de manter a harmonia dental e minimizar complicações gastrointestinais decorrentes de alterações odontológicas que inviabilizam a adequada maceração do alimento, resultando em síndrome cólica, uma das maiores causas de óbito em equinos, assim como a laminite.

Para a realização de procedimentos odontológicos é necessária a sedação do paciente, devido à necessidade do uso de equipamento para abertura e manutenção da cavidade oral aberta, sendo essencial para realização da odontoplastia, bem como procedimentos de extração dentária. Desse modo, protocolos anestésicos baseados na administração de detomidina ou romifidina associado a opioides como butorfanol são comumente descritos na literatura. Porém, no Brasil, onde apenas a detomidina é comercializada, necessitam-se de alternativas para potencializar seu uso e evitar complicações associadas ao butorfanol. Sendo assim, a adoção de diferentes formas de regimes de administração de fármacos torna-se uma opção viável aos odontologistas veterinários à campo, proporcionando com mínima quantidade de equipamentos protocolos sedativos eficazes e com risco mínimo de queda do paciente ou complicações gastrointestinais pós-anestésicas.

Diante do exposto, objetivou-se, determinar a viabilidade de dois protocolos anestésicos, detomidina administrado em bólus intermitentes ou em infusão contínua, em equinos pré-medicados com acepromazina, associado ou não ao butorfanol, considerando-se condições de procedimentos à campo, a fim de determinar a exequibilidade e aspecto comportamental que os protocolos promovem, além de mensurar e comparar o consumo de detomidina e butorfanol nas duas técnicas para a realização da odontoplastia em equinos.

2. Revisão de Literatura

2.1. Odontologia em equinos

A espécie equina, comparada às outras domesticadas, foi uma das que mais contribuiu para a evolução da civilização moderna. Registros do início de sua domesticação, nas estepes do norte do Cazaquistão e região sul da Rússia, datam 3500 a.C., sendo uma espécie que afetou a humanidade quanto ao comportamento e padrões de interação e organização social em praticamente todos os continentes, exceto a Antártida (Outram et al., 2008).

A odontologia equina é uma especialidade que remonta desde a Mongólia contemporânea, onde eram realizados procedimentos dentários menores em equinos, como a

remoção de dentes decíduos problemáticos, tal como o primeiro pré-molar, popularmente conhecido como dente de lobo (Taylor et al., 2018). A extração destes dentes é um dos objetivos da odontologia equina, pois estes procedimentos são de grande importância desde tempos antigos, devido ao risco de irrupções incorretas à medida que dentes permanentes irrompem, podendo resultar em dor e incômodo ao animal de montaria. Outro importante objetivo é a correção na postura e oclusão dentária, por resultarem em problemas crônicos que acometem tanto a alimentação quanto o comportamento.

Os equinos são herbívoros que necessitam de grandes quantidades de alimento para sua manutenção diária (Thomassian, 2005; Swenson e Reece, 2006), sendo assim, os dentes incisivos realizam o corte de gramíneas, enquanto os pré-molares e molares são responsáveis pela trituração do alimento em partículas menores, facilitando a digestão. Desta forma, é imprescindível para a alimentação adequada, o melhor aproveitamento do alimento, sendo necessária manutenção da saúde dental dos equinos (Pagliosa et al., 2006). Os dentes destes animais são classificados como hipsodontes, por sua longa coroa e erupção contínua do dente. Estes são ainda denominados hipsodonte radicular, por possuírem raiz dentária distinta, separada de uma longa coroa em erupção contínua que se desgasta com o tempo (Klugh, 2010).

Desta forma, o desgaste dentário nesta espécie, que ocorre devido à movimentação para a mastigação do alimento, exigindo trituração mecânica eficaz antes da fermentação e digestão enzimática, com movimento lateral (excursão lateral) da mandíbula, bem como a presença de anisognatismo, onde a largura da maxila supera a da mandíbula, predispondo o desgaste dentário na forma de cinzel, formando as pontas excessivas de esmalte dentário. Estas pontas excessivas se formam de modo a possuírem potencial perfurocortante, resultando em lesões nas faces lingual e vestibular dos dentes mandibulares e maxilares, respectivamente (Swenson e Reece, 2006; Klugh, 2010).

Berbari Neto et al. (2013) relacionaram que, em decorrência das condições impostas pelo homem, bem como a nutrição e confinamento destes, divergindo à fisiologia e características da espécie, diversas afecções odontológicas surgiram. Dentre as alterações odontológicas, estes autores determinaram a prevalência de afecções de cavidade oral em 423 equinos com idade média de 9,4 anos, em matadouro. Dentre as afecções encontradas, pontas excessivas de esmalte dentário foram a de maior incidência (83,9%), seguido de edema de palato (66,2%), degrau (29,8%), ganchos (28,4%), onda (23,9%) e desnivelamento anterior (23,2%), enquanto fraturas apresentaram menor incidência (5%). Com base nos achados, os autores observaram que 99% dos animais avaliados apresentaram ao menos uma dentre 18 afecções listadas.

Alterações odontológicas semelhante às descritas por Berbari Neto et al. (2013) foram encontradas por Amorim et al. (2019) e Leite et al. (2019), onde relatou-se em 72 equinos de Araguaína/TO, pontas excessivas de esmalte dentário em 100% dos animais avaliados, seguido de cálculo dentário (59,46%), ganchos (35,13%) e lesões de língua (32,43%) foram as alterações mais frequentes (Amorim et al., 2019), enquanto em Uruguaiana/RS, relatou-se a prevalência de 95,2% de pontas excessivas de esmalte dentário em cavalos da raça crioulo na faixa etária entre

três e cinco anos e 82,4% entre 13 e 26 anos, criados em sistema extensivo (Leite et al., 2019), respectivamente.

Dentre os protocolos anestésicos empregados na realização de procedimentos odontológicos, é descrita a associação entre agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos (xilazina, detomidina e romifidina), fenotiazínicos (acepromazina) e opioides (metadona, morfina, butorfanol e buprenorfina) (Freeman e England, 2000; Marly et al., 2014; Taylor et al., 2014)

2.2. Fármacos

2.2.1. Agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos

Os fármacos deste grupo são empregados em equinos para obtenção de sedação para a realização de procedimentos em posição quadrupedal, procedimentos cirúrgicos menores ou pré-medicação para anestesia inalatória. São constituintes deste grupo farmacológico a xilazina, detomidina, romifidina, medetomidina e dexmedetomidina, diferindo quanto à afinidade aos receptores adrenérgicos do tipo alfa-2, variando de 160:1 a 1620:1 (Valverde, 2010; Wojtasiak-Wypart et al., 2012).

Os agonistas alfa-2 adrenérgicos possuem por característica de efeito a indução da elevação transitória da pressão arterial, acompanhada de bradicardia reflexa (decorrente do aumento da resistência vascular sistêmica) associado à redução do débito cardíaco e bloqueios atrioventriculares de 2º grau (Wagner et al., 1991). Estes efeitos cardiovasculares se devem à ativação de receptores noradrenérgicos pós-sinápticos, induzindo vasoconstrição pela contração da musculatura lisa, enquanto a redução da pressão arterial ocorre pela redução da atividade noradrenérgica do sistema nervoso simpático (Yamashita et al., 2000).

Os receptores adrenérgicos alfa-2, após sua ativação, promovem feedback negativo na liberação de noradrenalina. Como consequência, há redução da atividade do sistema nervoso central, promovendo sedação. O efeito analgésico destes fármacos está associado à diminuição da noradrenalina no *Locus coeruleus* e modulação das projeções noradrenérgicas descendentes do corno dorsal da medula espinhal. Em equinos, os efeitos comportamentais observados são ptose palpebral e labial, abaixamento da cabeça e ataxia (Stenberg, 1988).

Outros efeitos observados nos fármacos desta classe são redução da motilidade gastrointestinal e aumento do trânsito intestinal dose-dependente. Observa-se ainda, hipoinsulinemia e hiperglicemia transitórias pela inibição das células beta pancreáticas na liberação de insulina (England e Clarke, 1996; Freeman e England, 2001; Grimsrud et al., 2012).

A detomidina, um derivado imidazólico, quimicamente descrito como 4-(2,3-dimetilfenil)metil-1H cloridrato imidazólico, é um dos agonistas alfa-2 mais empregados na sedação e pré-medicação de equinos (Clarke e Taylor, 1986). Este fármaco além de possuir seletividade de receptores alfa2:alfa1 superior à xilazina e ainda possui apresentação na forma de gel (Gardner et al., 2010). Este fármaco é empregado em associação com opioides, fenotiazínicos, ou ambos, para obtenção de neuroleptoanalgesia ou na pré-medicação

anestésica. Dentre as formas de administração dos agonistas de receptores alfa-2 estão a administração na forma de bólus apenas e bólus seguido de infusão contínua. Para este fármaco, são descritas doses de 0,0075 a 0,02 mg/kg para bólus (Clarke et al., 2014) e 0,0066 mg/kg a 0,036 mg/kg/h para infusão contínua (Wilson et al., 2002).

Hollis et al. (2020) não encontraram diferenças no grau de sedação entre detomidina (0,01 mg/kg + 0,006 mg/kg/h) e medetomidina (0,005 mg/kg + 0,0035 mg/kg/h) em cavalos pré-medicados com acepromazina (0,02 mg/kg) e butorfanol (0,1 mg/kg) e submetidos a braquiterapia, sem intercorrências de caráter gastrointestinal após o término da sedação contínua e do procedimento.

2.2.2. Opioides

Os opioides compõem a principal classe farmacológica empregada na promoção de analgesia, tanto na medicina humana, quanto na medicina veterinária. Na medicina de equinos, estes fármacos são utilizados principalmente na neuroleptoanalgesia, objetivando-se sedação ou tranquilização, associado à analgesia, decorrente da associação de analgésicos, tranquilizantes, sedativos, ou ambos, para a realização de avaliação clínica, procedimentos diagnósticos e cirúrgicos (Hubbell, 2009).

Dentre os integrantes desta classe farmacológica, alguns dos comumente empregados no atendimento de equinos são a morfina, metadona, butorfanol e meperidina. Estes fármacos são classificados quanto à sua afinidade aos diferentes receptores opioides (μ , κ e δ), sendo denominados agonistas totais, agonistas parciais, agonista-antagonistas e antagonistas de receptores opioides. Dentre os fármacos anteriormente citados, a morfina, metadona e meperidina são classificados como agonistas totais de receptores μ , enquanto o butorfanol é um agonista κ e antagonista μ (Wagner, 2009).

Os receptores μ são os principais associados aos efeitos analgésicos. Estes estão distribuídos por todo SNC, principalmente no corno dorsal da medula espinhal e algumas áreas cerebrais (substância cinza periaquedutal) e são responsáveis pela via nociceptiva inibitória descendente (Borer-Weir, 2015). Os receptores κ estão associados a alguns efeitos analgésicos fracos, disforia e ao efeito teto. Os integrantes deste grupo farmacológico possuem o efeito sinérgico aos sedativos e anestésicos, reduzindo o requerimento de anestésicos. Porém, em equinos, alguns estudos falharam em demonstrar esta redução da necessidade de hipnóticos, devido aos efeitos excitatórios centrais na espécie, enquanto outros referem plano anestésico mais estável e redução nas doses suplementares de anestésicos (Vigani e Garcia-Pereira, 2013).

Os receptores opioides estão ligados à proteína G, resultando em hiperpolarização celular pelo efluxo de potássio, fechamento dos canais de cálcio e redução da produção do AMPc inibindo a via da adenilato ciclase. Desta forma reduzem a excitabilidade celular e inibem a liberação de neurotransmissores (Borer-Weir, 2015), além de elevarem o limiar nociceptivo (Love et al., 2011)

Os opioides possuem efeitos cardiovasculares mínimos, com aumento discreto ou redução na resistência vascular sistêmica e pressão arterial. Em sua maioria possuem metabolização hepática e seus metabólitos são eliminados pela urina e fezes (Gaver et al., 1980).

A ligação destes fármacos aos diferentes receptores opioides desencadeia diversificadas respostas e efeitos promovidos. Os agonistas totais são os principais opioides relacionados à efeito analgésico em diferentes espécies, porém, em equinos, estão intimamente relacionados ao aumento da atividade locomotora, excitação, redução da motilidade gastrointestinal, defecação e aumento do trânsito intestinal (Vigani e Garcia-Pereira, 2013).

O butorfanol é um opioide sintético com ação em sistema nervoso central, que atua tanto em receptores μ quanto κ , promovendo analgesia visceral (Sellon et al., 2001). Além disso, promove resposta comportamental bimodal, caracterizada inicialmente por sonolência e ataxia, seguido de prolongado aumento da atividade locomotora, caracterizada por inquietação, movimentos incessantes em círculos e aumento no número de passos, bem como redução da motilidade gastrointestinal (Sellon et al., 2001; Knych et al., 2012; Frigerio et al., 2019).

A dose empregada para a neuroleptoanalgesia em equinos em posição quadrupedal é de 0,01 - 0,1 mg/kg em bólus (Bettschart-Wolfsberger, 2015; Hollis et al., 2020) e 0,013 mg/kg/h em infusão contínua (Sanchez et al., 2008). Porém, Morman et al. (2019) empregaram o butorfanol na dose de 0,007 mg/kg associado à xilazina, detomidina ou romifidina para a avaliação de claudicação em equinos, sendo a menor dose descrita para neuroleptoanalgesia.

2.2.3. Fenotiazínicos

Os fenotiazínicos, também denominados neurolépticos ou antipsicóticos, são um grupo farmacológico com ação ampla em diversos receptores, como os adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos e histamínicos. Dentre seus efeitos pode-se observar tranquilização/sedação de grau variado dependendo da associação empregada, mediado pelo bloqueio de receptores dopaminérgicos do tipo D2, principalmente. O bloqueio deste receptor acoplado à proteína G pré e pós-sináptica reduz a atividade do cAMP, da adenilato ciclase, bem como, a condutância do cálcio e potássio (Rankin, 2015). Além disso, o bloqueio dos receptores adrenérgicos α -1 adrenérgicos, muscarínicos e histamínicos também estão relacionados à sedação.

Outros efeitos conhecidos são o efeito antiemético e antiarrítmico (Le Blanc, 1991), bem como, a característica de não produzirem analgesia e apresentarem importantes efeitos cardiovasculares, devido ao bloqueio de receptores α -1 adrenérgicos, resultando na diminuição da resistência vascular sistêmica e consequente redução da pressão arterial (Muir et al., 1979; Steffey et al., 1985; Pequito et al., 2012), além de redução da contagem de células vermelhas por sequestro esplênico (Ballard et al., 1982), ação espasmolítica intestinal em equinos (Davies e Gerring, 1983), protusão flácida do pênis e priapismo em garanhões e touros (Ballard et al., 1982), redução da atividade do centro termorregulador (Geiser, 1990).

A acepromazina, clorpromazina, levomepromazina e prometazina são integrantes do grupo dos fenotiazínicos encontrados no Brasil, porém a acepromazina é a mais empregada na rotina de atendimento médico veterinário, descrito quimicamente como 2-acetil-10-(3-dimetilaminopropil) fenotiazina. Esta é metabolizada pelo fígado em metabólitos conjugados e não-conjugados excretados pela urina. Este fármaco é comumente empregado combinado à opioides por não produzir efeito analgésico, produzindo então neuroleptoanalgesia, estado caracterizado por sedação e analgesia (Rankin, 2015).

Perante os efeitos tranquilizantes promovidos pelos fenotiazínicos, observa-se ptose palpebral, ligeira protusão da membrana nictitante e abaixamento de cabeça com doses clínicas (Booth e McDonald, 1992), porém sem aprimoramento na tranquilização ou sedação com o incremento da dose, devido ao fármaco possuir um efeito-teto, ocorrendo apenas o incremento no tempo de duração dos efeitos, esperados e adversos (Tobin e Ballard, 1979).

O pico de sedação após administração de acepromazina (0,04 mg/kg) por via intravenosa (IV) em cavalos se dá em aproximadamente, 30 minutos, com suave efeito sedativo aparente durante uma a três horas, sendo recomendado para procedimentos sedativos de longa duração, bem como transporte (Le Blanc, 1991). Diante disso, diversas associações da acepromazina a opioides, agonistas adrenérgicos alfa-2, ou ambos, são descritas em literatura, demonstrando incremento na qualidade da sedação e analgesia em cavalos, com menor incidência de efeitos adversos decorrentes da associação dos fármacos, sendo a neuroleptoanalgesia um ótimo recurso para a realização de procedimentos com cavalos em pé (Nolan e Hall, 1984; Le Blanc, 1991; Robertson, 2004).

A acepromazina é utilizada em equinos na dose de 0,02 a 0,05 mg/kg, com efeito tranquilizante aparente após 20 a 40 minutos da administração, podendo ser aparente em 60% dos cavalos (Clarke et al., 2014; Bettschart-Wolfensberger, 2015).

2.3. Neuroleptoanalgesia

O emprego de associações de fármacos sedativos, tranquilizantes, ou ambos, à analgésicos incorpora protocolos anestésicos para equinos que possibilitam a realização de avaliação e procedimentos de graus de invasividade variados, agregando relaxamento muscular, redução do nível de consciência e analgesia a equinos (Clarke et al., 1991). Desta forma obtém-se níveis de sedação e analgesia aprimorados pela associação, com menor incidência de efeitos adversos decorrentes pela mesma e menores taxas de complicações (Clarke e Paton, 1988; Potter et al., 2016; Müller et al., 2017).

Schatzmann et al. (2001) relataram incremento no limiar nociceptivo elétrico e mecânico de equinos após administração intravenosa de butorfanol ou levometadona em animais pré-medicados com detomidina, quando comparado ao grupo placebo. Marly et al. (2014) encontraram que a associação romifidina e butorfanol apresentou melhores escores de sedação e não necessitou de readministrações do agonista de receptores alfa-2 para a realização de

procedimentos oftálmicos e odontológicos em equinos, porém relataram a ocorrência de compactação de cólon ascendente em três dos 40 cavalos do estudo.

Outros trabalhos com neuroleptoanalgesia, como o de Love et al. (2011) que compararam o limiar nociceptivo térmico e mecânico da acepromazina (0,05 mg/kg) associada ao butorfanol (0,1 mg/kg) ou diferentes doses de buprenorfina (0,005 mg/kg; 0,0075 mg/kg; 0,01 mg/kg) em cavalos. Estes autores relataram que ambos os opióides promoveram aumento do limiar nociceptivo nos animais, associado à acepromazina.

Hollis et al. (2020) compararam a infusão contínua de detomidina (bólus de 0,01 mg/kg, seguido de infusão de 0,006 mg/kg/h) e medetomidina (bólus de 0,005 mg/kg, seguido de infusão de 0,0035 mg/kg/h) em cavalos pré-medicados com acepromazina 0,02 mg/kg e butorfanol (0,1 mg/kg), submetidos a braquiterapia para tratamento de tumores.

Potter et al. (2016) compararam a buprenorfina (0,01 mg/kg) com a morfina (0,1 mg/kg) em cavalos pré-medicados com acepromazina (0,02 mg/kg) e tratados com detomidina em bólus (0,01 mg/kg) seguido de infusão contínua (0,036 mg/kg/h) em animais submetidos a procedimentos odontológicos e de seio nasal. Estes autores concluíram que a buprenorfina promoveu sedação profunda, associado a maior índice de complicações (excitação/desconforto abdominal) comparado à morfina.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

- Avaliar e comparar o emprego de detomidina na forma de bólus intermitente ou infusão contínua quanto à sedação dos equinos submetidos à odontoplastia e a necessidade de suplementação da neuroleptoanalgesia com butorfanol.

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar o aspecto cardiorrespiratório, comportamental e exequibilidade da odontoplastia em equinos sob sedação com detomidina em bólus intermitente ou infusão contínua associado ou não ao butorfanol.
- Determinar e comparar a quantidade de detomidina e butorfanol necessários para realização do procedimento em cada grupo.

4. Material e métodos

4.1. Comissão de ética no uso de animais

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, USP, câmpus de Pirassununga sob o número 1167131219 (ID001412)

4.2. Animais

O estudo foi desenvolvido nas dependências do Setor de Clínica e Cirurgia de Equinos da Unidade Didática Clínico Hospitalar (UDCH), da FZEA/USP, em parceria com o Centro de Apoio ao Ensino e Pesquisa (CAEP), no Centro de Odontologia Equina (COE) da FMVZ/USP, em Pirassununga – SP. Foram selecionados 15 equinos adultos (10 cavalos machos castrados e cinco éguas), com idade aproximada entre seis e doze anos, com peso corporal entre 300 e 500 kg, sem raça definida, considerados hígidos após avaliação física e laboratorial (hemograma, ureia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamil transpeptidase (GGT) cujos valores apresentaram-se dentro de normalidade para a espécie. Estes eram provenientes de propriedades particulares e foram encaminhados para a realização de procedimento de odontoplastia. Após a chegada dos animais na instituição, foram submetidos à jejum alimentar de 12 horas previamente ao estudo, sendo mantidos em baias individuais. Os animais foram submetidos à avaliação da cavidade oral apenas durante a execução do estudo, não padronizado-se as alterações orodentais de todos animais, no entanto, apenas o procedimento de odontoplastia foi realizado em todos, independente das outras alterações presentes, padronizando-se o estímulo oral realizado. O procedimento experimental foi desenvolvido em ambos períodos, manhã e tarde.

4.3. Delineamento experimental

Os animais foram distribuídos em dois grupos, denominados grupo bólus (GB, n=7) e grupo infusão (GI, n=8). Em ambos os grupos os animais foram pré-medicados com 0,05 mg/kg de acepromazina (Acepran® 1% - Vetnil, Louveira-SP, Brasil), IV, 30 minutos antes da administração dos respectivos tratamento:

- Tratamento bólus (GB), administração de detomidina (Dormiun® V – Agener União, São José do Rio Preto, Brasil), 0,02 mg/kg, IV, em bólus.
- Tratamento infusão (GI), administração de detomidina, 0,02 mg/kg, IV, em bólus, seguido de infusão contínua, na taxa de 0,02 mg/kg/h, IV.

Durante a realização do estudo, quando em quaisquer dos grupos, em qualquer momento, os escores de avaliação comportamental (movimento de mastigação, movimento de língua e resposta ao estímulo oral com água) fossem insatisfatórios, dificultando ou impossibilitando a execução do procedimento de odontoplastia, administrou-se butorfanol (Butorfin® 1% - Vetnil, Louveira-SP, Brasil), na dose de 0,007 mg/kg IV, seguindo o modelo de administração de cada grupo, bólus intravenoso para GB e bólus seguido de infusão contínua para o GI, complementando-se a neuroleptoanalgesia. O volume de butorfanol para a infusão contínua era acrescido na solução de

No GB realizou-se administração bólus, enquanto no GI, após o bólus, diluiu-se o volume de butorfanol necessário para a dose de 0,007 mg/kg/h na mesma solução em que a infusão de detomidina foi preparada.

Nos subsequentes episódios, que necessitassem de sedação complementar no GB ou GI, seguindo os critérios previamente descritos, administrou-se na forma de bólus, IV a associação de detomidina (0,007 mg/kg) e butorfanol (0,007 mg/kg).

As avaliações de coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar (TPC), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura retal (TR), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM), diastólica (PAD), ataxia e exposição de pênis foram realizados antes (T0) e aos 5 (T5), 15 (T15), 30 (T30), 45 (T45), 60 (T60), 75 (T75) e 90 (T90) minutos após tratamento, seguido de 15 (15-Pós) e 30 (30-Pós) minutos após o término do procedimento da odontoplastia. As avaliações de qualidade de sedação, movimentação de língua, movimentação de mastigação e resposta a estímulo oral com água foram realizados antes (T0) e após 15 (T15), 30 (T30), 45 (T45), 60 (T60), 75 (T75) e 90 (T90) minutos após a administração do tratamento. A altura de cabeça (h) foi avaliada antes (T0) e 5 (T5), 30 (T30), 60 (T60), 90 (T90) minutos após o tratamento, seguido de 15 (15-PÓS) e 30 (30-PÓS) minutos após o término do procedimento. Todas avaliações foram realizadas por único avaliador durante todo o estudo.

Uma vez finalizado o procedimento, avaliou-se a exequibilidade do mesmo e as doses de detomidina e butorfanol empregadas para a sedação dos animais durante o estudo. Os momentos de avaliação dos parâmetros fisiológicos e comportamentais estão representados na figura 1.

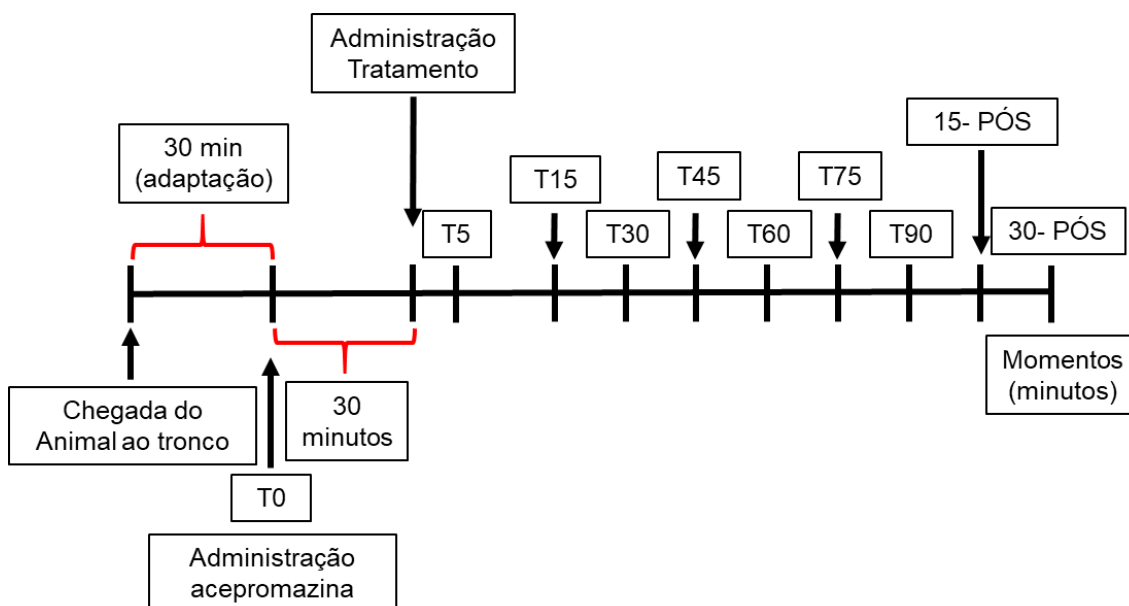


Figura 1. Ilustração dos momentos de avaliação dos parâmetros cardiorrespiratórios e comportamentais de equinos pré-medicados com acepromazina e tratados com detomidina em bólus (GB, n=7) ou infusão contínua (GI, n=8) associado ou não ao butorfanol, antes aos 5, 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos de odontoplastia e 15 e 30 minutos após o término do procedimento. Jaboticabal, 2021.

4.4. Procedimento experimental

No dia do estudo, em sala climatizada (25°C), os animais foram contidos fisicamente em tronco específico (Figura 2), onde era realizado ambientação à instalação durante 30 (trinta) minutos, previamente ao início do experimento. Transcorrido este tempo, era realizada tricotomia e antissepsia com clorexidina degermante e álcool 70% em terço médio da região cervical direita para cateterização da veia jugular externa direita com cateter 14G (BD Angiocath 14G, Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda., São Paulo, Brasil) e adaptador (Plug adaptador PRN, Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda., São Paulo, Brasil), seguido de administração de solução heparinizada para manutenção do acesso venoso e posterior administração dos tratamentos. Ao contínuo, foi realizada inspeção e palpação das estruturas da cabeça do animal com a cavidade oral fechada, avaliando-se a simetria entre os músculos temporais, cristas faciais e movimentos rostrocaudais e láterolaterais por meio de palpação externa da arcada dentária.

Após a administração da detomidina, em bólus no GB e bólus seguido do início da infusão contínua, com auxílio de bomba de infusão peristáltica, para o GI, foram aguardados 10 minutos para o início do preparo dos animais (posicionamento do abre-boca, seguido de ajuste do posicionamento do suporte para manutenção da altura de cabeça para procedimentos odontológicos). Porém, no GI, iniciou-se a infusão contínua imediatamente após a administração do tratamento, com auxílio de bomba de infusão peristáltica linear (ST1000, Samtronic, Bragança Paulista, Brasil) de solução de detomidina diluído em NaCl 0,9% de 1 litro (Cloreto de sódio 0,9%, KabiPac, Fresenius Kabi Brasil Ltda, Jaguariúna, Brasil) na dose anteriormente descrita. Nos casos de suplementação da neuroleptoanalgesia, o butorfanol foi diluído na mesma solução da detomidina, corrigindo-se o volume de fármaco necessário ao volume restante de solução. Em seguida foi realizada a inspeção interna da cavidade oral, sempre pelo mesmo avaliador, seguindo a técnica descrita por Klugh (2010), constatando a presença de pontas excessivas de esmalte dentário e presença ou ausência de demais lesões orais e/ou dentárias.

Dentre as alterações dentárias encontradas nos animais do estudo, foram constatados a presença de fratura de dente (elemento 109) em um dos animais e três animais com muitas alterações na cavidade oral, totalizando quatro animais, três do GB e um do GI. Independentemente das alterações odontológicas de cada animal, realizou-se apenas a odontoplastia, padronizando-se o procedimento para avaliação da sedação dos animais.

4.5. Avaliação fisiológica

4.5.1. Coloração de mucosas ocular e oral

As mucosas foram avaliadas após exposição digital e classificadas em escores de 1 a 3, sendo: (1) pálida, (2) rósea e (3) congesta.



Figura 2. Equino contido em tronco específico para a avaliação dos parâmetros cardiorrespiratórios e comportamentais após pré-medicação com acepromazina e tratado com detomidina em bólus ou infusão contínua associada ou não ao butorfanol para a realização da odontoplastia. UDCH/FZEA/USP - Jaboticabal, 2021.

4.5.2. Tempo de preenchimento capilar (TPC) em segundos

O TPC foi avaliado por meio de pressão digital por cinco segundos em gengiva, na região superior dos incisivos maxilares, sendo realizada em duplicata.

4.5.3. Frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm)

A mensuração foi realizada pela auscultação por meio de fonendoscópio posicionado em região cardíaca (3º ou 4º espaço intercostal esquerdo) durante um minuto.

4.5.4. Frequência respiratória (FR) em movimentos por minuto (mpm)

O registro foi realizado indiretamente, por meio da contagem das excursões do gradil costal, durante um minuto.

4.5.5. Motilidade intestinal

A motilidade intestinal foi avaliada por meio de auscultação de cada um dos quatro quadrantes abdominais durante três minutos, anotando-se a presença de sinais de timpanismo e alterações na motilidade gastrointestinal (hipomotilidade e hiperomotilidade) em cada avaliação.

4.5.6. Temperatura Retal (TR) em graus Celsius

A temperatura retal foi mensurada por meio de termômetro clínico convencional (mercúrio) introduzido e mantido no reto do animal por três minutos.

4.5.7. Pressão arterial não invasiva (PANI) em mmHg

As pressões sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) foram mensuradas pelo método oscilométrico, com auxílio de monitor multiparamétrico (Mec 1200Vet, Mindray) e manguito de largura equivalente à 40% da circunferência da cauda do animal, conforme descrito por Olsen et al. (2016). Cada avaliação foi realizada em triplicata e adotou-se a média entre as aferições. O efeito hidrostático sobre a distância vertical entre o cuff e a altura do átrio direito foi corrigido adicionando-se 0,736 mmHg para cada centímetro de diferença de altura nas mensurações.

4.6. Avaliações comportamentais

As avaliações comportamentais foram: avaliação geral da realização da odontoplastia; ataxia; exposição peniana; altura da cabeça ao solo (h); movimento de língua; movimento de mastigação; reposta ao estímulo oral com água e qualidade de sedação, conforme descrito por Roscoe (2007).

4.6.1. Avaliação do comportamento durante a odontoplastia em escores de 1 a 5

O comportamento dos animais dentro do tronco de contenção foi classificado ao final do procedimento em: (1) Impossível: o procedimento teve que ser cancelado devido à falta de sedação; (2) Ruim: procedimento concluído, mas com dificuldades devido a maior interferência do cavalo; (3) Razoável: procedimento concluído, mas com interferência moderada de resposta do cavalo; (4) Bom: procedimento concluído com bastante facilidade, mas com interferência sutil de resposta do cavalo e (5) Ótimo: procedimento realizado facilmente, sem nenhuma interferência do cavalo.

4.6.2. Grau de ataxia em escores de 1 a 5

O grau de ataxia dos animais dentro do tronco de contenção durante o procedimento foi classificado em: (1) Animal apoiado no troco e/ou membros pélvicos cruzados e/ou membros torácicos semiflexionados; (2) Animal alternando os membros e, por vezes, encostado no tronco; (3) Animal em mudança constante de apoio dos membros, sem enconstar no trondo; (4) animal com membros apoiados normalmente e alternando o apoio e (5) Ataxia ausente.

4.6.3. Exposição peniana em escores de 0 a 1

Em animais machos, foi anotado em qual momento ocorreu o relaxamento e exposição peniana durante o período experimental, sendo classificada como exposição (1) ou não exposição (0).

4.6.4. Altura da cabeça em relação ao solo (h) em centímetros (cm).

Com auxílio de trena, estimou-se a distância entre o lábio inferior do animal até o solo. Esta avaliação foi realizada após pausa no procedimento e liberação da cabeça. Aguardou-se um minuto para o ajuste da altura da cabeça do animal antes da mensuração. Após o término do estudo, os valores de altura de cabeça foram transformados em porcentagem, sendo o valor mensurado no T0 considerado 100%, para cada animal, e os valores encontrados nos demais tempos de avaliações, transformados em porcentagem com relação ao valor em T0. Desta forma, anotou-se a redução em porcentagem em relação ao valor inicial para a altura de cabeça.

4.6.5. Movimentação da língua em escores de 1 a 5

A avaliação do tônus da língua foi realizada com um estímulo manual, utilizando luvas de procedimento e o auxílio de abre-boca específico para espécie equina. Os animais foram avaliados e classificados em um escore de 1 a 5 sendo: (1) Língua com movimentação intensa; (2) Língua com movimentação moderada; (3) Língua sem movimentação e reativa ao toque, (4) Língua sem movimentação e reativa à tração manual e (5) Língua sem movimentação e sem reação ao toque.

4.6.6. Movimentos mastigatórios e de cabeça em escores de 1 a 5

Os movimentos mastigatórios foram observados e classificados em: (1) Impossibilidade de permanecer com o abre-boca; (2) Presença de mastigação intensa e presença de movimento brusco de cabeça; (3) Presença de mastigação e presença de movimento repetido de cabeça; (4) Presença de mastigação e ausência de movimento repetido e/ou brusco de cabeça e (5) Ausência de mastigação ou movimento repetido e/ou brusco de cabeça.

4.6.7. Resposta ao estímulo oral com água em escores de 1 a 5

Foi instilado 60 mL de água no interior da cavidade oral, na altura do terço médio da língua do animal e avaliou-se a reação ao estímulo, classificando-o em: (1) Movimento de língua, mastigação e movimento de cabeça; (2) Movimentos de língua e mastigação; (3) Movimentos moderados de língua; (4) Movimentos sutis de língua e (5) Ausência de reação

4.6.8. Qualidade de sedação em escores de 1 a 5

Foi determinado por avaliador experiente, classificando-a de 1 a 5, sendo (1) animal sem sinais de sedação; (2) sedação leve, com resposta intensa à intervenção; (3) sedação intermediária, com resposta moderada à estímulo; (4) sedação moderada, com resposta sutil ao procedimento; (5) sedação adequada, sem resposta à odontoplastia.

4.6.9. Frequência de micção e defecação

Foi anotada a frequência de micção e defecação durante o período experimental.

4.7. Análise estatística

Os dados obtidos foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para normalidade. Em seguida, os dados paramétricos foram submetidos ao teste de análise de variância (ANOVA) de uma via para repetições múltiplas para diferenças, seguido do pós-teste de Bonferroni para análise entre momentos e teste T de Student não pareado para comparação entre grupos. Os dados não paramétricos foram submetidos ao teste de Friedman para repetições múltiplas, para encontrar diferenças, seguido do pós-teste de Bonferroni para avaliação entre momentos, seguido do teste de Mann-Whitney para amostras independentes para a comparação entre grupos. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes para $p \leq 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa GraphPad Prism version 7.00.

5. Resultados

Em os todos animais do estudo a mucosa oral permaneceu rósea e com tempo de preenchimento capilar de dois segundos. Além disso, não foi observada queda de nenhum dos animais durante o estudo. Dentre os animais machos do estudo (10/15), todos apresentaram exposição de pênis durante o período experimental, a partir de cinco minutos após a administração bólus de detomidina, exceto um animal que apenas expôs o pênis a partir de 30 minutos, perdurando até o final do estudo.

Com relação à frequência de micção e defecação, 14 dos 15 animais (93,4%) urinaram ao menos uma vez, enquanto nenhum dos animais defecou durante o estudo. Os resultados dos parâmetros FC, FR, PAS, PAM, PAD, TR e ataxia estão descritos na tabela 1. Na avaliação da FC, não foram observadas alterações no GB, enquanto no GI observou-se redução nos momentos T15, T45, T75 e 30-PÓS em relação à T0 ($p < 0,05$). Além disso, comparando os dois grupos a FC no GI foi menor nos momentos T30, T45, T60, T75, T90 e 15-PÓS ($p < 0,05$).

Quanto a FR, o GI, apresentou redução em T15 em relação a 30-PÓS, e em T5 comparado a 30-PÓS no GB ($p < 0,05$). Para esta variável não houve diferença entre grupos. A PAS e PAM houve apenas diferença entre grupos em T90 ($p < 0,05$), sendo os valores em GB

menores do que GI. Para PAD não foram observadas diferenças entre momentos ou entre grupos.

Em relação à TR, observou-se redução desta durante o tempo de procedimento, em ambos os grupos, de $37,6 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ e $37,2 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ para $35,9 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ e $36,0 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ para o GB e GI ($p < 0,05$), respectivamente.

Para a ataxia, observou-se redução em T5, T15, T30, T60 e T75 em relação a T0 para o GB, enquanto para o GI observou-se redução em T30, T45, T75 e T90 comparado ao T0. Não foram observadas diferenças entre grupos.

Durante o estudo foram necessárias administrações de detomidina e butorfanol, tanto no GB quanto no GI para manutenção da sedação e viabilização da odontoplastia. No GB, todos os sete animais necessitaram de administração de cinco (2;6) doses adicionais de detomidina e butorfanol além da inicial, após avaliação comportamental insatisfatória para a realização do procedimento proposto no estudo, apresentando movimentos mastigatórios, movimentos de língua e resposta ao estímulo oral com água, associados ou isoladamente; No GI, dois dos oito animais do grupo apresentaram escores comportamentais ótimos, não necessitando de administrações adicionais de detomidina e/ou butorfanol, enquanto os seis animais restantes necessitaram de duas (0;3) doses adicionais para a exequibilidade do procedimento.

A dose total de fármacos empregados no procedimento odontológico no GB foi de $0,039 \pm 0,006$ mg/kg e $0,02 \pm 0,006$ mg/kg para detomidina e butorfanol, respectivamente, enquanto no GI, foram empregados $0,057 \pm 0,014$ mg/kg e $0,006 \pm 0,008$ mg/kg de detomidina e butorfanol, respectivamente. Estes valores são a doses médias, em mg/kg, dos fármacos empregados para a realização do procedimento, sendo obtidos a partir da somatória do volume administrado em bólus (GB) e bólus seguido de infusão contínua (GI), dividido pelo peso do animal.

Quanto às avaliações comportamentais, como qualidade da sedação durante o procedimento odontológico, movimento de língua, movimento de mastigação e resposta ao estímulo oral com água, classificado em escores de 1 a 5 (Tabela 2), não foram encontradas diferenças entre momentos para todas variáveis comportamentais ($p > 0,05$). Na comparação entre grupos, apenas o movimento de língua apresentou menor mediana para o GB, em relação ao GI, em T90 ($p < 0,05$).

Para a altura de cabeça (Tabela 3), para $p < 0,05$, encontrou-se redução em T5, T30, T60, T90, 15-Pós e 30-Pós em relação ao T0, além de redução em T30 comparado a 15-PÓS, T60 em relação a 15-PÓS e 30-PÓS e em T90 comparado a 30-PÓS, para o GI. Para o GB, observou-se redução em T5, T30, T60, 15-PÓS e 30-PÓS comparado a T0, além de redução em T5 comparado a 15-PÓS e 30-PÓS. Observou-se ainda diferença entre grupos em T30 e T60, no qual o GI apresentou maior redução da altura de cabeça nestes momentos comparados ao GB.

Tabela 1. Médias e desvios-padrão (média±DP) da FC, FR, PAS, PAM, PAD e TR e mediana, mínima e máxima [mediana (mínima; máxima)] do grau de ataxia de equinos pré-medicados com acepromazina e tratados com detomidina em bólus (GB, n=7) ou infusão contínua (GI, n=8) associado ou não ao butorfanol obtidos antes e aos 5, 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos de procedimento e após 15 e 30 minutos após o término da odontoplastia. LACCRE/FZEA/USP - Jaboticabal, 2021.

	Tratamento	T0	T5	T15	T30	T45	T60	T75	T90	15-Pós	30-Pós
FC (bpm)	GB	41±4	32±6	33±7	36±4	34±4	36±4	36±5	37±3	37±6	37±8
	GI	39±4 ^a	30±5 ^{ac}	28±4 ^{bc}	30±4 ^{ac*}	29±3 ^{bc*}	31±3 ^{ac*}	28±5 ^{bc*}	30±4 ^{ac*}	28±4 ^{ac*}	30±2 ^{bc}
FR (mpm)	GB	25±10 ^{ac}	15±4 ^{ac}	15±5 ^a	15±5 ^{ac}	14±4 ^{ac}	18±4 ^{ac}	14±3 ^{ac}	17±7 ^{ac}	13±4 ^{ac}	12±3 ^{bc}
	GI	19±6 ^{ac}	16±5 ^a	18±5 ^{ac}	13±4 ^{ac}	16±5 ^{ac}	14±2 ^{ac}	16±5 ^{ac}	13±3 ^{ac}	13±3 ^{ac}	11±2 ^{bc}
PAS (mmHg)	GB	119±17	105±26	106±17	110±6	105±25	100±10	103±19	91±18*	91±20	90±9
	GI	115±20	105±15	110±25	104±23	103±30	109±29	103±26	120±20	93±12	93±9
PAM (mmHg)	GB	83±10	80±25	78±11	83±9	77±19	79±8	75±9	69±11*	66±15	68±9
	GI	80±11	87±15	82±16	80±17	77±29	87±24	82±20	89±19	79±13	65±11
PAD (mmHg)	GB	49±8	64±22	61±17	67±19	59±22	58±13	54±11	52±10	45±26	45±11
	GI	55±11	74±19	69±19	63±18	65±29	64±25	64±19	66±15	52±15	46±20
TR	GB	37,7±0,4 ^a	37,5±0,6 ^{ace}	37,6±0,4 ^{ab}	37,2±0,7 ^{ace}	37,3±0,5 ^{ace}	37,1±0,6 ^{ace}	37,0±0,3 ^{abc}	36,8±0,5 ^{ace}	36,2±0,4 ^{cde}	35,9±0,4 ^e
	GI	37,6±0,4 ^{ac}	37,2±0,4 ^{ac}	37,2±0,4 ^{ac*}	37,3±0,5 ^a	37,1±0,6 ^{ac}	37,0±0,5 ^a	36,8±0,5 ^{ac}	36,8±0,5 ^{acd}	36,2±0,3 ^{bd}	36,0±0,3 ^{bd}
Ataxia	GB	5 (5;5) ^a	2 (1;3) ^{bc}	2 (1;3) ^{bc}	1 (1;3) ^{bc}	2 (1;3) ^{ac}	2 (1;2) ^{bc}	1 (1;4) ^{bc}	2 (1;4) ^{ac}	2 (1;4) ^{ac}	3 (2;4) ^{ac}
	GI	5 (5;5) ^a	2 (1;4) ^{ac}	2 (1;4) ^{ac}	1 (1;4) ^{bc}	1 (1;3) ^{bc}	2 (1;3) ^{bc}	1 (1;3) ^{bc}	1 (1;3) ^{bc}	2 (1;4) ^{ac}	4 (2;4) ^{ac}

Entre grupos: médias ou medianas seguidas por "*" diferem entre si (p < 0,05)

Entre momentos: médias ou medianas seguidas por letras distintas na linha diferem entre si (p < 0,05)

Para o número de repiques (administrações de detomidina e butorfanol para a manutenção da sedação dos animais durante o procedimento, observou-se incidência de cinco (71,5%) em T30, quatro (57,2%) em T45, quatro (57,2%) em T60, quatro (57,2%) em T75 e três (42,9%) em T90, totalizando 20 repiques no GB comparado à uma administração (12,5%) em T15, duas (25%) em T45, quatro (50%) em T60 e uma (12,5%) em T90, totalizando 8 repiques no GI.

Tabela 2. Médias e desvios-padrão (média±DP) da altura de cabeça (%), em porcentagem, de equinos pré-medicados com acepromazina e tratados com detomidina em bólus (GB, n=7) ou infusão contínua (GI, n=8) associado ou não ao butorfanol, obtidos antes e aos 5, 30, 60 e 90 minutos de procedimento e após 15 e 30 minutos o término da odontoplastia. LACCRES/FZEA/USP - Jaboticabal, 2021.

Tratamento	T0	T5	T30	T60	T90	15-Pós	30-Pós
h(%)							
GB	1 ^a	0,44±0,1 ^{bd}	0,56±0,16 ^{bc}	0,58±0,2 ^{bc}	0,62±0,31 ^{acd}	0,68±0,18 ^c	0,75±0,12 ^c
GI	1 ^a	0,4±0,17 ^{bcd}	0,36±0,14 ^{be*}	0,3±0,11 ^{b*}	0,38±0,13 ^{bc}	0,56±0,08 ^{cd}	0,65±0,16 ^{de}

Entre grupos: médias seguidas por "***" diferem entre si (p < 0,05)

Entre momentos: médias seguidas por letras distintas na linha diferem entre si (p < 0,05)

Tabela 3. Mediana, mínima e máxima [mediana (mínima; máxima)] dos escores de avaliação (1 a 5) estabelecidos para as variáveis abaixo discriminadas, avaliadas em equinos pré-medicados com acepromazina e tratados com detomidina em bólus (GB, n=7) ou infusão contínua (GI, n=8) associado ou não ao butorfanol, obtidos aos 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos de procedimento de odontoplastia. LACCRES/FZEA/USP - Jaboticabal, 2021.

	Tratamento	T15	T30	T45	T60	T75	T90
Qualidade sedação	GB	5 (4;5)	4 (3;5)	4 (2;5)	5 (4;5)	4 (3;5)	4 (3;5)
	GI	4 (3;5)	4 (4;5)	3 (3;5)	4 (3;5)	5 (3;5)	4 (4;5)
Movimento de língua	GB	4 (3;5)	4 (2;5)	4 (2;5)	5 (3;5)	4 (3;5)	3 (2;5)*
	GI	4 (3;5)	4 (4;5)	4 (3;5)	4 (3;5)	5 (3;5)	5 (4;5)
Movimento de mastigação	GB	4 (3;5)	4 (3;5)	4 (3;5)	5 (3;5)	4 (3;5)	4 (3;5)
	GI	5 (4;5)	5 (4;5)	5 (3;5)	4 (3;5)	5 (4;5)	5 (4;5)
Resposta ao estímulo oral com água	GB	4 (2;5)	4 (2;5)	4 (2;5)	4 (2;5)	4 (2;5)	4 (2;5)
	GI	5 (2;5)	5 (4;5)	5 (3;5)	5 (3;5)	5 (3;5)	5 (4;5)

Entre grupos: medianas seguidas por "***" diferem entre si (p < 0,05)

Entre momentos: medianas seguidas por letras distintas na linha diferem entre si (p < 0,05)

6. Discussão

Dentre os animais do estudo, quase 100% apresentaram micção durante o procedimento, enquanto nenhum animal defecou. Isto provavelmente se deve ao efeito dos

agonistas dos receptores alfa-2, que inibem a liberação de insulina, resultando em hiperglicemia e consequente diurese osmótica (Zeiler, 2015). Além disso, estes promovem redução dose-dependente da motilidade do trato gastrointestinal, enquanto o butorfanol promove aumento do tempo de trânsito intestinal (Valverde, 2010; Knych et al., 2012.).

Os agonistas dos receptores alfa-2 possuem efeitos cardiovasculares importantes, tal como bradicardia reflexa ao aumento da resistência vascular periférica, resultando em hipertensão transitória e posterior manutenção da bradicardia pelo feedback negativo na liberação de noradrenalina, reduzindo seus efeitos sobre o sistema simpático (Yamashita et al., 2000). No estudo, o GB não apresentou redução na FC, provavelmente devido ao regime de administração (bólus intermitente) não ter sido capaz de manter a concentração plasmática estável comparado à infusão contínua, para manutenção do grau de sedação do animal (Ringer et al. 2013) e analgesia necessários para suprimir a resposta ao estresse dos animais, provocado pelo procedimento (Müller et al., 2017).

No estudo, apesar de não serem encontradas diferenças estatísticas para pressão arterial, sugere-se menores médias para PAM, entre 65-83 mmHg. Isto provavelmente se deve à presença da acepromazina no protocolo anestésico, sendo descritas médias de PAM entre 78-110 mmHg por Olsen et al. (2016) após administração de 0,1-0,2 mg/kg/IV de acepromazina apenas.

A redução da FC no GI, a partir de T15 até o final do estudo, está relacionado ao equilíbrio plasmático atingido após bólus de detomidina seguido de infusão contínua. Desta forma manutenção da sedação foi melhor, comparado ao bólus intermitente.

Apesar de Müller et al. (2017) relatarem falha na supressão da resposta ao estresse induzido cirurgicamente com romifidina bólus (0,03 mg/kg) seguido de infusão contínua (0,05 mg/kg/h), para a extração de dentes em equinos, a associação de romifidina na mesma dose e butorfanol bólus (0,02 mg/kg) seguido de infusão contínua (0,04 mg/kg/h), mostrou-se eficaz. Este resultado foi atribuído ao efeito analgésico do butorfanol e potencialização dos efeitos pela associação dos fármacos. Todavia, no estudo desenvolvido, utilizou-se dose de butorfanol inferior (0,007 mg/kg) à descrita para a realização de procedimentos odontológicos, mas descrita em associação à xilazina, detomidina ou romifidina para avaliação de claudicação em cavalos (Moorman et al., 2019).

Acredita-se que o regime de administração dos protocolos, tanto na forma de bólus intermitente, quanto infusão, tenha diferido no efeito analgésico e sedativos do butorfanol na dose utilizada, sendo menos eficiente quando em bólus do que infusão. Portanto, a redução da FC a partir de T15 até T75 no GI, ocorreu devido a concentração plasmática dos fármacos serem mantidas constantes, quando comparado ao GB (Wilkinson, 2005). Outra hipótese é o efeito da acepromazina ter potencializado os efeitos dos fármacos subsequentes (detomidina e butorfanol), justificando alguns animais do grupo infusão não terem necessitado da complementação da neuroleptoanalgesia para o procedimento.

A temperatura retal dos animais reduziu ao longo do procedimento de odontoplastia, sendo este efeito atribuído à acepromazina, que inibe a termorregulação associado aos efeitos

sedativos da neuroleptoanalgesia com detomidina e butorfanol, reduzindo o metabolismo dos animais e consequentemente a temperatura destes. Porém, a temperatura retal oscilou entre 37,7°C a 35,9°C (Geiser, 1990).

Em ambos os grupos, observou-se grau de ataxia significativo a partir de T5 até T90, com menores efeitos em 15-Pós. Esta condição está diretamente relacionada à ataxia dose-dependente promovida pelos agonistas de receptores alfa-2, potencializada pela associação com fenotiazínicos e opioides (Kamerling et al., 1988; England et al., 1992; Lopez-Sanroman et al., 2013). Acredita-se que o GB apresentou grau de ataxia moderado a alto, equivalendo-se à ataxia observada no GI, devido à maior quantidade de readministrações dos fármacos.

Com a realização deste estudo foi possível avaliar o grau de sedação, ataxia, resposta dos animais aos estímulos provocados pela odontoplastia e segurança dos protocolos baseados em acepromazina (0,05 mg/kg) IV associado a detomidina em bólus intermitente (GB: 0,02 mg/kg) e infusão (GI: 0,02mg/kg + 0,02mg/kg/h) suplementada ou não com butorfanol bólus intermitente (GB: 0,007 mg/kg) ou infusão (GI: 0,007 mg/kg + 0,007 mg/kg/h).

A associação de fenotiazínicos, opioides e agonistas dos receptores alfa-2, denominada neuroleptoanalgesia, possibilita a formulação de protocolos anestésicos que promovam sedação e analgesia com segurança ao procedimento realizado no paciente equino. Desta forma, associando-se integrantes destes grupos farmacológicos, se reduz as doses dos fármacos empregados e, consequentemente seus efeitos adversos, potencializando os efeitos sedativos e analgésicos, quando em associação (Clarke et al., 2014).

A realização de procedimentos cirúrgicos com o animal em posição quadrupedal proporciona menor índice de mortalidade (0,08 – 1,8%) associado ao procedimento anestésico, principalmente pela ausência de decúbito, acarretando menores alterações hemodinâmicas, comparado ao decúbito dorsal, não sendo observadas alterações significantes em parâmetros como coloração de mucosas e TPC, apesar da vasoconstrição mediada pelos agonistas dos receptores alfa-2 (England e Clarke, 1996; Dugdale e Taylor, 2016; Laurenza et, 2020). Desta forma, mesmo utilizando-se de fármacos que afetem a hemodinâmica do paciente, o grau de comprometimento não chega a ser tão intenso quanto aquele observado mediante o uso dos anestésicos inalatórios. Vasodilatação por halogenados, diminuição do inotropismo e redução do retorno venoso, dentre outros, são algumas das desvantagens do uso dos anestésicos inalatórios (Clarke et al., 2014).

O emprego da acepromazina em protocolos de neuroleptoanalgesia em equinos tem por objetivo tranquilizar o animal previamente à sedação para o procedimento em questão, sendo amplamente descrito em protocolos para esta finalidade (Clarke e Paton, 1988; Potter et al., 2016; Müller et al., 2017). Porém, no estudo, foi possível observar menor necessidade suplementação da sedação com detomidina e butorfanol apenas no GI, comparado ao GB. Isto possivelmente está associado ao regime de administração dos fármacos, bólus intermitente e infusão contínua, respectivamente. Sendo a sedação insuficiente quando associado ao regime de bólus.

Durante o estudo, não foi observado decúbito de nenhum dos animais com os protocolos propostos. Wilson et al. (2002) descreveram o emprego de detomidina ($0,0075 \text{ mg/kg} + 0,036 \text{ mg/kg/h}$), e butorfanol ($0,019 \pm 0,0165 \text{ mg/kg}$) associado a bloqueios locorreionais para a realização de procedimentos cirúrgicos variados em cavalos e também não relataram esta complicação, apesar de os mesmos terem apresentado ataxia intensa, assim como foi observado no presente estudo. Dentre outros efeitos associados aos agonistas dos receptores alfa-2 e à acepromazina, anotou-se relaxamento e exposição peniana em 100% dos equinos machos do estudo, porém sem complicações relacionadas.

Para a realização de procedimentos odontológicos em equinos, Gozallo-Marcilla et al. (2019) relataram a necessidade do uso de espéculo para a manutenção da abertura da cavidade oral. Para tal, foi necessário grau de sedação compatível ao procedimento, bem como minimizar ou suprimir respostas do paciente aos estímulos em gengivas, bochechas e língua. Além disso, relataram também que, para a realização de procedimentos desta natureza, necessitou-se de maior grau de sedação do que para laparotomia, empregando-se detomidina na dose $0,0169 \text{ mg/kg/h}$ associado à metadona ($0,2 \text{ mg/kg}$) em bólus, IV, seguido de infusão contínua ($0,05 \text{ mg/kg/h}$). Neste estudo foram realizados bloqueios locorreionais adicionalmente ao protocolo de neuroleptoanalgesia.

Enquanto isso, Muller et al. (2017) relataram a importância do butorfanol na dose de $20 \text{ mg/kg} + 0,04 \text{ mg/kg/h}$ na neuroleptoanalgesia, a fim de promover analgesia e sedação, bem como suprimir a atividade da língua, promovendo melhores condições para a realização da odontoplastia, corroborando com os achados neste estudo, em que a suplementação da sedação na maioria dos animais de ambos os grupos foi necessária, pelo procedimento odontológico e estímulos do mesmo, exigindo maior grau de sedação para manutenção do nível de consciência do animal.

Com relação à quantidade de detomidina e butorfanol necessários para a realização da odontoplastia neste estudo, observou-se que, para o GB foram necessários $0,039 \pm 0,006 \text{ mg/kg}$ de detomidina e $0,02 \pm 0,006 \text{ mg/kg}$ de butorfanol, enquanto no GI foram necessários $0,057 \pm 0,014 \text{ mg/kg}$ e $0,006 \pm 0,008 \text{ mg/kg}$ de detomidina e butorfanol, respectivamente. Neste estudo, foi necessária quantidade superior a descrita por Wilson et al. (2002) que relataram dose total de $0,012 \pm 0,0062 \text{ mg/kg}$ e $0,019 \pm 0,0165 \text{ mg/kg}$ de detomidina e butorfanol, respectivamente, para procedimentos em flanco, na sua maioria. Gozallo-Marcilla et al. (2019) descreveu a necessidade de sedação mais intensa para realizar procedimentos odontológicos, porém a quantidade de fármacos necessária para procedimentos odontológicos e não odontológicos descrita por estes autores foi inferior a encontrada neste estudo. Isto está diretamente relacionado aos bloqueios locorreionais realizados no estudo destes autores, diferindo deste estudo, onde nenhum bloqueio ou analgesia adicional foi realizada.

A altura de cabeça mostrou-se uma importante forma de avaliação da sedação e, assim como a ataxia, é dependente da dose de detomidina utilizada. Durante o estudo, foram realizadas suplementações na sedação com a administração de detomidina associado ou não ao butorfanol. Desta forma, obteve-se redução na altura de cabeça compatível com a sedação necessária para

a realização do procedimento. Diante disso, foi observado que apesar de ocorrer marcado grau de sedação no GB, a altura de cabeça reduziu em até 56% em T5 e em 44% em T30, enquanto no GI, houve redução de 60% em T5 e até 70% em T60. Este resultado é compatível com o regime de administração dos fármacos, obtendo-se valores reduzidos ao longo do tempo para o GI, enquanto o GB apresenta efeitos mais acentuados imediatamente após a administração bólus (England et al., 1992; Wilson et al., 2002; Taylor et al., 2014).

As avaliações para resposta a estímulos durante odontoplastia, descritas por Roscoe (2007) foram utilizadas para determinar a necessidade de suplementação da neuroleptoanalgesia e sedação. No entanto, no presente estudo, esta avaliação careceu de maior sensibilidade por meio de descrição detalhada dos escores para os testes de movimento de língua, movimento de mastigação e resposta ao estímulo oral com água. Apesar disso, a qualidade de sedação, determinada pelo profissional que realizou a odontoplastia mostrou-se eficaz, sendo todos procedimentos classificados como bons (escore 4), com resposta sutil do paciente, ou ótimos (escore 5), sedação ideal para a realização do procedimento.

Por se tratar de um estudo clínico, e pela necessidade do término do procedimento odontológico, optou-se por não limitar o número máximo de readministrações para sedação dos animais, uma vez que, em estudo piloto, um animal necessitou de mais de três novas administrações para manutenção da sedação. Além disso, por esse motivo optou-se ainda por não adotar o tratamento placebo para o estudo devido a necessidade da sedação para a realização do procedimento. Devido ao critério de inclusão para o estudo ter sido a ausência de tratamento odontológico prévio, não foi possível a padronização dos animais quanto as alterações odontológicas, sendo observados alterações consideráveis em quatro animais, sugerindo dor em maior intensidade.

O procedimento de odontoplastia foi passível de ser realizado com ambos os tratamentos proposto no estudo, sem serem observadas complicações pós-anestésicas em ambos os tratamentos. No entanto, o grupo infusão contínua apresentou menor necessidade de complementação da sedação, bem como suplementação da mesma. Desta forma, sugerindo-se aplicabilidade no cenário a campo quando associado à bomba de infusão para administração contínua dos fármacos.

Considerando-se as formas de administração dos fármacos para a manutenção dos tratamentos no GB (bólus intermitente) e GI (infusão contínua), pelos resultados encontrados no estudo, pode-se observar que o bólus associado à infusão contínua de detomidina e butorfanol nas doses 0,02 e 0,007 mg/kg, respectivamente, promoveu melhor sedação para a odontoplastia, evidenciado pela menor necessidade de reaplicações dos fármacos. Apesar da concentração plasmática dos fármacos não terem sido mensurados, esses resultados indicam maior estabilidade na concentração plasmática da detomidina no GI, visto que seu tempo de meia vida é de aproximadamente 30 minutos (Grimsrud et al., 2009).

7. Conclusões

(1) O emprego de detomidina associada ao butorfanol no regime de administração em infusão contínua em equinos pré-medicados com acepromazina, apresenta melhor grau de sedação comparado ao regime bólus intermitente durante odontoplastia, promovendo maior segurança ao paciente/cirurgião.

(2) O butorfanol na dose descrita apresenta efeito sinérgico à detomidina, porém carece de estudos para determinar os efeitos analgésicos desta associação.

(3) O GB necessita de menor dose total de detomidina e maior de butorfanol, porém apresenta grau de sedação inferior e menor estabilidade durante a odontoplastia, sendo necessários maior número de readministrações.

8. Referências

Amorim, H. A. L.; Silva, M. A. G.; Duarte, C. A. Estudo da prevalência de afecções orais em equídeos de Araguaína, Tocantins. **Revista Desafios**. v. 6, n. 2, 26-32, 2019.

Ballard, S., Shults, T., Kownacki, A. A., Blake, J. W., Tobin, T. The pharmacokinetics, pharmacological responses and behavioral effects of acepromazine in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 5, p. 21-31, 1982.

Berbari Neto, F.; Reibolt, P. R. C.; Dias, D. C. R.; Neves, C. D.; Reis, E. M. B.; Pereira, G. F. Estudo de prevalência de afecções de cavidade oral em equídeos de matadouro. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**. v.20, n.4, p. 194-197. 2013.

Booth, N. H., McDonald, L. E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. (6^a Ed.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.

Borer-Weir, K. Analgesia In: Grimm, K. A., Lamont, K. A., Tranquilli, W. J., Greene, S. A., Robertson, S. A. (5^a Ed.) **Lumb e Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Iowa: Blackwell Publishing, 2015. p.110-115.

Bryant, C. E., England, G. C. W., Clarke, K. W. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. **The Veterinary Record**. v.129, n.19, p.421-423, 1991.

Clarke, K. W., England, G. C. W., Goossens, L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. **Journal of Veterinary Anaesthesia**. v. 18, n. 1, p. 25-29, 1991.

Clarke, K. W., Paton, B. S. Combined use of detomidine with opiates in the horse. **Equine Veterinary Journal**. v. 20, n. 5, p. 331-334, 1988.

Clarke, K. W., Taylor, P. M. Detomidine: a new sedative for horses. **Equine Veterinary Journal**. v. 18, p. 366-370, 1986.

Clarke, K. W., Trim, C. M., Hall, L. W. Principles of sedation, anticholinergic agents and principles of premedication In: Clarke, K. W., Trim, C. M., Hall, L. W. (11^a Ed.) **Veterinary Anaesthesia**. Toronto: Saunders Elsevier, 2014. p. 92-93.

Clarke, K. W., Trim, C. M., Hall, L. W. Anaesthesia of the horse In: Clarke, K. W., Trim, C. M., Hall, L. W. (11^a Ed.) **Veterinary Anaesthesia**. Toronto: Saunders Elsevier, 2014. p. 245-312.

Clarke, K. W., Trim, C. M., Hall, L. W. General Pharmacology of the inhalation anaesthetics In: Clarke, K. W., Trim, C. M., Hall, L. W. (11^a Ed.) **Veterinary Anaesthesia**. Toronto: Saunders Elsevier, 2014. p. 154-168.

Davies, J. V., Gerring E. L. Effect of spasmolytic analgesic drugs on motility patterns on the equine small intestine. **Research in Veterinary Science**. v.34, n.3, p. 334-339, 1983.

Dugdale, A. H. A., Taylor, P. M. Equine anaesthesia-associated mortality: where are we now? **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 43, n. 3, p. 242-255, 2016.

England, G. C. W., Clarke, K. W. α_2 adrenoceptor agonists in the horse – a review. **The British Veterinary Journal**. v. 152, n. 6, p. 641-657, 1996.

England, G. C. W., Clarke, K. W., Goossens, L. A comparison of the sedative effects of three α_2 -adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine, xylazine) in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v.15, n.2, p.194-201, 1992.

Freeman, S. L., England, G. C. Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. **The Veterinary Record**. v.147, n.18, p.507-511, 2000.

Freeman, S. L.; England, G. C. Effect of romifidine on gastrointestinal motility, assessed by transrectal ultrasonography. **Equine Veterinary Journal**, v. 33, n. 6, p. 570-576, 2001.

Frigerio, M. A., Cisneros, D. G., Llorente, I. S., Manso-Díaz, G., López-Sanromán, J. A kinematic comparison of the locomotor pattern of horses sedated with detomidine alone and in combination with low doses of butorphanol. **Equine Veterinary Journal**. v.51, n. 6, p. 825-830, 2019.

Gardner, R. B., White, G. W., Ramsey, D. S., Boucher, J. F., Kilgore, W. R., Huhtinen, M. K. Efficacy of sublingual administration of detomidine gel for sedation of horses undergoing veterinary husbandry procedures under field conditions. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 237, n. 12, p. 1459-1464, 2010.

Gaver, R. C., Vasiljev, M., Wong, H., Swigor, J. E., Harken, D. R. V., Smyth, R. D. Disposition of parenteral butorphanol in man. **Drug Metabolism and disposition: the biological fate of chemicals**. v. 8, n. 4, p. 230-235, 1980.

Geiser, A. D. Chemical restraint and analgesia in the horse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v. 6, n. 3, p. 495-512, 1990.

Gozallo-Marcilla, M., Luna, S. P. L., Gasthuys, F., Pollaris, E., Vlamincx, L., Martens, A., Haspeslagh, M., Schauvliege, S. Clinical applicability of detomidine and methadone constant rate infusion for surgery in standing horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.46, n.4, p.325-334, 2019.

Grimsrud, K. N., Mama, K. R., Thomasy, S. M., Stanley, D. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. **Equine Veterinary Journal**. v. 41, n. 4, p. 361-365, 2009.

Grimsrud, K. N.; Mama, K. R.; Steffey, E. P.; Stanley, S. D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous medetomidine in the horse. **Veterinary Anesthesia and analgesia**, v. 39, n. 1, p. 38-48, 2012.

Hollis, A. R., Pascal, M., Van Dijk, J., Jolliffe, C., Kaartinen, J. Behavioral and cardiovascular effects of medetomidine constant rate infusion compared with detomidine for standing sedation in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 47, n. 1, p. 76-81, 2020.

Hubbell, J. A. E. Practical standing chemical restraint of the horse. American Association of Equine Practitioners Proceedings. v.55, p. 1-6, 2009.

Kamerling, S. G., Cravens, W. M. T., Bagwell, C. A. Objective assessment of detomidine-induced analgesia and sedation in the horse. **European Journal of Pharmacology**. v. 151, n. 1, p. 1-8, 1988.

Klugh, D. O. Dental Examination In: Klugh, D. O. (1^a Ed.) **Principles of Equine Dentistry**. London. Manson Publishing Ltd, 2010. p. 14-24.

Clarke, K. W., Trim, C. M., Hall, L. W. Anaesthesia of the horse In: Clarke, K. W., Trim, C. M., Hall, L. W. (11^a Ed.) **Veterinary Anaesthesia**. Toronto: Saunders Elsevier, 2014. p. 245-312.

Knych, H. K., Casbeer, H. C., McKemie, D. S., Arthur, R. M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of butorphanol following intravenous administration to the horse. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v.36, n. 1, p. 21-30, 2012.

Laurenza, C., Ansart, L., Portier, K. Risk factors of anesthesia-related mortality and morbidity in one equine hospital: A retrospective study on 1161 cases undergoing elective or emergency surgeries. **Frontiers in Veterinary Science**. v.6, n. 514, 2020.

Le Blanc. Chemical restraint for surgery in the standing horse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v. 7, n. 3, p. 521-533, 1991.

Leite, C. T., Duarte, C. A., Mozzaquatro, F. D., Mistieri, M. L. A., Machado, I. R. L., Porciuncula, M. L., Leoni, I. S., Döwich, G., Góss, G. C., Santini, A. P., Pereira, E. P. Survey of dental disease in crioulo breed horses reared in an extensive farming system. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.71, n.1, p.21-27, 2019.

Lopez-Sanroman, F. J., Holmbak-Petersen, R., Varela, M., del Alamo, A. M., Santiago, I. Accelerometric comparison of the locomotor pattern of horses sedated with xylazine hydrochloride, detomidine hydrochloride, or romifidine hydrochloride. **American Journal of Veterinary Research**. v. 74, n. 6, p. 828-834, 2013.

Love, E. J., Taylor, P. M., Murrell, J., Whay, H. R. Effects of acepromazine, butorphanol and buprenorphine on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses. **Equine Veterinary Journal**. v.44, n.2, p.221-225, 2011.

Marly, C., Bettschart-Wolfensberger, R., Nussbaumer, P., Moine, S., Ringer, S. K. Evaluation of a romifidine constant rate infusion protocol with or without butorphanol for dentistry and ophthalmologic procedures in standing horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 41, p. 491-497, 2014.

Moorman, V. J., Bass, L. King, M. R. Evaluation of the effects of commonly used $\alpha 2$ -adrenergic receptor agonists alone or in combination with butorphanol tartrate on objective measurements of lameness in horses. **American Journal of Veterinary Research**. v. 80, n. 9, p. 868-877, 2019.

Muir, W. W., Skarda, R. T., Sheehan, W. Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acetylpromazine drug combination in horses. **American Journal of Veterinary Research**. v. 40, p. 1518-1522, 1979.

Müller, T. M., Hopster, K., Bienert-Zeit, A., Rohn, K., Kästner, B. R. Effect of butorphanol, midazolam or ketamine on romifidine based sedation in horses during standing cheek tooth removal. **BMC Veterinary Research**. v. 13, n. 381, 2017.

Nolan, A. M., Hall, L. W. Combined use of sedatives and opiates in horses. **The Veterinary Record**. v. 114, n. 3, p. 63-67, 1984.

Olsen, E., Pedersen, T. L. S., Robinson, R. Andersen, P. H. Accuracy and precision of oscillometric blood pressure in standing conscious horses. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v. 26, n. 1, p. 85-92, 2016.

Outram, A. K.; Stear, N. A.; Bendrey, R.; Olsen, S.; Kasparov, A.; Zaibert, V.; Thorpe, N.; Evershed, R. P. The earliest horse harnessing and milking. **Science**. v.323, n.5919, p.1332-1335. 2008.

Pagliosa, G. M.; Alves, G. E. S.; Faleiros, R. R.; Saliba, E. O. S.; Sampaio, I. B. M.; Gomes, T. L. S.; Gobesso, A. A. O.; Fantini, P. Influência das pontas excessivas de esmalte dentário na digestibilidade e nutrientes de dietas de equinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 58, n. 1, p. 94-98, 2006.

Pequito, M., Amory, H., Serateyn, D., Busoni, V., Moffarts, B., Sandersen, C. Comparison of the sedative and hemodynamic effects of acepromazine and promethazine in the standing horse. **Journal of Equine Veterinary Science**. v. 32, n. 12, p. 799-804, 2012.

Potter, J., Macfarlane, P. D., Love, E. J., Tremaine, H., Taylor, P. M., Murrell, J. C. Preliminary investigation comparing a detomidine continuous rate infusion combined with either morphine or buprenorphine for standing sedation in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 43, p. 189-194, 2016.

Quandt, J. (2010) Standing chemical restraint in the equine patient. In: Klugh, D. O. (1ed) Principles of equine dentistry. London: Manson Publishing Ltd. p. 108-119.

Rankin, D. C. Sedatives and Tranquilizers. In: Grimm, K. A., Lamont, K. A., Tranquilli, W. J., Greene, S. A., Robertson, S. A. (5ª Ed.) **Lumb e Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Iowa: Blackwell Publishing, 2015. p.196-206.

Bettschart-Wolfensberger, R. Horses. In: Grimm, K. A., Lamont, K. A., Tranquilli, W. J., Greene, S. A., Robertson, S. A. (5ª Ed.) **Lumb e Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Iowa: Blackwell Publishing, 2015. p.857-866.

Robertson, S. A. Standing sedation and pain management for ophthalmic patients. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v. 20, n.2, p.485-497, 2004.

Roscoe, M. P. **Avaliação de seis protocolos de sedação para procedimentos odontológicos em equinos**. 2007. (Dissertação) Universidade Federal de Minas Gerais. Programa de pós-graduação em Ciência Animal. 60f. 2007.

Sanchez, L. C., Elfenbein, J. R., Robertson, S. A. Effects of acepromazine, butorphanol, or N-butylscopolammonium bromide on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious horses. **American Journal of Veterinary Research**. v. 69, n.5, p.579-585, 2008.

Schatzman, U., Armbruster, S., Stucki, F., Busato, A., Kohler, I. Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. **Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine**. v.48, n.6, p.337-342, 2001.

Sellon, D. C., Monroe, V. L., Roberts, M. C., Papich, M. G. Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous infusion in horses. **American Journal of Veterinary Research**. v. 62, n. 2, p. 183-189, 2001.

Stenberg, D. Physiological role of α_2 -adrenoreceptors in the regulation of vigilance and pain: effect of medetomidine. **Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum**, v. 85, p. 21–28, 1988.

Steffey, E. P., Kelly, A. B., Farver, T. B., Woliner, M. J. Cardiovascular and respiratory effects of acetylpromazine and xylazine on halothane-anesthetized horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 8, n. 3, p. 290-302, 1985.

Swenson, M. J.; Reece, W. O. Dukes **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 12 ed, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 2006.

Taylor, W. T. T.; Bayarsaikhan, J.; Tuvshinjagal, T.; Bender, S.; Tromp, M.; Clark, J.; Lowry, K. B.; Houle, J.; Staszewski, D.; Whitworth, J.; Fitzhugh, W. Origins of equine dentistry. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v.115, n.29, p.E6707-E6715. 2018.

Taylor, P. M., Coumbe, K., Henson, F., Scott, D., Taylor, A. Evaluation of sedation for standing clinical procedures in horses using detomidine combined with buprenorphine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 41, n. 1, p. 14-24, 2014.

Thomassian, A. **Enfermidades dos Cavalos**. 4 ed, Editora Varela. São Paulo, 2005.

Tobin, T., Ballard, S. Pharmacological review – the phenothiazine tranquilizers. **Journal of Equine Medicine and Surgery**. v. 3, n. 10, p. 460-466, 1979.

Valverde, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary Clinics of North America – Equine Practice**, v. 26, n. 3, p. 515–532, 2010.

Vigani, A., Garcia-Pereira, F. L. Anesthesia and analgesia for standing equine surgery. **The veterinary clinics of North America. Equine Practice.** v. 30, n. 1, p. 1-17, 2013.

Yamashita, K., Tsubakishita, S., Futaoka, S., Ueda, I. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **Journal of Veterinary Medical Science.** v.62, n. 10, p. 1025-1032, 2000.

Wagner, A. E. Opioides. In: Gaynor, J. S., Muir, W. W. (2ª Ed.) **Manual de Controle da Dor em Medicina Veterinária.** São Paulo. Editora MedVet, 2009. p. 163-182.

Wagner, A. E. Mama, K. R., Contino, E. K. Ferris, D. J., Kawcak, C. E. Evaluation of sedation and analgesia in standing horses after administration of xylazine, butorphanol, and subanesthetic doses of ketamine. **Journal of American Veterinary Medical Association.** v.238, n.12, p.1629-1633, 2011.

Wagner, A. E., Muir, W. W., Hinchcliff, K. W. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. **American Journal of Veterinary Research.** v.52, n. 5, p. 651-657, 1991.

Wilkinson, G. R. Dinâmica da absorção, da distribuição e da eliminação dos fármacos. In: Hardman, J. G., Limbird, L. E. **Goodman e Gilman As bases farmacológicas da terapêutica.** (10ª Ed.) Mcgraw Hill, Rio de Janeiro, 2005.

Wilson, D. V., Bohart, G. V., Evans, A. T. Retrospective analysis of detomidine infusion for standing chemical restraint in 51 horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia.** v. 29, p. 54-57, 2002.

Wojtasiak-Wypart, M.; Soma, L.R.; Rudy, J.A.; Uboh, C.E.; Boston, R.C.; Driessen, B. Pharmacokinetic profile and pharmacodynamic effects of romifidine hydrochloride in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics,** v. 35, n. 5, p. 478–488, 2012.

Zeiler, G. E. A review of clinical approaches to antagonismo of alpha2-adrenoceptor agonists in the horse. **Equine Veterinary Education.** v. 27, n. 1, p. 48-54, 2015.