

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
"CAMPUS DE BOTUCATU"**

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A ATROPINA E A HIOSCINA
NA REVERSÃO DA BRADICARDIA INDUZIDA PELA
DETOMIDINA EM EQUINOS**

EUTÁLIO LUIZ MARIANI PIMENTA

Botucatu – SP

2009

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
"CAMPUS DE BOTUCATU"

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A ATROPINA E A HIOSCINA NA
REVERSÃO DA BRADICARDIA INDUZIDA PELA DETOMIDINA EM
EQUINOS**

EUTÁLIO LUIZ MARIANI PIMENTA

Orientador: Prof. Ass. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Dissertação apresentada
ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina
Veterinária para obtenção
do título de Mestre em
Cirurgia Veterinária.

Botucatu – SP

2009

Nome do Autor: EUTÁLIO LUIZ MARIANI PIMENTA

Título: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A ATROPINA E A HIOSCINA NA REVERSÃO DA BRADICARDIA INDUZIDA PELA DETOMIDINA EM EQUINOS

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Ass. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Presidente e Orientador

Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária

FMVZ – Unesp – Botucatu

Prof. Ass. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão

Membro

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária

FCAV – Unesp – Jaboticabal

Profa. Ass. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

Membro

Departamento de Cirurgia

FMVZ – USP – São Paulo

Data da Defesa: 5 de Outubro de 2009

DEDICATÓRIA

Para meu PAI e minha MÃE...

Meus eternos mestres e tutores!

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente a minha família, Lud, Rapha, Marília Denise (Mãe), pelo apoio incondicional em todos os momentos não só durante este trabalho, mas por toda a vida.

Também devo agradecer minha madrinha (Myriam) por todos os conselhos, dicas e avisos pertinentes a pesquisa e meio acadêmico.

Gostaria de expressar minha gratidão ao meu orientador Francisco pela amizade e suporte fornecido para este estudo. Sua contribuição foi de extrema importância para o meu desenvolvimento científico, crítico e pessoal.

Devo mencionar também todo o pessoal da Anestesiologia Veterinária; incluindo os Professores Stelio e Antônio pela amizade e aprendizado; as atuais residentes pelo tempo de convívio em alguns casos da rotina. Ao Professor Cal, da Cirurgia de Grandes Animais, pelos ensinamentos.

Também tenho que agradecer duas pessoas, Gustavo e Carla, que foram amigos de grande importância durante minha estadia em Botucatu, desde a época de estágio (em 2006); com as quais hoje possuo grande amizade e me incluo como outra família.

Gostaria de agradecer a todos os residentes e ex-residentes da Anestesiologia (como são chamados), em especial ao Wangles pela amizade e apoio durante a convivência neste estudo e na rotina do hospital veterinário. Não poderia esquecer dos pós-graduandos, em especial Sílvia, Fábio André, Flavinha e Rê.

Gostaria de agradecer, em especial, a Paula, companheira durante todo o experimento, por todo o tempo que passamos juntos nas madrugadas pelo hospital e pela oportunidade de trabalharmos juntos.

Uma pessoa que foi de fundamental importância para a execução deste trabalho, confiando a mim seus animais de pesquisa, sendo além disso amigo e conselheiro, o Prof. Marcos Watanabe (Zitinho).

Devo mencionar a ajuda de outros setores da Universidade principalmente na análise dos dados, em especial ao Prof. José Eduardo pela ajuda estatística; Alaor, do CEATOX, na análise de todo o material fecal para detecção do cromo; ao Renato, do laboratório de bromatologia no Lageado, por abrir as portas do laboratório para que me fosse possível desidratar as amostras de fezes.

Devo agradecer a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia por me permitir a obtenção do título de Mestre e a FAPESP pelo suporte financeiro deste estudo.

Sem o suporte dos meus Mestres e atuais colegas de trabalho da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC Minas, em particular Prof. Jorge Rio Tinto e Prof. Cyril de Marval, por possibilitarem minhas idas a Botucatu durante o último ano. Também gostaria de agradecer a todos os colegas de trabalho do setor de Equinos do Hospital Veterinário da PUC-Minas pelo convívio e proporcionar esse excelente e agradável local de trabalho.

E não poderia deixar de agradecer a minha namorada Natache (Miguxinha) pelo companheirismo, ajuda na parte experimental e nas análises do cromo, e , principalmente, por fazer parte da minha vida!

E, finalmente, ao meu eterno companheiro e amado cão, Thor, o qual sempre estará nos meus pensamentos.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Efeitos da salina (Controle, O), Atropina (Δ) e Hioscina (\square) na frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), resistência vascular sistêmica (RVS) e volume sistólico (VS) em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV). Valores apresentados como média \pm EPM. O, Δ e \square representam diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$). a, b, c: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Tukey ($p < 0,05$). _____ 33

Figura 2: Efeitos da salina (Controle, O), Atropina (Δ) e Hioscina (\square) na pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM) e índice de transporte de oxigênio (IDO₂) em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV). Valores apresentados como média \pm EPM. O, Δ e \square representam diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$). a, b: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Tukey ($p < 0,05$). _____ 36

Figura 3: Efeitos da salina (Controle, O), Atropina (Δ) e Hioscina (\square) na pressão venosa central (PVC), pressão média da artéria pulmonar (PMAP), concentração arterial de hemoglobina (Hb) e conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV). Valores apresentados como média \pm EPM. O, Δ e \square representam diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$). a, b: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Tukey ($p < 0,05$). _____ 39

Figura 4: Efeitos da salina (Controle, O), Atropina (Δ) e Hioscina (\square) no pH arterial (pH), tensão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), tensão arterial de oxigênio (PaO₂), saturação arterial de oxigênio (SaO₂), concentração de bicarbonato arterial (HCO₃⁻), e déficit de base arterial (BE_{ect}) em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV). Valores apresentados como média \pm EPM. O, Δ representam diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$). _____ 41

Figura 5: Efeitos da salina (Controle, O), Atropina (Δ) e Hioscina (\square) sobre a distância queixo – solo em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV). Valores apresentados como média \pm EPM. O, Δ e \square representam diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$). _____ 42

Figura 6: Concentração de cromo na matéria feca observados após a administração de salina (Controle, O), Atropina (Δ) e Hioscina (\square) em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV). Valores apresentados como média \pm DP. _____ 44

Figura 7: Tempo para início da detecção de cromo, tempo para pico da concentração e tempo para o final da detecção de cromo na matéria fecal seca (horas) observados após a administração de salina (Controle), Atropina e Hioscina em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV). Valores apresentados como média \pm DP. _____ 45

Figura 8: Escores de auscultação intestinal observados antes da administração do sedativo (BL) e após a administração de salina (Controle), Atropina e Hioscina em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV). Valores apresentados como “boxplots”. 50% dos dados estão contidos na caixa. A linha horizontal em negrito representa a mediana e as barras representam a variação do escore. a, b: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn. ($p < 0,05$). _____ 48

Figura 9: Tempo para retorno de escore de auscultação intestinal ≥ 12 observado após a administração de salina (Controle), Atropina e Hioscina em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV). _____ 49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Efeitos da salina (Controle), Atropina e Hioscina na frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), resistência vascular sistêmica (RVS) e volume sistólico (VS) em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV). _____ 32

Tabela 2: Efeitos da salina (Controle), Atropina e Hioscina na porcentagem de bloqueio átrio-ventricular de segundo grau (BAV ° grau) em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV). _____ 33

Tabela 3: Efeitos da salina (Controle), Atropina e Hioscina na pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM) e índice de transporte de oxigênio (IDO₂) em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV). _____ 35

Tabela 4: Efeitos da salina (Controle), Atropina e Hioscina na pressão venosa central (PVC), pressão média da artéria pulmonar (PMAP), concentração arterial de hemoglobina (Hb) e conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV). 38

Tabela 5: Efeitos da salina (Controle), Atropina e Hioscina no pH arterial (pH), tensão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), tensão arterial de oxigênio (PaO₂), saturação arterial de oxigênio (SaO₂), concentração de bicarbonato arterial (HCO₃⁻), e déficit de base arterial (BE_{ect}) em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV). _____ 40

Tabela 6: Efeitos da salina (Controle), Atropina e Hioscina sobre a distância queixo – solo em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV). _____ 42

Tabela 7: Tempo (horas) para início da detecção de cromo, tempo para pico da concentração e tempo para fim da detecção de cromo na matéria fecal seca observados após a administração de salina (Controle), Atropina e Hioscina em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV). _____ 44

Tabela 8: Escores de auscultação intestinal observados antes da administração do sedativo (BL) e após a administração de salina (Controle), Atropina e Hioscina em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV). _____ 47

Tabela 9: Tempo para retorno de escore de auscultação intestinal ≥ 12 observado após a administração de salina (Controle), Atropina e Hioscina em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV). _____ 49

LISTA DE ABREVIATURAS

- ATR:** tratamento atropina
- BAV:** bloqueio átrio-ventricular
- BE ecf:** excesso de base no líquido extracelular
- bpm:** batimentos por minuto
- CaO₂:** conteúdo arterial de oxigênio
- cm:** centímetro
- CMM:** complexo mioelétrico migratório
- DC:** débito cardíaco
- dL/min/kg:** decilitro por minuto por quilograma
- DP:** desvio padrão
- et al...:** colaboradores
- EPM:** erro padrão da média
- F:** french
- FC:** frequência cardíaca
- FR:** frequência respiratória
- G:** gauge
- g/dL:** grama por decilitro
- h:** hora
- Hb:** hemoglobina
- HCO₃⁻ act:** concentração de íon bicarbonato verdadeiro
- HSC:** tratamento hioscina
- Ht:** hematócrito
- IC:** índice cardíaco
- IDO₂:** índice de oferta de oxigênio
- IV:** via intravenosa
- kg:** quilograma
- L:** litro
- L/kg/min:** litros por quilograma por minuto
- L/min:** litros por minuto
- M₁, M₂, M₃, M₄:** receptores muscarínicos subtipo 1,2, 3 e 4, respectivamente.
- mg/kg:** miligramas por quilograma
- min:** minuto

mL: mililitro

mL/bat: mililitros por batimento

mL/dL: mililitros por decilitro

mmHg: milímetros de mercúrio

mmol/L: milimol por litro

NaCl 0,9%: solução de cloreto de sódio a 0,9%

O₂: oxigênio

PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico

PAD: pressão arterial diastólica

PADM: pressão atrial direita média

PAM: pressão arterial média

PaO₂: pressão arterial de oxigênio

PAS: pressão arterial sistólica

pH: potencial hidrogeniônico

PMAP: pressão média da artéria pulmonar

PO: via oral

PVC: pressão venosa central

RVS: resistência vascular sistêmica

RVP: resistência vascular pulmonar

SAL: tratamento salina (Controle)

SaO₂: saturação arterial de oxigênio

SC: via subcutânea

VS: volume sistólico

%: por cento

°C: graus celsius

µg/kg: microgramas por quilograma

µg/g: micrograma por grama

SUMÁRIO

1.	<u>Introdução e Revisão de Literatura</u>	14
2.	<u>Justificativa</u>	20
3.	<u>Objetivos</u>	21
4.	<u>Materiais e Métodos</u>	22
4.1.	Animais	22
4.2.	Preparo dos Animais	22
4.3.	Avaliação cardiorrespiratória:	23
4.3.1	Débito cardíaco (DC)	23
4.3.2	Índice cardíaco (IC)	24
4.3.3	Volume sistólico (VS)	24
4.3.4	Pressão venosa central (PVC)	24
4.3.5	Pressão média da artéria pulmonar (PMAP)	24
4.3.6	Pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM)	24
4.3.7	Resistência vascular periférica (RVP)	24
4.3.8	Frequência cardíaca (FC)	25
4.3.9	Porcentagem de bloqueio atrioventricular (BAV) de 2º grau	25
4.3.10	Frequência respiratória (FR)	25
4.3.11	Conteúdo arterial de oxigênio (CaO ₂)	25
4.3.12	Índice de transporte de oxigênio (IDO ₂)	25
4.3.13	Hemogasometria arterial	25
4.3.14	Temperatura corpórea	25
4.4.	Avaliação comportamental	26
4.4.1	Sedação	26
4.4.2	Alterações clínicas	26
4.5	Avaliação da motilidade e do trânsito intestinal	26
4.6	Protocolo experimental	28
4.6.1	Parâmetros cardiorrespiratórios	28
4.6.2	Parâmetros intestinais	28
4.7	Análise estatística	29
5.	<u>Resultados</u>	30
5.1	Efeitos cardiorrespiratórios	30
5.2	Efeitos clínicos	42
5.3	Efeitos gastrointestinais	44
6.	<u>Discussão</u>	50

7. <u>Conclusão</u>	62
<u>Bibliografia</u>	63
<u>Apêndice I: Parâmetros individuais observados em cavalos</u>	71

PIMENTA, E.L.M. **ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A ATROPINA E A HIOSCINA NA REVERSÃO DA BRADICARDIA INDUZIDA PELA DETOMIDINA EM EQUINOS**. Botucatu, 2009. 92 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu.

RESUMO

O anticolinérgico N-butilbrometo de hioscina (hioscina), por resultar em ação depressora da motilidade intestinal de curta duração, pode representar uma melhor alternativa ao sulfato de atropina (atropina) no tratamento da bradicardia de origem vagal em eqüinos. Os efeitos hemodinâmicos e gastrointestinais da hioscina e da atropina foram comparados em eqüinos através de um modelo de bradicardia induzida pela detomidina.

Seis cavalos adultos (391 ± 47 kg) receberam detomidina ($0,02$ mg/kg IV) em 3 ocasiões distintas com intervalo mínimo de 1 semana entre os tratamentos. Dez minutos após a administração da detomidina foram administradas pela via intravenosa solução salina de NaCl a 0,9% (controle), atropina ($0,02$ mg/kg) ou hioscina ($0,2$ mg/kg). Escores de auscultação intestinal [0 (ausência de sons) a 16 (sons intestinais normais)], determinados por 2 avaliadores que desconheciam o tratamento e as variáveis cardiorrespiratórias foram avaliadas por 24 horas e 90 minutos após a administração da detomidina, respectivamente. O trânsito gastrointestinal foi monitorado por 96 horas através da detecção de cromo em matéria fecal seca. Para análise dos dados foi utilizado delineamento em parcelas subdivididas com teste ajustado para Tukey ou teste Kruskal-Wallis seguido de Dunn ($p < 0.05$).

No tratamento controle a detomidina diminuiu a frequência cardíaca (FC) e o índice cardíaco (IC) em relação aos valores basais por 30 e 60 minutos, respectivamente. A FC (bat/min) aumentou acima dos valores basais aos 5 minutos após a administração da atropina (79 ± 5) e da hioscina (75 ± 8), permanecendo reduzida após a administração de salina (29 ± 8). A partir deste momento a FC foi significativamente maior no grupo atropina em comparação aos demais tratamentos; enquanto a hioscina resultou em valores intermediários de FC (menores que no tratamento atropina e maiores que no tratamento controle). Tanto a hioscina como a atropina resultaram em valores de IC maiores que os valores do tratamento controle durante 5 e 20 minutos após sua administração, respectivamente; porém este efeito coincidiu com uma resposta hipertensiva significativa (pressão arterial média > 200 mmHg). Os escores de auscultação diminuíram em relação aos valores basais em todos os tratamentos. O tempo de retorno a escores de auscultação ≥ 12 [mediana (limites superior e inferior)] não diferiram entre os tratamentos hioscina [04 (03-06) horas] e controle [04 (03-05) horas]; a atropina resultou em tempo de retorno ao escore ≥ 12 significativamente mais longo [10 (08-12) horas]. Um animal tratado com atropina apresentou sinais transitórios de cólica. Os tempos de trânsito gastrointestinal não diferiram entre os tratamentos.

A hioscina, apesar de ser um agente cronotrópico positivo menos potente que a atropina, pode reverter a bradicardia induzida pela detomidina com a vantagem de não interferir significativamente na motilidade intestinal.

Palavras-chave: detomidina; atropina, hioscina, hemodinâmica; motilidade gastrointestinal

PIMENTA, E.L.M. **Comparative study between atropine and hyoscine-N-butylbromide in reversal of detomidine induced bradycardia in horses.** Botucatu, 2009. p.92. MSc Thesis - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu.

ABSTRACT

The anticholinergic hyoscine-N-butylbromide (hyoscine), because of its shorter acting gastrointestinal motility depressant effects, may represent a better alternative to the use of atropine sulphate (atropine) in the treatment of vagally mediated bradycardia in horses. The hemodynamic and gastrointestinal effects of hyoscine and atropine were compared in model of bradycardia induced by detomidine.

Six adult horses (391 ± 47 kg) received detomidine (0.02 mg kg^{-1} , intravenously) on 3 occasions (1-week washout intervals among experiments). Ten minutes after detomidine, physiological saline (control), atropine (0.02 mg kg^{-1}), or hyoscine (0.2 mg kg^{-1}) were administered intravenously. Intestinal auscultation scores [range: 0 (absent sounds) to 16 (normal intestinal sounds)], determined by 2 blinded evaluators, and cardiopulmonary data were monitored for 24 hours and 90 minutes after detomidine, respectively. Gastrointestinal transit was assessed for 96 hours via detection of chromium in dry feces. A split-plot design and a Tukey-Kramer test, or a Kruskal-Wallis and a Dunn's test analyzed data were appropriate ($p < 0.05$).

In the control treatment, detomidine decreased heart rate (HR) and cardiac index (CI) from baseline for 30 and 60 minutes, respectively. Heart rate (beats minute^{-1}) increased above baseline 5 minutes after atropine (79 ± 5) and hyoscine (75 ± 8) but not after saline (29 ± 8). After this time, HR after atropine was higher in comparison to the other treatments; while hyoscine resulted in intermediate HR values (lower than atropine but higher than controls). Hyoscine and atropine resulted in higher CI than controls for 5 and 20 minutes, respectively; but this effect coincided with a significant hypertensive response (mean arterial pressure > 200 mmHg). Auscultation scores decreased from baseline in all treatments. Times to return to auscultation scores ≥ 12 [median (lower-upper ranges)] did not differ between hyoscine [04 (03-06) hours] and controls [04 (03-05) hours]; atropine resulted in significantly longer times to return to scores ≥ 12 [10 (08-12) hours]. One animal treated with atropine presented transient signs of colic. Gastrointestinal transit times did not differ among treatments.

Although hyoscine is a less potent positive chronotropic agent than atropine, it can be used to reverse detomidine induced bradycardia with the advantage of not significantly impairing intestinal motility.

Keywords: detomidine, atropine, hyoscine, hemodynamic, gastrointestinal motility.

1. Introdução e Revisão de Literatura

Incidência de complicações associadas a anestesia em equinos

A indústria eqüina tem se mostrado um importante setor do agronegócio brasileiro. A mesma tem crescido e movimentado grandes valores financeiros, seja diretamente pela comercialização de animais de esporte, trabalho e exportação como alimento, ou indiretamente pelos insumos necessários para a sua criação e utilização, como rações, fibras, vacinas, selas, dentre outros (SOUZA, 1999). Seu potencial como geradora de empregos já foi demonstrado, pois estima-se que no Brasil a indústria eqüina produz mais empregos diretos que a própria indústria automobilística (RINK, 1989).

A anestesia de equinos está associada a uma taxa de mortalidade significativamente mais elevada (1%) quando comparada às taxas de mortalidade peri-anestésica observadas no homem e em pequenos animais (JOHNSTON *et al.*, 1995; JOHNSTON *et al.*, 2002). Muitos dos problemas peri-anestésicos como as miosites e paralisias nervosas nesta espécie estão associados à hipotensão e conseqüente perfusão tecidual inadequada durante a anestesia (GRANDY *et al.*, 1987; LINDSAY *et al.*, 1989). A anestesia e cirurgia em equinos também podem resultar em complicações gastrointestinais como ileus pós operatório, cólica abdominal e compactação intestinal (DABAREINER & WHITE, 1995; ROUSSEL *et al.*, 2001).

Alterações cardiovasculares associadas ao uso de alfa-2 agonistas em equinos

Os alfa-2 agonistas são fármacos com propriedades sedativas e analgésicas amplamente utilizados na contenção química em estação, visando a realização de pequenos procedimentos diagnósticos e cirúrgicos e também como pré-medicação antes da anestesia geral (CLARKE & TAYLOR, 1986; MUIR, 2009). Estes fármacos são conhecidos por seus efeitos cardíacos, principalmente a bradicardia, resultando em redução do DC. Durante os primeiros 5-10 minutos após a administração intravenosa de uma dose elevada de xilazina (1,1 mg/kg) ou detomidina (acima de 20 µg/kg) pode-se observar uma redução de aproximadamente 45-55% no débito cardíaco em relação aos

valores basais (GASTHUYS *et al.*, 1990 ; WAGNER *et al.*, 1991; SINGH *et al.*, 1997a; YAMASHITA *et al.*, 2000). Existem evidências de que a redução do débito cardíaco seja atribuída primariamente a bradicardia reflexa. Uma análise dos estudos avaliando os efeitos hemodinâmicos dos alfa-2 agonistas em equinos sugere que a redução do DC induzida por estes fármacos é atribuída primariamente a bradicardia, uma vez que o volume sistólico, mesmo frente a um aumento marcante da pós-carga, não é modificado ou apresenta redução pouco significativa (GASTHUYS *et al.*, 1990; WAGNER *et al.*, 1991; SINGH *et al.*, 1997a; YAMASHITA *et al.*, 2000).

Com o emprego de bolus intravenoso de alfa-2 agonistas, duas fases hemodinâmicas distintas são identificadas: 1- fase inicial, caracterizada por aumento da resistência vascular sistêmica (RVS) que pode estar acompanhado ou não por aumento da pressão arterial ; 2- fase tardia, caracterizada pelo retorno da RVS e da pressão arterial para os valores basais (GASTHUYS *et al.*, 1990 ; WAGNER *et al.*, 1991; SINGH *et al.*, 1997a; YAMASHITA *et al.*, 2000). O aumento transitório da pressão arterial é atribuído a vasoconstrição periférica causada por estimulação dos receptores alfa-2 pós-sinápticos localizados na musculatura lisa dos vasos arteriais (SAVOLA, 1986). A fase inicial de elevação da RVS e da pressão arterial é transitória e não perdura por mais de 15 minutos (WAGNER *et al.*, 1991). Neste período inicial, a bradicardia e o bloqueio atrioventricular de 2º grau comumente observados são atribuídos a uma resposta reflexa dos baroreceptores (SAVOLA, 1986; WAGNER *et al.*, 1991). Durante a fase tardia, a redução do tônus simpático devido ao estímulo de receptores alfa-2 pré-sinápticos e o aumento no tônus vagal central parecem ser responsáveis pela bradicardia persistente e redução do DC na espécie eqüina (SAVOLA, 1986; WAGNER *et al.*, 1991).

A detomidina, apesar de ser um agente sedativo e analgésico de grande eficácia, produz alterações cardiovasculares mais prolongadas que doses equipotentes dos alfa-2 agonistas medetomidina e xilazina (WAGNER *et al.*, 1991; YAMASHITA *et al.*, 2000). Em um estudo comparativo, a xilazina (1,1 mg/kg, IV) produziu uma redução menos prolongada da FC (até 15 min após sua administração) do que uma dose sedativa equipotente de detomidina (20 µg/kg, IV), a qual resultou em valores da FC significativamente abaixo dos valores basais por até 45 minutos após a administração do fármaco (WAGNER

et al., 1991). Elfenbein *et al.* (2009) também observaram redução nos valores de FC por 45 minutos após a aplicação da detomidina (20 µg/kg, IV). De acordo com Yamashita *et al.* (2000), nos animais nos quais utilizou-se a detomidina nesta mesma dose (20 µg/kg, IV), a depressão do DC induzida por este alfa-2 agonista também foi mais duradoura do que a redução do DC proporcionada por uma dose equipotente de xilazina (1 mg/kg, IV) ou de medetomidina (5 µg/kg, IV). Outros efeitos, como a elevação inicial da RVS e da pressão arterial, são também mais marcantes com a detomidina em relação aos demais agonistas alfa-2 adrenérgicos (WAGNER *et al.*, 1991; YAMASHITA *et al.*, 2000).

Alterações da motilidade intestinal associadas ao uso de alfa-2 agonistas e anticolinérgicos em equinos

Um alto índice de complicações gastro-intestinais causadas por alterações da motilidade vêm sendo descritas nos equinos (DABAREINER & WHITE, 1995; LITTLE *et al.*, 2001). Em um estudo, 19 dos 147 equinos observados após anestesia de rotina para cirurgia de artroscopia desenvolveram compactação do cólon maior (DABAREINER & WHITE, 1995). A estimulação simpática resultante da dor pós-operatória é sugerida como um importante fator predisponente para redução da motilidade intestinal e cólica em equinos após a anestesia geral (RAEKALLIO *et al.*, 1997; LITTLE *et al.*, 2001). Além do estímulo ou trauma cirúrgico, fármacos empregados na anestesia de equinos como os opióides, alfa-2 agonistas e agentes anestésicos inalatórios interrompem o padrão normal da motilidade intestinal e podem contribuir para a alta incidência de complicações gastrointestinais pós-cirúrgicas nesta espécie (ADAMS *et al.*, 1984; ROBERTS & ARGENZIO, 1986; LESTER *et al.*, 1992). O emprego de detomidina está associado com redução da motilidade duodenal por 50 minutos (EILFENBEIN *et al.*, 2009). Os alfa-2 agonistas causam depressão da motilidade intestinal, resultando em um maior tempo para a retomada das frequências de ondas de pico no intestino de equinos para valores normais (LESTER *et al.*, 1992). A depressão da motilidade gastro-intestinal causada pela utilização de alfa-2 agonistas ocorre devido a inibição da liberação de acetilcolina pelo plexo mioentérico (SHEN *et al.*, 1990; BLANDIZZI *et al.*, 1991).

Os anticolinérgicos vêm sendo utilizados como analgésicos, espasmolíticos e na prevenção ou tratamento da bradicardia observada durante anestesia geral em equinos (SHORT *et al.*, 1986; DYSON *et al.*, 1991; TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004a; TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004b; BORER & CLARKE, 2006). Durante a anestesia geral em equinos, é recomendável que a bradicardia clinicamente importante (FC < 25 batimentos por minuto) seja tratada através da administração de um anticolinérgico quando valores FC < 25 bpm estiverem associados a hipotensão (pressão arterial média < 70 mmHg) e outros sinais de perfusão tecidual inadequada (MUIR & MCGUIRK, 1987; BONAGURA & MUIR, 1991). Os anticolinérgicos, como a atropina e o glicopirrolato, por se tratarem de antagonistas não específicos de receptores muscarínicos, exercem efeitos em vários órgãos distintos, sendo alguns desses efeitos indesejados (MUIR, 2009). A principal limitação ao uso de anticolinérgicos no tratamento/prevenção da bradicardia em eqüinos é o prolongado período de estase da motilidade gastrointestinal nesta espécie (DUCHARME & FUBINI, 1983; SINGH *et al.*, 1997b; MALONE *et al.*, 1999; TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004a).

O uso de antagonistas muscarínicos não específicos, como a atropina e o glicopirrolato, resulta em cronotropismo (aumento da FC) e dromotropismo (aceleração da condução átrio-ventricular) positivos; efeitos que estão relacionados com bloqueio competitivo dos receptores muscarínicos localizados nos nodos sino-atrial e átrio-ventricular, respectivamente (BROWN & TAYLOR, 2001).

O glicopirrolato, apesar de ser um fármaco indicado no tratamento e prevenção da bradicardia intraoperatória em outras espécies (DYSON & JAMES-DAVIES, 1999), pode ocasionar hipomotilidade prolongada e cólica quando empregado com esta finalidade em eqüinos anestesiados (TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004a). Ducharme & Fubini (1983) ao utilizarem a atropina (0,044 a 0,176 mg/kg, IV) relataram a ocorrência de 3 casos de abdômen agudo, sendo que em 1 destes equinos houve a necessidade de intervenção cirúrgica. Similarmente, o glicopirrolato nas doses de 2,5 a 10 µg/kg causou redução dose-dependente dos escores de auscultação intestinal, sendo que a dose mais elevada do anticolinérgico (10 µg/kg) causou sinais de abdômen agudo em 2 animais (SINGH *et al.*, 1997b).

Atualmente são descritos 4 subtipos de receptores muscarínicos farmacologicamente distintos (M_1 , M_2 , M_3 , M_4) (BROWN & TAYLOR, 2001). Estudos funcionais envolvendo antagonistas muscarínicos específicos reconheceram que o receptor M_2 está diretamente ligado aos efeitos cardíacos da acetilcolina, liberada pelas terminações nervosas parassimpáticas (bradicardia e bloqueios atrioventriculares) (DEIGHTON *et al.*, 1990, EGLEN *et al.*, 1992; de PONTI *et al.*, 1993; SASAKI & MOTOMURA, 1999). Apesar da musculatura lisa intestinal apresentar tanto receptores muscarínicos do subtipo M_2 como do subtipo M_3 , somente o subtipo M_3 parece exercer papel importante na contração intestinal (EGLEN *et al.*, 1992; de PONTI *et al.*, 1993). Teixeira Neto *et al.* (2004b) utilizaram um antagonista específico de receptores M_2 (metoctramina) para o tratamento de bradicardia induzida por infusão contínua de um alfa-2 agonista (xilazina 1mg/kg/h, IV) em equinos anestesiados com halotano (TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004b). Neste estudo, os autores observaram que a metoctramina antagonizou a bradicardia induzida pela xilazina, sem no entanto apresentar efeitos colaterais sobre a motilidade e trânsito intestinais. Apesar dos antagonistas de receptores muscarínicos M_2 representarem uma nova categoria de fármacos de uso promissor na anestesia equina devido à ausência de efeitos intestinais indesejáveis, os antagonistas M_2 ainda se encontram sob investigação experimental, não havendo apresentações comerciais disponíveis.

O N-butilbrometo de hioscina (hioscina) é um antagonista muscarínico não seletivo que causa poucas alterações no padrão da motilidade do intestino delgado de pôneis (DAVIES & GERRING, 1983) e que previne a bradicardia induzida por alfa-2 agonistas em equinos (MARQUES *et al.*, 1998; VALADÃO *et al.*, 2000).

A hioscina é um anticolinérgico de ação central e periférica empregado como espasmolítico no tratamento da dor abdominal em equinos (DAVIES & GERRING, 1983; ROELVINK *et al.*, 1991; BOATWRIGHT *et al.*, 1996). Embora não existam estudos comparativos dos efeitos da hioscina em relação a outros anticolinérgicos no que se refere à duração da inibição da motilidade intestinal, quando comparada a atropina e ao glicopirrolato (DUCHARME & FUBINI, 1983; SINGH *et al.*, 1997b; TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004a) a hioscina pode representar uma alternativa mais segura, uma vez que este anticolinérgico atua

como espasmolítico intestinal de curta duração, produzindo efeitos inibitórios sobre as contrações cecais de pôneis que perduram por apenas 20 minutos (ROELVINK *et al.*, 1991).

Apesar de ser empregada primariamente como agente espasmolítico, a hioscina também possui o potencial de ser empregada como agente cronotrópico positivo (GEIMER *et al.*, 1995; MARQUES *et al.*, 1998; VALADÃO *et al.*, 2000). Valadão *et al.* (2000) demonstraram em estudo prévio que a premedicação com hioscina (0,14 mg/kg, IV) foi capaz de prevenir a redução da frequência cardíaca observada com o uso da detomidina (20 µg/kg, IV). Similarmente, Marques *et al.* (1998) demonstraram que o tratamento prévio com hioscina (0,14 mg/kg, IV) foi capaz de prevenir a bradicardia e reduzir a porcentagem de bloqueios átrio-ventriculares de segundo grau observados com o emprego do agonista alfa-2 romifidina. No entanto, nestes estudos não foi realizada nenhuma avaliação hemodinâmica bem como não foram avaliados os efeitos da hioscina sobre a motilidade e trânsito intestinais.

2. Justificativa

A frequência cardíaca (FC) é um dos fatores determinantes do débito cardíaco (DC) (SCHWARZWALD *et al.*, 2009). No equino adulto em repouso, os valores reduzidos de frequência cardíaca (22-25 bpm) e a elevada incidência de bloqueio atrioventricular de 2º grau denotam a grande influência do sistema nervoso parassimpático na modulação cardíaca nesta espécie (HAMLIN *et al.*, 1972; MATSUI & SUGANO, 1987). Embora os equinos apresentem valores fisiologicamente baixos de FC devido ao elevado tônus vagal (HAMLIN *et al.*, 1972; MATSUI & SUGANO, 1987), a bradicardia nesta espécie (definida como valores de FC < 25 bpm) quando associada a hipotensão (pressão arterial média < 70 mmHg) e outros sinais de perfusão tecidual inadequada, deve ser tratada através da administração de um anticolinérgico (MUIR & MCGUIRK, 1987; SCHWARZWALD *et al.*, 2009; MUIR & HUBBELL, 2009).

A hioscina, é um anticolinérgico capaz de reverter os efeitos cronotrópicos negativos dos alfa-2 agonistas em equinos (MARQUES *et al.*, 1998; VALADÃO *et al.*, 2000). Devido a seus efeitos inibitórios da motilidade intestinal serem de curta duração (ROELVINK *et al.*, 1991), a hioscina pode representar uma melhor alternativa aos anticolinérgicos classicamente indicados (atropina) no tratamento da bradicardia em equinos. No entanto, não há estudos comparando os efeitos cronotrópicos e gastrointestinais da hioscina em relação a atropina na espécie equina. Para possibilitar esta comparação, os efeitos cronotrópicos e gastrointestinais destes anticolinérgicos foram avaliados em um modelo experimental de bradicardia induzida pela detomidina. Diante do exposto, neste estudo formulou-se a hipótese de que a hioscina apresenta eficácia similar à da atropina no tratamento da bradicardia induzida pela detomidina sem, no entanto, causar redução prolongada da motilidade intestinal.

3. Objetivos

Avaliar de forma comparativa a eficácia da hioscina e da atropina no tratamento da bradicardia induzida pela detomidina.

Avaliar de forma comparativa os efeitos destes fármacos sobre a motilidade e trânsito intestinal.

Avaliar as alterações hemodinâmicas e respiratórias associadas ao uso da hioscina e atropina em equinos sedados pela detomidina.

4. Materiais e Métodos

4.1. Animais

Foram utilizados 6 equinos adultos mestiços da raça Árabe, sendo 2 machos e 4 fêmeas com peso variando entre 391 ± 32 Kg. Todos os animais selecionados apresentaram exames clínico e laboratorial (hemograma completo e bioquímico) dentro dos valores de normalidade.

O trabalho experimental foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Campus de Botucatu (Processo nº: 123/2007).

4.2. Preparo dos Animais

Quarenta dias antes do início da execução dos trabalhos experimentais, os animais foram alocados em 3 piquetes, sendo que cada piquete continha 2 animais. A partir dessa data, os animais passaram a receber feno e água “ad libitum”, bem como alimento concentrado comercial fornecida duas vezes ao dia em horários fixos. Cerca de 30 dias antes do início do experimento, realizou-se o nivelamento da mesa dentária dos animais através de uma grosa articulada, além do controle de endo e ectoparasitas¹.

Durante o período que antecedeu o início do da fase de coleta de dados do experimento, os animais foram aclimatados ao tronco de contenção por pelo menos trinta minutos, para se evitar reações aversivas durante a fase de instrumentação e coleta de dados.

A alimentação foi interrompida no momento em que o animal foi conduzido à sala de experimentação, sendo reiniciado o seu fornecimento após 2 horas da administração da detomidina. O alimento concentrado comercial não foi fornecido durante todo o dia do experimento. Após contenção em tronco apropriado, foi realizada tricotomia e antissepsia sobre a região das veias jugulares direita e esquerda. Um catéter 14 G² foi assepticamente introduzido na veia jugular para administração de fármacos. Na veia jugular oposta foram introduzidos, a uma distância de 20 cm, dois cateteres introdutores 8,5F³ sob

¹ Ivermectina Gel ® – Ouro Fino – São Paulo – Brasil.

² BD Angiocath ®– Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda – Brasil.

³ Kit introdutor Percutâneo (Intro-Flex) 8,5F - Edwards Lifesciences - São Paulo – SP – Brasil .

efeito de anestesia local infiltrativa com lidocaína a 2% ⁴ (1 mL/SC). Através do lúmen do primeiro catéter (proximal) foi introduzido um catéter de termodiluição ⁵, cuja extremidade foi posicionada no interior da artéria pulmonar. O segundo catéter (distal), serviu de guia à uma cânula de polietileno nº 240 ⁶, cuja extremidade foi posicionada no átrio direito. O correto posicionamento do cateter de termodiluição e da cânula foi confirmado através da observação de ondas características no monitor multiparamétrico ⁷ (BONAGURA & MUIR, 1991). O cateter de termodiluição foi empregado na mensuração do débito cardíaco (DC) e da pressão média da artéria pulmonar. A cânula de polietileno foi utilizada para a mensuração da pressão venosa central (PVC) e também para injeção da solução de glicose ⁸ a 5%, na temperatura de 0 a 4° C, durante as mensurações do DC. Um cateter 18 G ⁹ foi introduzido por via percutânea, de forma asséptica, na artéria facial transversa para mensuração das pressões arteriais sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM), e para coleta de amostras de sangue arterial. Todos os cateteres foram conectados a transdutores de pressão ¹⁰ posicionados na altura do coração (articulação úmero-rádio-ulnar). A acurácia dos transdutores foi previamente aferida através de coluna de mercúrio ¹¹. Além destes procedimentos, foram fixados eletrodos do tipo adesivo na pele para avaliação do traçado eletrocardiográfico de acordo com a derivação base-ápice e para obtenção da frequência cardíaca (FC) e cálculo da porcentagem de bloqueio átrio-ventricular.

4.3. Avaliação cardiorrespiratória:

4.3.1 Débito cardíaco (DC)

A determinação do débito cardíaco, em L/min, foi realizada de acordo com o procedimento descrito por Muir *et al.* (1976). Após a instrumentação dos animais, foram injetados 35 mL de solução de glicose a 5% (0-4°C) na veia cava, através da cânula de polietileno, durante 3 segundos, com auxílio de injetor manual construído no laboratório. Desta forma, a mudança de

⁴ Xylestesin ® 2% sem vasoconstritor - Cristália Prod. Químicos Farmacêuticos Ltda.

⁵ 7,5 French Arrow® balloon *thermodilution catheter*, Arrow. *International Inc.*, Reading, Pa., USA.

⁶ Cateter de polietileno nº 240, 1,3 mts.

⁷ AS/3 Multiparametric Monitor – Datex-Engstrom – Helsinki - Finland.

⁸ Solução de Glicose 5% 500 mL – Fresenius Kabi – Campinas – SP – Brasil.

⁹ Cateter Intravenoso - Nipro Medical Ltda – Sorocaba – SP – Brasil.

¹⁰ TruWave™ Disposable Pressure Transducer, Edwards Critical Care Division, USA.

¹¹ Aparelho de Pressão Arterial do tipo Coluna de Mercúrio de Parede – Oxigel, São Paulo, Brasil

temperatura no sangue da artéria pulmonar em função do tempo, foi detectada através do cateter de termodiluição, conectado ao equipamento para mensuração do débito cardíaco. Foi utilizado o valor de 1,968 como constante de computação para determinação do débito cardíaco. Porém devido a restrição numérica no aparelho, esta constante foi dividida por 3; ou seja, o valor empregado no monitor multiparamétrico foi 0,656. Para se calcular o valor de DC real do paciente, foi multiplicado o valor encontrado pelo equipamento pelo mesmo valor empregado na divisão da constante (neste caso 3). Para cada tempo, o débito cardíaco foi obtido através do cálculo da média de 5 curvas de termodiluição obtidas em sequência. Somente foram consideradas as curvas que apresentaram uma variação de temperatura de no mínimo 0,2 °C.

4.3.2 Índice cardíaco (IC)

Os valores de IC, em mL/kg/min, foram obtidos por cálculo, de acordo com a seguinte fórmula: $IC = DC/Peso$.

4.3.3 Volume sistólico (VS)

Os valores de VS, em mL/bat, foram obtidos de acordo com a seguinte fórmula: $VS = DC/FC$.

4.3.4 Pressão venosa central (PVC)

Os valores de PVC, em mmHg, foram obtidos através da cânula de polietileno posicionada na veia cava, conectada ao monitor multiparamétrico.

4.3.5 Pressão média da artéria pulmonar (PMAP)

Os valores de PMAP, em PMAP, foram obtidos através do cateter de termodiluição, posicionado na artéria pulmonar, conectado ao monitor multiparamétrico.

4.3.6 Pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM)

Os valores de PAS, PAD e PAM, em mmHg, foram obtidos através de cateter 18 G, posicionado na artéria facial transversa, conectado ao monitor multiparamétrico.

4.3.7 Resistência vascular periférica (RVP)

Os valores de RVP, em $dinas.seg.cm^{-5}$, foram obtidos por cálculo, de acordo com a seguinte fórmula: $RVP = (PAM-PVC)/DC \times 79.9$

4.3.8 Frequência cardíaca (FC)

Os valores de FC (bat/min) foram obtidos através do traçado eletrocardiográfico, segundo derivação do tipo base-ápice, descrito por Bonagura & Muir (1991), com eletrodos adesivos posicionados na goteira jugular direita, axila esquerda e crista da escápula esquerda.

4.3.9 Porcentagem de bloqueio atrioventricular (BAV) de 2º grau

Obtida através do traçado eletrocardiográfico, descrito por Wagner *et al.* (1991), através da fórmula:

% BAV = (número de ondas p não seguidas pelo complexo QRS/número total de ondas p) *100.

4.3.10 Frequência respiratória (FR)

Os valores de FR (mov/min) foram obtidos através de observação visual do tórax durante o período de 1 minuto.

4.3.11 Conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂)

Os valores de CaO₂, em mL/dL, foram obtidos por cálculo, de acordo com a seguinte fórmula: $CaO_2 = [1,34 \times Hb \text{ (g/dL)} \times SaO_2] + (PaO_2 \times 0.0031)$

4.3.12 Índice de transporte de oxigênio (IDO₂)

O IDO₂, em mL/min/kg, foi calculado de acordo com a fórmula: $IDO_2 = IC \times CaO_2$

4.3.13 Hemogasometria arterial

Os valores de hemogasometria arterial (pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻ (act), Déficit de bases (ecf), SaO₂ e concentração de hemoglobina arterial foram mensurados a partir de amostras de sangue arterial coletado na artéria facial transversa por meio de seringa heparinizada. Após a coleta, as seringas com as amostras heparinizadas foram vedadas, acondicionadas em água com gelo, e analisadas¹² em até 30 minutos após sua coleta, sendo os valores corrigidos de acordo com a temperatura do sangue da artéria pulmonar.

4.3.14 Temperatura corpórea

A temperatura corpórea foi mensurada, em °C, por um sensor localizado na extremidade distal do cateter de termodiluição, situado na artéria pulmonar.

¹² 248 pH Blood Gas Analyzer, CIBA - Corning Medical, Massachusetts, EUA

4.4. Avaliação comportamental

4.4.1 Sedação

O grau de sedação foi determinado através da mensuração da distância da cabeça ao solo, tomando como referência o ponto mais ventral da cabeça do animal (lábio inferior ou queixo), após o final da coleta das variáveis fisiológicas em cada tempo. Após a determinação da distância, foi calculada a porcentagem de variação em relação ao valor basal.

4.4.2 Alterações clínicas

A ocorrência de fenômenos clínicos, como sudorese, micção foram registradas no transcorrer do período experimental de colheita dos valores hemodinâmicos.

4.5 Avaliação da motilidade e do trânsito intestinal

A motilidade intestinal foi avaliada por meio de escores de auscultação, baseados em método previamente descrito (SINGH *et al.* 1996, SINGH *et al.*, 1997a, SINGH *et al.* 1997b, TEIXEIRA NETO *et al.* , 2004a; TEIXEIRA NETO *et al.* , 2004b) através da média obtida por dois avaliadores experientes neste tipo de análise clínica que desconheciam o tratamento administrado aos equinos, não havendo nenhuma interação entre os dois para a nota atribuída aos animais.

Resumidamente, o abdômen foi dividido em quatro quadrantes: superior e inferior do lado esquerdo e direito do animal. Para cada quadrante foram atribuídas notas subjetivas variando de 0 (ausência de borboríngos intestinais) a 4 (borboríngos intestinais com frequência normal e claramente audíveis). A soma de todos os escores dos quatro quadrantes resultaram em escores totais variando de 0 (ausência de motilidade intestinal) a 16 (motilidade intestinal normal).

O trânsito intestinal foi avaliado com emprego de marcador de fase sólida óxido crômico ¹³ (15 gramas, P.O.), administrado via sonda nasogástrica, diluído em 5 L de água no momento imediatamente anterior ao início da instrumentação do animal (01 hora antes do início da monitoração) (TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004a; DURONGHPHONGTORN *et al.*, 2006). Para determinação da concentração de óxido crômico nas fezes, foi determinada previamente a

¹³ Óxido Crômico, Sulfal, Minas Gerais, Brasil.

porcentagem de matéria seca e umidade das amostras. As amostras foram pesadas e colocadas em uma estufa de ar forçado¹⁴ a 65°C por 48 horas. Ao término deste período, as amostras foram novamente pesadas para determinar a matéria seca inicial. Ao término da secagem, as amostras foram moídas manualmente para homogeneizá-las para as etapas de análise posterior (primeira etapa). Em uma nova etapa, uma alíquota de cada amostra foi pesada (segunda pesagem) e colocada em uma estufa¹⁵ a 105 °C por, no mínimo, 12h. Após este processo, as amostras foram retiradas da estufa e colocadas para resfriar em um dessecador com sílica, para evitar a reidratação das mesmas. Após estarem na temperatura ambiente, realizou-se uma terceira pesagem com a qual se determinou, através de cálculos, a porcentagem de matéria seca final das amostras (segunda etapa).

As amostras adquiridas no fim da primeira etapa foram digeridas e mineralizadas com ácido nítrico e perclórico e colocadas em microondas¹⁶. A concentração de cromo no material fecal desidratado foi determinada por espectrofotômetro de absorção atômica¹⁶, sendo realizado cálculo para determinação da concentração deste, em grama de matéria seca fecal, dado este obtido após a segunda etapa. Os tempos decorridos para início e término da detecção do cromo nas fezes foram calculados através das curvas de concentração de cromo *versus* tempo obtidas para cada animal.

Pelo sistema analítico utilizado, o limite inferior para detecção do cromo nas fezes foi 2,5 µg/g de material fecal desidratado. O feno utilizado na alimentação pode apresentar pequenas quantidades de cromo (0,18% da matéria digestível), podendo haver a ingestão de aproximadamente 153.000 µg de cromo por dia (HOLLAND *et al.*, 1998). Devido a presença de cromo na alimentação ser detectável nas fezes pela metodologia empregada, o tempo para início da detecção do cromo nas fezes foi considerado como o tempo decorrido entre administração dos tratamentos e o tempo em que a concentração de cromo excedeu o valor basal de cromo. O valor basal foi definido como o limiar gerado pela concentração média de cromo fecal no momento basal + 2 vezes o desvio padrão. O tempo de desaparecimento de

¹⁴ Estufa Retilínea de Circulação de Ar Forçado – Fanem Ltda, São Paulo, Brasil.

¹⁵ Estufa de Esterilização e Secagem Icamo 2 – Icamo Ind. e Com. Ltda; Rio de Janeiro, RJ.

¹⁶ Provecto DGT 100 Plus – Provecto Analítica; São Paulo, Brasil.

¹⁶ GBC 932 AA – GBC Scientific Equipment Pty Ltda; Dandenong, Austrália.

cromo nas fezes foi considerado como o tempo para redução da concentração de cromo abaixo do valor basal. Em uma distribuição gaussiana, os intervalos gerado pela média ± 2 vezes o desvio padrão representam 95,4% da população. Além disto, foi determinado para cada animal o tempo para obtenção do pico da concentração de cromo nas fezes.

4.6 Protocolo experimental

No delineamento experimental empregado, todos os animais receberam todos os três tratamentos [controle (SAL), atropina (ATR) e hioscina(HSC)] de forma aleatória, respeitando-se um intervalo mínimo de uma semana entre cada tratamento.

4.6.1 Parâmetros cardiorrespiratórios

Após a instrumentação dos animais, manteve-se o nível de ruído e conversação dentro da sala de experimentação no menor nível possível, com o objetivo de se evitar estresse ou desconforto dos animais durante a coleta das variáveis cardiorrespiratórios basais. Imediatamente após o registro dos parâmetros cardiorrespiratórios e intestinais basais, a detomidina ¹⁷ (20 μ g/kg, IV) foi administrada através do catéter jugular (Basal). Os parâmetros cardiorrespiratórios foram monitorados aos 5 minutos, após a administração da detomidina (T5) sendo que a administração de solução salina NaCl 0,9% (tratamento controle), atropina ¹⁸(0,02 mg/kg, IV) ou hioscina ¹⁹ (0,2 mg/kg, IV) foi realizada após 10 minutos da administração do agonista alfa-2 adrenérgico (T10). Os valores paramétricos hemodinâmicos foram novamente registrados aos 15, 30, 45, 60 e 90 minutos após a administração da detomidina (T15, T30, T45, T60, T90).

4.6.2 Parâmetros intestinais

Os escores de auscultação basais foram determinados antes da administração do alfa-2 agonista (BL). Escores de auscultação adicionais foram determinados a cada hora durante as primeiras 6 horas após a administração da detomidina, seguido por intervalos de 2 horas nas próximas 6 horas (8, 10 e 12 horas após a detomidina) e intervalos de 6 horas nas 12 horas subseqüentes (18 e 24 horas após a detomidina). As auscultações foram

¹⁷ Dormosedan – Pfizer Animal Health, Exton, USA

¹⁸ Atropion® – Ariston Indústrias Química e Farmacêuticas Ltda.

¹⁹ Buscopan Simples, Boheringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda, São Paulo, Brasil.

realizadas com o mínimo de contenção, geralmente com o animal preso apenas por um cabresto de forma a atenuar qualquer influência do estresse da contenção sobre a motilidade intestinal. Aos animais era permitido livre acesso à forrageiras e água a partir de 2 horas da administração da detomidina.

Foram coletadas fezes diretamente do reto de cada animal para avaliação do trânsito intestinal por meio da determinação da concentração de óxido crômico na matéria seca fecal, conforme descrito anteriormente (TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004a; DURONGHPHONGTORN *et al.*, 2006). As amostras fecais para avaliação do trânsito intestinal foram coletadas antes da administração da detomidina (basal). Amostras fecais adicionais foram coletadas a cada 4 horas nas primeiras 12 horas. Após este período, as amostras de fezes foram coletadas a cada 6 horas, totalizando 96 horas após a administração da detomidina.

Durante todo o período experimental os animais foram monitorados para verificar a possível ocorrência de sinais de cólica ou desconforto abdominal, passível de ocorrer após o uso de anticolinérgicos.

4.7 Análise estatística

Os valores medios dos parâmetros cardiorrespiratórios observados dentro de cada tratamento (SAL, ATR e HSC) assim como a comparação entre as médias dos intervalos para a primeira e última detecção de cromo nas fezes e entre as médias do tempo para se obter pico na concentração deste marcador nas fezes foram comparadas em relação aos seus respectivos valores basais com o emprego de um delineamento em parcelas subdivididas no tempo, com tempo como parcela e tratamento como subparcela. A interação tempo X tratamento foi decomposta em efeitos de tempos aninhados a tratamentos e vice-versa. Para as comparações múltiplas foi usada a opção PDIFF do PROC GLM do SAS ajustado para Tukey.

A comparação das medianas dos escores de auscultação intestinal entre grupos foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn.

A todos os testes estatísticos foi aplicado o nível de significância de 5% de probabilidade ($p < 0,05$) ou o valor de p correspondente.

5. Resultados

5.1 Efeitos cardiorrespiratórios

As variáveis cardiorrespiratórias basais não diferiram entre os tratamentos estudados.

Aos 2 minutos foi observada bradicardia (abaixo de 20 bpm em todos os animais), sendo que um animal do tratamento SAL apresentou o valor mínimo de FC (9 bpm). No mesmo momento, foram observados as porcentagens de BAV de 2º grau, de 42%, 36% e 36% nos grupos SAL, ATR e HSC respectivamente.

A detomidina, aos 5 minutos da sua administração (T5), causou redução de 34%, 42% e 34% nos valores médios de FC, além de porcentagem de BAV de 2º grau de 23%, 18% e 20% nos tratamentos SAL, ATR e HSC, respectivamente. A ocorrência de BAV iniciou-se antes dos 2 minutos em todos os animais em todos os grupos estudados. No tratamento SAL, a FC não foi alterada pela administração do placebo (solução salina), permanecendo abaixo dos valores basais durante 20 minutos após a solução salina (T30); além de apresentar BAV de 2º grau durante todo o período observado. Por outro lado, a atropina elevou a FC acima dos valores basais durante 80 minutos após sua administração (de T15 até T90), enquanto a hioscina elevou a FC em relação aos valores basais por um período mais curto, até 20 minutos após sua administração (T15 e T30). Não observou-se a ocorrência de BAV de 2º grau em nenhum momento após a administração da atropina ou da hioscina, a exceção de 80 minutos da administração da hioscina (Tabela 1 e Tabela 2).

Na comparação entre tratamentos, a atropina resultou em valores de FC maiores que no tratamento SAL durante 80 minutos após sua administração (de T15 a T90). A hioscina, aos 5 minutos da sua administração (T15), resultou em valores de FC semelhantes aos observados no tratamento ATR, porém maiores que no SAL. Dos 20 aos 50 minutos da administração da hioscina (T30 a T60), observaram-se valores de FC intermediários aos observados nos tratamentos SAL e ATR (FC maior que no tratamento SAL, porém menor que no tratamento ATR) (Tabela 1 e Figura 1).

A detomidina, aos 5 minutos da sua administração (T5), causou redução de 48%, 44% e 50% nos valores médios de IC nos tratamentos SAL, ATR e

HSC, respectivamente. No tratamento SAL, a administração de solução salina não influenciou a redução do IC induzida pela detomidina, sendo que esta variável permaneceu reduzida durante 50 minutos após a solução salina (de T15 a T60). Tanto a atropina como a hioscina antagonizaram a redução do IC em relação aos valores basais causada pela detomidina, à exceção do tempo de 35 minutos após a hioscina (T45).

Aos 5 minutos após a administração dos anticolinérgicos (T15), tanto a atropina como a hioscina resultaram em valores de IC maiores que no tratamento SAL. Decorridos 20 minutos dos anticolinérgicos (T30), apenas a atropina resultou em valores de IC maiores que no SAL (Tabela 1 e Figura 1).

A detomidina não causou nenhuma alteração nos valores de VS em relação ao tempo basal. Todavia, a administração de atropina ou de hioscina causou redução significativa do VS em relação ao tempo basal a partir de 5 minutos da administração dos anticolinérgicos (T15 até T90).

Tanto a administração de atropina como de hioscina resultaram em valores de VS inferiores aos valores observados no tratamento SAL durante 50 minutos após a administração dos anticolinérgicos (T15 até T60). Aos 80 minutos após a administração dos tratamentos (T90), somente a atropina resultou em valores de VS inferiores aos do tratamento SAL (Tabela 1 e Figura 1).

A detomidina, aos 5 minutos da sua administração (T5), aumentou RVS em 144%, 116% e 135% nos tratamentos SAL, ATR e HSC, respectivamente. O aumento da RVS persistiu durante 20 minutos após a administração da solução salina (Controle) e da atropina (T15 a T30) e por 35 minutos após a administração da hioscina (T15 a T45). A RVS não diferiu significativamente entre os tratamentos. (Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1: Efeitos da salina (Controle), Atropina e Hioscina na frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), resistência vascular sistêmica (RVS) e volume sistólico (VS) em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV).

		Tempo (min)						
		Basal	5	15	30	45	60	90
FC (bat/min)	Controle	42 ± 2	28* ± 4	29*b ± 3	31*c ± 3	32c ± 2	32c ± 2	36cb ± 2
	Atropina	44 ± 2	25* ± 2	79*a ± 2	72*a ± 2	66*a ± 1	59*a ± 2	56*a ± 2
	Hioscina	4 ± 2	27* ± 3	75*a ± 3	61*b ± 2	50b ± 2	43b ± 1	43b ± 3
IC (mL/kg/min)	Controle	74 ± 5	39* ± 2	41*b ± 4	50*b ± 5	52* ± 4	55* ± 3	61 ± 3
	Atropina	66 ± 3	37* ± 3	66a ± 9	66a ± 5	56 ± 4	55 ± 5	58 ± 8
	Hioscina	71 ± 4	35* ± 3	66a ± 4	60a,b ± 3	51* ± 4	55 ± 5	56 ± 7
VS (mL/bat)	Controle	690 ± 38	574 ± 55	545b ± 21	624b ± 42	639b ± 30	675b ± 48	659b ± 22
	Atropina	593 ± 32	576 ± 39	332*a ± 47	361*a ± 30	335*a ± 29	362*a ± 37	407*a ± 55
	Hioscina	686 ± 29	531 ± 40	351*a ± 34	381*a ± 18	401*a ± 41	502*a ± 46	506*a,b ± 37
RVS ([dinas*seg]/cm⁵)	Controle	298 ± 21	725* ± 47	651* ± 42	516* ± 43	436 ± 27	397 ± 29	321 ± 35
	Atropina	329 ± 25	712* ± 56	663* ± 91	529* ± 47	490 ± 57	438 ± 59	393 ± 77
	Hioscina	318 ± 10	750* ± 30	691* ± 42	564* ± 27	507* ± 40	410 ± 53	333 ± 42

Valores apresentados como média ± EPM.

* Diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

a, b, c: Diferença significativa entre grupos (efeito do tratamento) de acordo com o teste de Tukey ($p < 0,05$).

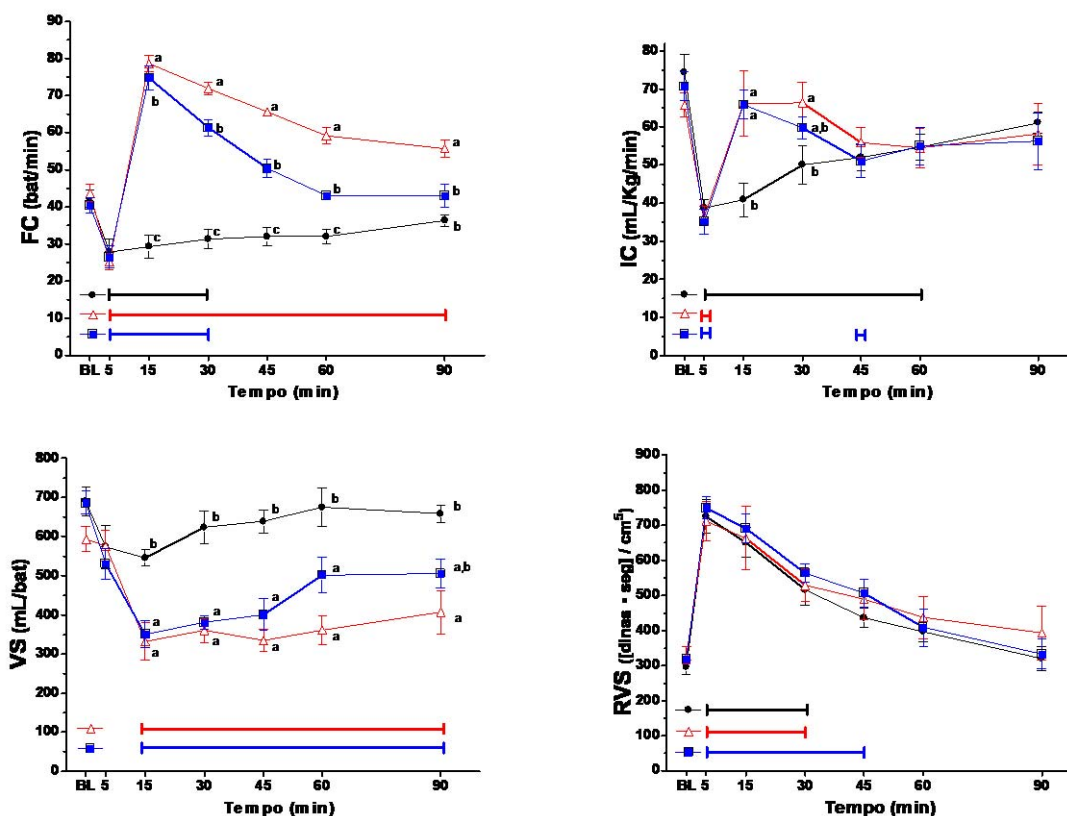


Figura 1: Efeitos da salina (Controle, O), Atropina(Δ) e Hioscina (□) na frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), resistência vascular sistêmica (RVS) e volume sistólico (VS) em seis cavalos sedados com detomidina (20μg/kg, IV). Valores apresentados como média ± EPM. O, Δ e □ representam diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey (p<0,05). a, b, c: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Tukey (p<0,05).

BL: Basal

Tabela 2: Efeitos da salina (Controle), Atropina e Hioscina na porcentagem de bloqueio átrio-ventricular de segundo grau (BAV ° grau) em seis cavalos sedados com detomidina (20μg/kg, IV).

		Tempo (min)						
		Basal	5	15	30	45	60	90
BAV (%)	Controle	0 (0-0)	24 (0-53)	21 (0-44)	13 (0-24)	3 (0-33)	0 (0-22)	0 (0-12)
	Atropina	0 (0-0)	12 (0-44)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Hioscina	0 (0-0)	24 (0-44)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (0-6)

Valores apresentados como mediana, máximo e mínimo.

A PAS elevou em relação aos valores basais após 5 minutos da administração da detomidina (T5) no tratamento SAL. Tanto a atropina como a hioscina aumentaram a PAS após 5 minutos da sua administração (T15), apresentando valores máximos de 301 e 308 mmHg, respectivamente. Os valores de PAS permaneceram acima dos valores basais, bem como maiores que no tratamento SAL durante os 20 minutos após a administração da atropina e da hioscina (T15 e T30). No tratamento HSC observou-se PAS menor que o valor basal após 80 minutos da administração do anticolinérgico (T90) (Tabela 3 e Figura 2).

Houve elevação da PAD em relação aos valores basais após 5 minutos da administração da detomidina (T5) em todos os tratamentos. Esta elevação persistiu por até 5 minutos após a administração da solução salina (T15); e por até 20 minutos após a administração da atropina ou da hioscina (T30). Ambos os anticolinérgicos resultaram em valores de PAD maiores que os do tratamento SAL após 5 minutos da sua administração (T15). Decorridos 20 minutos dos anticolinérgicos (T30), somente a hioscina ainda resultou em valores de PAD maiores que no controle (Tabela 3 e Figura 2).

Decorridos 5 minutos da administração da detomidina (T5), observou-se elevação de 32% e 24% da PAM em relação ao tempo basal nos tratamentos SAL e ATR, respectivamente. Após 5 minutos da administração da atropina e da hioscina (T15), houve aumento adicional de 84% e 95% dos valores da PAM em relação aos valores basais, respectivamente. Nos tratamentos ATR e HSC a PAM permaneceu acima dos valores basais durante 20 minutos após a administração dos anticolinérgicos (T15 a T30), reduzindo em relação aos valores basais somente após 80 minutos da administração da hioscina.

Na comparação entre os tratamentos, tanto a atropina como a hioscina resultaram em valores de PAM maiores que do tratamento SAL durante 20 minutos após a administração dos anticolinérgicos (T15 e T30) (Tabela 3 e Figura 2).

O IDO_2 diminuiu em relação aos valores basais após 5 minutos da administração da detomidina (T5) em todos os tratamentos. No tratamento SAL, esta redução se manteve por todo o período de observação (T5 até T90). Tanto a atropina como a hioscina foram capazes de reverter a redução inicial dos valores de IDO_2 em relação aos valores basais, sendo que este efeito

persistiu por 20 minutos após a administração dos anticolinérgicos (T15 e T30). A partir de 35 minutos da administração dos anticolinérgicos houve nova redução nos valores de IDO_2 (T45 a T90) em relação aos valores basais.

Na comparação entre os tratamentos, tanto a hioscina quanto a atropina resultaram em valores de IDO_2 superiores em relação ao grupo SAL após 5 minutos da administração dos tratamentos (T15). Decorridos 20 minutos dos anticolinérgicos (T30), somente a atropina ainda resultou em valores de IDO_2 maiores que no controle (Tabela 3 e Figura 2).

Tabela 3: Efeitos da salina (Controle), Atropina e Hioscina na pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM) e índice de transporte de oxigênio (IDO_2) em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV).

		Tempo (min)						
		Basal	5	15	30	45	60	90
PAS (mmHg)	Controle	149 ± 4	187,17* ± 19,81	173b ± 15	159b ± 8	143 ± 2	138 ± 4	127 ± 4
	Atropina	144 ± 3	170,67 ± 13,11	261*a ± 19	202*a ± 8	152 ± 9	132 ± 9	118 ± 6
	Hioscina	148 ± 4	181 ± 13	290*a ± 8	197*a ± 6	147 ± 7	135 ± 8	113* ±
PAD (mmHg)	Controle	92 ± 2	132* ± 10	122*b ± 7	114b ± 4	101 ± 2	94 ± 3	83 ± 4
	Atropina	91 ± 4	121* ± 9	167*a ± 11	137*a,b ± 10	113 ± 7	97 ± 7	86 ± 6
	Hioscina	97 ± 4	124* ± 7	182*a ± 4	143*a ± 3	111 ± 6	95 ± 7	73 ± 4
PAM (mmHg)	Controle	116 ± 3	152* ± 13	141b ± 10	132b ± 6	117 ± 3	111 ± 2	98 ± 4
	Atropina	112 ± 3	139* ± 10	207*a ± 13	168*a ± 6	129 ± 8	111 ± 8	98 ± 6
	Hioscina	116 ± 4	141 ± 10	226*a ± 5	165*a ± 4	124 ± 7	109 ± 7	87* ± 4
IDO_2 (mL/min/kg)	Controle	11,21 ± 0,81	5,57* ± 0,51	5,85*b ± 0,58	6,74*b ± 0,59	6,52* ± 0,46	6,68* ± 0,43	7,01* ± 0,34
	Atropina	10,79 ± 0,57	5,24* ± 0,26	9,82 ^a ± 1,09	9,84a ± 0,80	7,94* ± 0,43	7,00* ± 0,39	7,24* ± 0,83
	Hioscina	10,29 ± 0,43	4,89* ± 0,44	9,59 ^a ± 0,52	8,50a,b ± 0,54	6,84* ± 0,57	7,03* ± 0,64	6,75* ± 0,76

Valores apresentados como média ± EPM.

* Diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

a, b: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Tukey ($p < 0,05$)

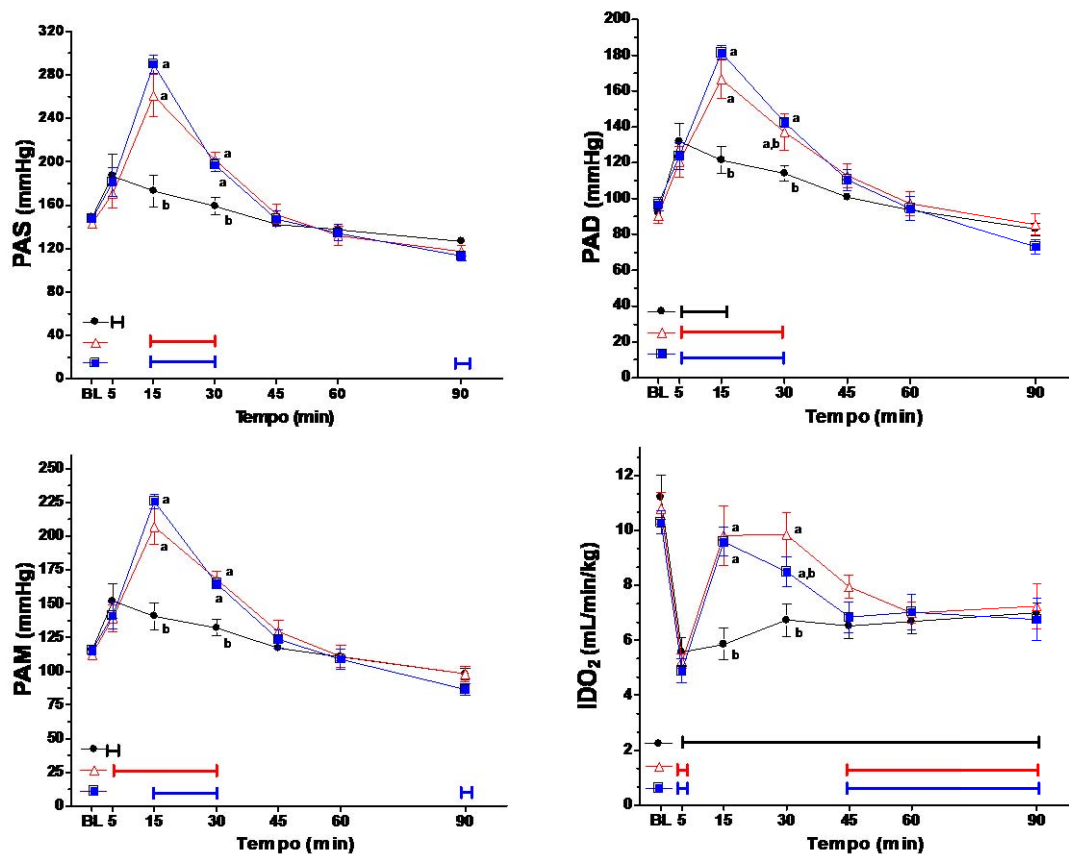


Figura 2: Efeitos da salina (Controle, O), Atropina (Δ) e Hioscina (\square) na pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM) e índice de transporte de oxigênio (IDO₂) em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV). Valores apresentados como média \pm EPM. O, Δ e \square representam diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$). a, b: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Tukey ($p < 0,05$).

BL: Basal

A PVC aumentou em relação aos valores basais aos 5 minutos após a administração do alfa-2 agonista (T5) em todos os tratamentos. No tratamento SAL, a PVC retornou a valores semelhantes aos basais a partir de 5 minutos da administração da solução salina (T15 até T60), a exceção de T90 (80 minutos após salina) onde houve diminuição desta variável em relação aos valores basais. A partir dos 20 minutos da administração de ambos os anticolinérgicos (T30 a T90) observou-se diminuição nos valores da PVC, à exceção dos 50 minutos após a hioscina (T60). Na comparação entre tratamentos, tanto a atropina quanto a hioscina resultaram em valores de PVC inferiores ao tratamento SAL dos 5 aos 35 minutos após da administração dos anticolinérgicos (T15 a T45). (Tabela 4 e Figura 3).

Os valores da PMAP se elevaram em relação aos valores basais e em relação ao tratamento SAL após 5 minutos da administração dos anticolinérgicos (T15), retornando a valores semelhantes aos basais a partir de 20 minutos da administração dos tratamentos (T30 até T90) (Tabela 4 e Figura 3).

Quando comparados aos valores basais, houve redução dos valores de Hb a partir de 35 minutos (T45 a T90) da administração da solução salina (tratamento controle: -17 a -24%) ou da atropina (-13 a -23%), e a partir de 50 minutos da administração da hioscina (-13 a -17%) (Tabela 4 e Figura 3).

Os valores de CaO_2 reduziram transitoriamente em comparação aos valores basais (-12%) aos 5 minutos da administração da detomidina (T5) somente no tratamento ATR. Os valores de CaO_2 diminuíram em relação aos valores basais a partir dos 35 minutos (T45 a T90) administração de solução salina (tratamento Controle: -16 a -24%) ou de atropina (-13 a -23%). Enquanto no tratamento HSC, os valores de CaO_2 diminuíram em relação aos valores basais a partir de 50 minutos (T60 a T90) da administração deste anticolinérgico (-13 a -17%) (Tabela 4 e Figura 3).

Tabela 4: Efeitos da salina (Controle), Atropina e Hioscina na pressão venosa central (PVC), pressão média da artéria pulmonar (PMAP), concentração arterial de hemoglobina (Hb) e conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV).

		Tempo (min)						
		Basal	5	15	30	45	60	90
PVC (mmHg)	Controle	9,50	14,83*	13,67b	10,50b	8,50b	7,00b	4,50*
		± 0,72	± 0,83	± 0,67	± 0,76	± 1,48	± 1,03	± 0,34
	Atropina	8,33	13,83*	8,33 ^a	1,83*a	-0,17*a	0,00*a	0,50*
		± 0,88	± 1,08	± 1,26	± 0,70	± 0,65	± 0,82	± 0,85
	Hioscina	6,50	13,67*	7,00a	1,83*a	0,50*a	3,33a,b	1,50*
		± 1,06	± 0,56	± 2,18	± 0,75	± 0,85	± 1,26	± 0,76
PMP (mmHg)	Controle	24	29	26b	23	24	22	17
		± 2	± 2	± 1	± 1	± 1	± 1	± 2
	Atropina	25	28	38*a	23	19	20	20
		± 2	± 2	± 5	± 1	± 1	± 1	± 1
	Hioscina	24	27	39*a	22	20	19	18
		± 1	± 2	± 3	± 1,12	± 1	± 2	± 1
Hb (g/dL)	Controle	11	11	11	10	10*	9*	9*
		± 0	± 0	± 0	± 0	± 0	± 0	± 0
	Atropina	13	11	12	11	11*	10*	10*
		± 0	± 0	± 1	± 1	± 0	± 1	± 0
	Hioscina	11	11	11	11	10	10*	9*
		± 0	± 0	± 0	± 0	± 0	± 0	± 0
CaO₂ (mL/dL)	Controle	15	14	14	14	13*	12*	12*
		± 0	± 1	± 0	± 0	± 0	± 1	± 0
	Atropina	16	15*	15	15	14*	13*	13*
		± 1	± 1	± 1	± 1	± 1	± 1	± 1
	Hioscina	15	14	15	14	13	13*	12*
		± 1	± 0	± 0	± 1	± 0	± 0	± 1

Valores apresentados como média ± EPM.

* Diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey (p<0,05).

a, b: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Tukey (p<0,05).

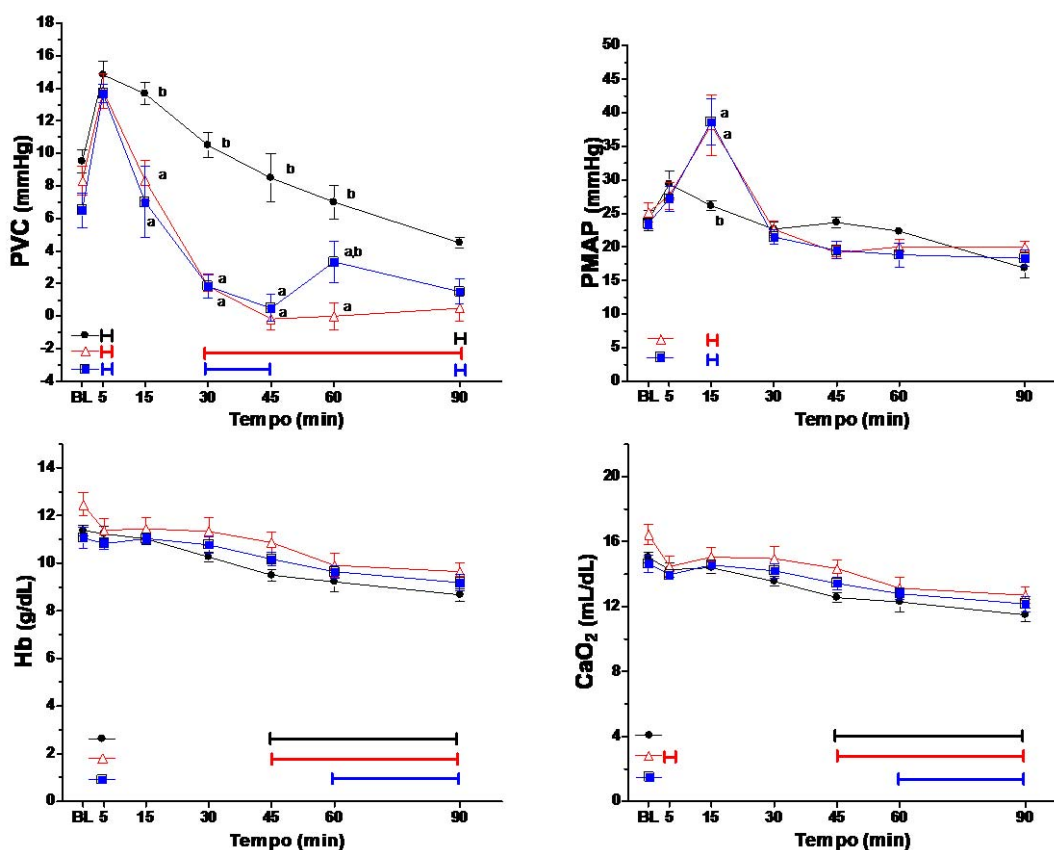


Figura 3: Efeitos da salina (Controle, O), Atropina (Δ) e Hioscina (□) na pressão venosa central (PVC), pressão média da artéria pulmonar (PMAP), concentração arterial de hemoglobina (Hb) e conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) em seis cavalos sedados com detomidina (20μg/kg, IV). Valores apresentados como média ± EPM. O, Δ e □ representam diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey (p<0,05). a, b: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Tukey (p<0,05). BL: Basal

Não observaram-se diferenças estatisticamente significativas dentro de cada tratamento ou entre tratamentos para as variáveis hemogasométricas de pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻ e BE_(ecf). Os valores de SaO₂ apresentaram redução de 04% e de 03% em relação aos valores basais após 5 minutos da administração do alfa-2 agonista (T5) nos tratamentos Controle e Atropina, respectivamente (Tabela 5 e Figura 4).

Tabela 5: Efeitos da salina (Controle), Atropina e Hioscina no pH arterial (pH), tensão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), tensão arterial de oxigênio (PaO₂), saturação arterial de oxigênio (SaO₂), concentração de bicarbonato arterial (HCO₃⁻), e déficit de base arterial (BE_{ecf}) em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV).

		Tempo (min)						
		Basal	5	15	30	45	60	90
pH	Controle	7,422 ± 0,016	7,421 ± 0,014	7,428 ± 0,005	7,447 ± 0,013	7,450 ± 0,009	7,456 ± 0,014	7,460 ± 0,005
	Atropina	7,434 ± 0,010	7,418 ± 0,017	7,433 ± 0,013	7,442 ± 0,012	7,441 ± 0,011	7,450 ± 0,013	7,459 ± 0,017
	Hioscina	7,436 ± 0,012	7,410 ± 0,015	7,451 ± 0,015	7,442 ± 0,006	7,444 ± 0,007	7,436 ± 0,020	7,469 ± 0,015
PaCO₂ (mmHg)	Controle	39 ± 1	43 ± 3	42 ± 2	42 ± 2	44 ± 2	41 ± 1	44 ± 2
	Atropina	39 ± 1	42 ± 2	40 ± 1	41 ± 2	43 ± 1	42 ± 1	43 ± 2
	Hioscina	39 ± 1	43 ± 3	39 ± 1	44 ± 2	44 ± 1	46 ± 2	44 ± 1
PaO₂ (mmHg)	Controle	92 ± 3	76 ± 7	83 ± 4	88 ± 3	87 ± 2	92 ± 7	87 ± 7
	Atropina	89 ± 2	73 ± 4	86 ± 2	86 ± 2	85 ± 2	87 ± 3	81 ± 3
	Hioscina	92 ± 4	77 ± 4	88 ± 3	86 ± 4	86 ± 3	89 ± 2	83 ± 3
Sa O₂ (%)	Controle	97 ± 0	93* ± 2	96 ± 1	97 ± 0	97 ± 0	97 ± 1	97 ± 1
	Atropina	97 ± 0	94* ± 2	96 ± 0	97 ± 0	97 ± 0	97 ± 0	96 ± 0
	Hioscina	97 ± 0	95 ± 1	97 ± 0	97 ± 0	97 ± 1	97 ± 0	97 ± 0
HCO₃⁻ (mmol/L)	Controle	25 ± 1	27 ± 1	27 ± 1	28 ± 1	30 ± 1	28,00 ± 1	31 ± 1
	Atropina	25 ± 1	26 ± 1	26 ± 1	28 ± 2	29 ± 2	29 ± 2	30 ± 2
	Hioscina	26 ± 2	26 ± 1	27 ± 1	29 ± 1	29 ± 1	31 ± 1	31 ± 0
BE_{ecf} (mmol/L)	Controle	0,55 ± 0,64	2,65 ± 1,27	2,50 1,00	4,00 1,26	5,60 ± 1,22	4,17 ± 0,78	6,67 ± 0,82
	Atropina	1,25 ± 1,22	2,02 ± 1,38	2,08 1,40	3,67 2,03	4,73 ± 1,73	4,87 ± 1,84	6,03 ± 1,90
	Hioscina	1,75 ± 1,64	1,90 ± 1,36	2,78 1,43	5,18 1,04	5,20 ± 0,78	6,22 ± 1,13	7,10 ± 0,55

Valores apresentados como média ± EPM.

* Significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey (p<0,05).

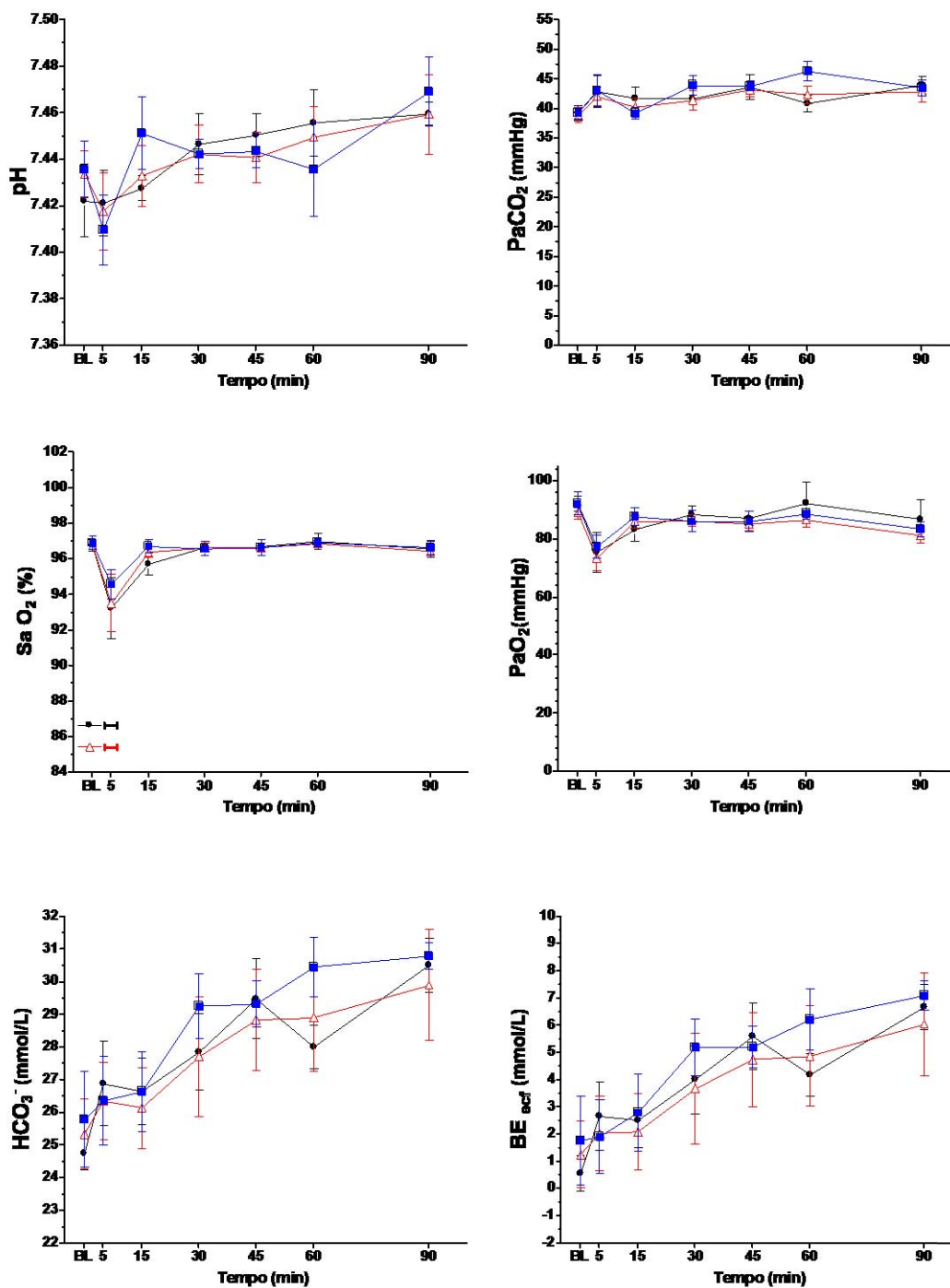


Figura 4: Efeitos da salina (Controle, O), Atropina (Δ) e Hioscina (□) no pH arterial (pH), tensão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), tensão arterial de oxigênio (PaO₂), saturação arterial de oxigênio (SaO₂), concentração de bicarbonato arterial (HCO₃⁻), e déficit de base arterial (BE_{ecf}) em seis cavalos sedados com detomidina (20μg/kg, IV). Valores apresentados como média ± EPM. O, Δ representam diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey (p<0,05).

BL: Basal

5.2 Efeitos clínicos

Houve redução na variação distância da cabeça– solo em relação ao basal durante 60 minutos após a aplicação da detomidina. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos estudados em cada momento (Tabela 6 e Figura 5).

Tabela 6: Efeitos da salina (Controle), Atropina e Hioscina sobre a porcentagem da distância queixo – solo em relação ao valor basal em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV).

	Distância queixo – solo em relação ao basal (%)						
	BL	5	15	30	45	60	90
Controle	100,00	36* ± 5,7	35* ± 4,4	45* ± 5,6	54* ± 6,6	65* ± 8,7	81 2,4
Atropina	100,00	36* ± 6,9	33* ± 6,5	35* ± 4,0	58* ± 4,4	72* ± 6,4	90 ± 6,3
Hioscina	100,00	39* ± 4,8	31* ± 2,5	53* ± 6,3	61* ± 5,5	68* ± 9,8	88 5,9

Valores apresentados como média ± EPM.

* Diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey (p<0,05).

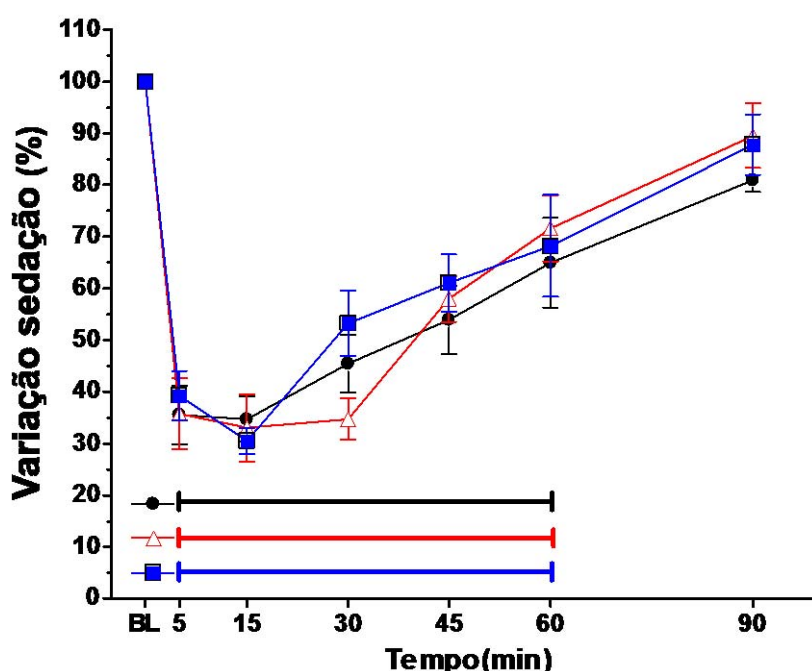


Figura 5: Efeitos da salina (Controle, O), Atropina (Δ) e Hioscina (□) sobre porcentagem da distância queixo – solo em relação ao basal em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg, IV). Valores apresentados como média ± EPM. O, Δ e □ diferença significativa em relação ao Basal segundo o teste de Tukey (p<0,05).

BL: Basal

A partir de 30 minutos da administração do alfa-2 agonista, os animais urinaram, em média, 3 vezes durante todo o período observado, além de aumentarem a sudorese, não havendo diferença entre os tratamentos utilizados.

Prolapso peniano foi observado nos 2 animais machos em todos os tratamentos, ocorrendo imediatamente após a detomidina ou em até 30 minutos.

5.3 Efeitos gastrointestinais

Os valores médios da concentração do cromo na matéria fecal seca obtidos antes (basal) e durante o período de 96 horas após a administração do 3 tratamentos são apresentados na figura 6. Não houve diferença significativa entre os tratamentos nos intervalos desde o início da detecção, pico da concentração e fim da detecção do cromo na matéria fecal seca (Tabela 7 e Figura 7).

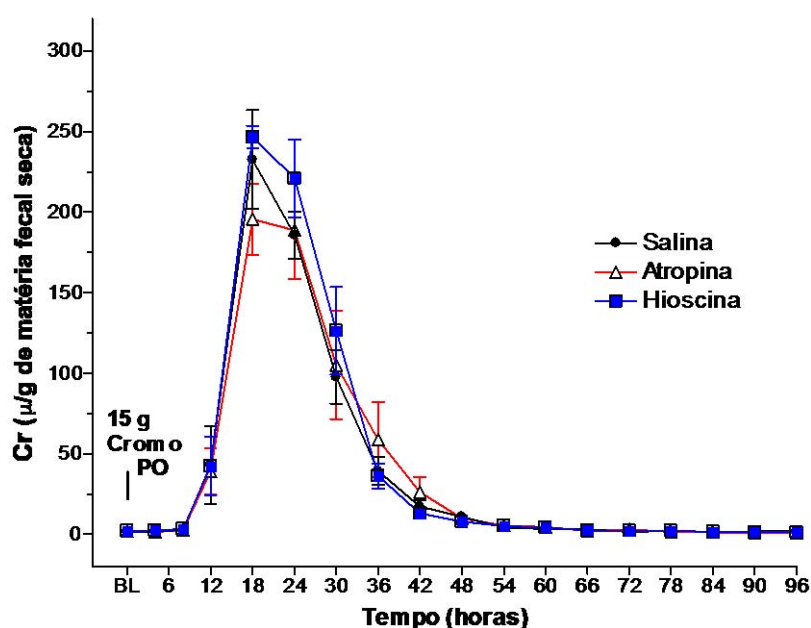


Figura 6: Concentração de cromo na matéria feca observados após a administração de salina (Controle, O), Atropina (Δ) e Hioscina (\square) em seis cavalos sedados com detomidina ($20\mu\text{g}/\text{kg}, \text{IV}$). Valores apresentados como média \pm DP. BL: Basal

Tabela 7: Intervalo (horas) desde o início da detecção de cromo, para o pico da concentração até o período para fim da detecção de cromo na matéria fecal seca observados após a administração de salina (Controle), Atropina e Hioscina em seis cavalos sedados com detomidina ($20\mu\text{g}/\text{kg}, \text{IV}$).

	Tempo (horas)		
	Início detecção Cromo	Pico detecção Cromo	Final detecção Cromo
Controle	11 \pm 2	20 \pm 3	60 \pm 8
Atropina	13 \pm 3	21 \pm 5	62 \pm 11
Hioscina	10 \pm 2	19 \pm 3	61 \pm 13

Valores apresentados como média \pm DP.

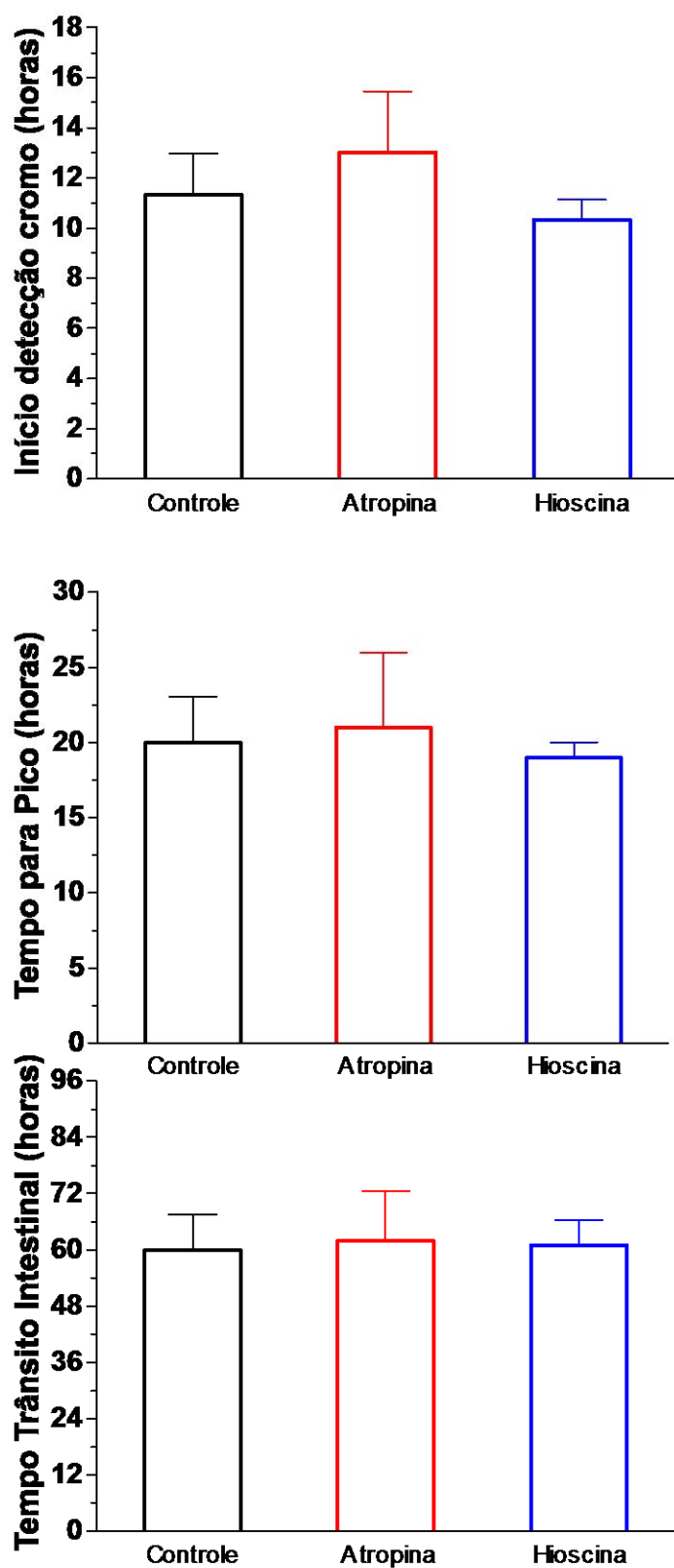


Figura 7: Intervalo (horas) desde o início da detecção de cromo, para o pico da concentração até o período para fim da detecção de cromo na matéria fecal seca observados após a administração de salina (Controle), Atropina e Hioscina em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg,IV). Valores apresentados como média \pm DP.

No tratamento HSC os escores de auscultação não diferiram do tratamento SAL durante todo o período de observação (24 horas após a detomidina), no tratamento ATR observaram-se escores inferiores aos do tratamento SAL durante as 8 primeiras horas após da administração do alfa-2 agonista (T1 a T8) (Tabela 8 e Figura 7).

O intervalo necessário para retorno do escore maior ou igual a 12 foi significativamente superior (10 horas) no tratamento ATR em comparação aos demais tratamentos (4 horas), não havendo diferença significativa entre os tratamentos SAL e HSC (Tabela 9 e Figura 8).

Dois animais do tratamento ATR apresentaram distensão abdominal clinicamente evidente após duas horas da aplicação da detomidina, sendo que um deles apresentou resolução do quadro após ser colocado para pastar. O segundo animal também apresentou distensão abdominal associada a quadro clínico de desconforto abdominal, com movimento de cavar, decúbito e rolamento após 3 horas da administração da detomidina. O animal foi colocado em trote intercalado por pastejo em pasto tenro até o desaparecimento dos sintomas e da distensão abdominal, os quais perduraram por 1 hora.

Tabela 8: Escores de auscultação intestinal observados antes da administração do sedativo (BL) e após a administração de salina (Controle), Atropina e Hioscina em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg,IV).

	Escore de auscultação intestinal		
	Controle	Atropina	Hioscina
BL	14,75 (12,00-15,50)	15,00 (14,00-15,50)	14,75 (12,50-16,00)
1	3,75b (1,00-7,00)	0,25a (0-1,00)	2,25b (1,50-4,50)
2	6,50b (5,50-11,00)	0,50a (0-1,50)	3,50b (1,50-6,50)
3	10,75b (9,00-13,00)	1,00a (0-5,00)	8,50b (4,50-13,00)
4	14,25b (9,00-14,50)	2,25a (0-7,00)	12,75b (8,00-14,50)
5	13,25b (12,00-14,50)	2,75a (1,50-9,50)	14,50b (10,50-15,50)
6	15,00b (13,50-16,00)	5,75a (4,50-9,50)	14,75b (13,50-16,00)
8	14,50b (13,00-16,00)	10,50a (5,00-12,50)	15,00b (13,00-15,50)
10	15,00 (14,50-15,50)	14,75 (8,50-15,50)	15,50 (14,50-15,50)
12	14,00 (12,00-15,50)	15,00 (13,50-16,00)	15,00 (13,00-16,00)
18	14,75 (13,00-16,00)	14,50 (12,50-16,00)	15,00 (13,00-15,50)
24	15,00 (14,00-16,00)	15,00 (14,00-16,00)	15,25 (15,00-16,00)

Valores apresentados como mediana, mínimo e máximo.

a, b: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn. ($p < 0,05$).

BL: Basal

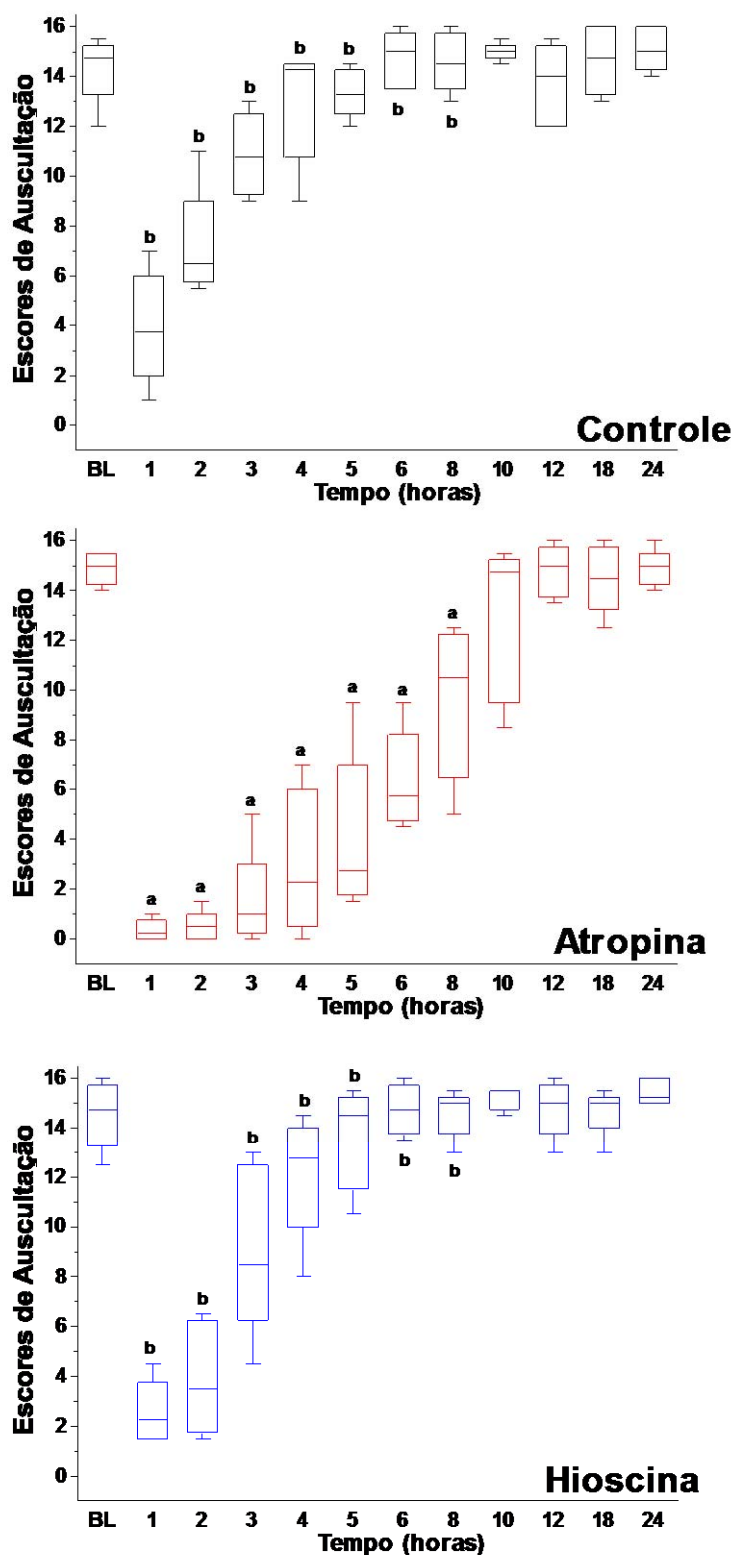


Figura 8: Escores de auscultação intestinal observados antes da administração do sedativo (BL) e após a administração de salina (Controle), Atropina e Hioscina em seis cavalos sedados com detomidina (20µg/kg,IV). Valores apresentados como “boxplots”. 50% dos dados estão contidos na caixa. A linha horizontal em negrito representa a mediana e as barras representam a variação do escore. a, b: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn. ($p < 0,05$).
BL: Basal

Tabela 9: Período para retorno de escore de auscultação intestinal ≥ 12 observado após a administração de salina (Controle), Atropina e Hioscina em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV).

Tempo escore auscultação ≥ 12 (horas)		
Controle	Atropina	Hioscina
4b	10a	4b
(3-5)	(8-12)	(3-6)

Valores apresentados como mediana, mínimo e máximo.

a, b: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn. ($p < 0,05$).

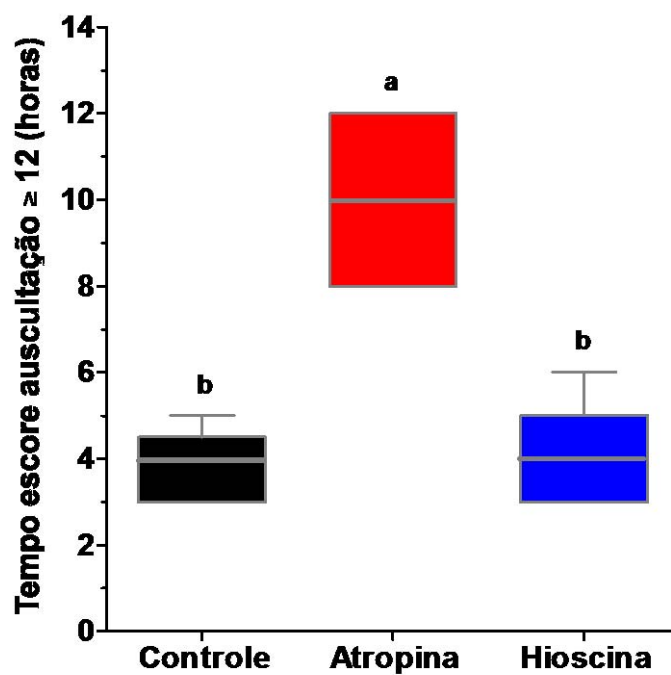


Figura 9: Período para retorno de escore de auscultação intestinal ≥ 12 observado após a administração de salina (Controle), Atropina e Hioscina em seis cavalos sedados com detomidina (20 μ g/kg, IV).

Valores apresentados como "boxplots". 50% dos dados estão contidos na caixa. A linha horizontal em negrito representa a mediana e as barras representam a variação do escore.

a, b: Diferença significativa entre tratamentos de acordo com o teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn. ($p < 0,05$).

6. Discussão

Nas condições do presente estudo, a hioscina resultou em ação cronotrópica positiva de menor intensidade e duração do que a atropina. No entanto, os resultados obtidos demonstraram que a hioscina pode substituir a atropina no tratamento da bradicardia de origem vagal com a vantagem de não causar efeito depressor adicional sobre a motilidade intestinal quando este fármaco é co-administrado com outros agentes depressores da motilidade intestinal como a detomidina.

Apesar da detomidina e os demais agentes alfa-2 agonistas causarem bradicardia e bloqueio atrioventricular, resultando em uma redução do débito cardíaco em até 55% dos valores basais (GASTHUYS *et al.*, 1990; WAGNER *et al.*, 1991; SINGH *et al.*, 1997a; YAMASHITA *et al.*, 2000), estes efeitos são aparentemente, bem tolerados em animais sadios. Mesmo em equinos com comprometimento circulatório/desidratação devido à síndrome cólica, os alfa-2 agonistas vem sendo empregados em doses reduzidas como sedativos e analgésicos (TAYLOR & CLARKE, 2007a). O tratamento e prevenção da bradicardia induzida pelos alfa-2 agonistas com o emprego de anticolinérgicos geralmente não é recomendado uma vez que resulta em hipertensão excessiva e prolongada, com valores de PAM podendo exceder a 200 mmHg. No entanto, optou-se por empregar a detomidina em associação aos anticolinérgicos estudados, pelo fato deste alfa-2 agonista ser capaz de induzir bradicardia de origem vagal e reduzir a interferência de fatores ambientais sobre o estado de alerta (ação sedativa), sendo um modelo experimental adequado para a comparação dos efeitos cronotrópicos e gastrointestinais da atropina e da hioscina. A detomidina em dose única de 20 µg/kg é capaz de reduzir a FC em relação aos valores basais por até 45 min (WAGNER *et al.*, 1991; ELFENBEIN *et al.*, 2009). No presente estudo a redução da FC obtida pela mesma dose de detomidina perdurou por 30 minutos após a administração do alfa-2 agonista.

No presente estudo, o pico do efeito cronotrópico negativo da detomidina foi registrado as 2 minutos da sua administração, quando os valores mínimos de FC variaram entre 9 a 14 bpm nos 3 tratamentos, sendo consistente com resultados reportados previamente (CLARKE & TAYLOR, 1986; SHORT *et al.*, 1986; ALITALO *et al.*, 1986; ENGLAND *et al.*, 1992; BUHL *et al.*, 2007). Aos 5

minutos da aplicação da detomidina, houve redução de 34 a 42% da FC em relação aos valores basais em todos os tratamentos. Estudos empregando a mesma dose de detomidina reportaram reduções da FC de magnitude semelhante às reduções observadas no presente trabalho (21 a 43% em relação aos valores basais) (GASTHUYS *et al.*, 1990; WAGNER *et al.*, 1991; YAMASHITA *et al.*, 2000). A bradicardia inicialmente observada é resultado de um aumento reflexo do tônus vagal, mediado pela ativação dos baroreceptores devido a ação vasopressora da detomidina (SAVOLA *et al.*, 1985). Segundo Schwarzwald *et al.* (2009) o aumento na pressão arterial estimula baroreceptores, os quais transmitem impulsos ao centro vasomotor, localizado na medula espinhal, causando diminuição do tônus simpático e aumento do parassimpático. Outro mecanismo envolvido seria a estimulação de receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sinápticos (componente central), resultando em diminuição do tônus simpático, com consequente prevalência do tônus vagal e redução da FC (MUIR *et al.*, 1979; SAVOLA *et al.*, 1985).

Tanto a atropina como a hioscina foram capazes de reverter a bradicardia e bloqueios atrioventriculares induzidos pela detomidina. É evidente que a atropina possui ação cronotrópica positiva mais prolongada que a hioscina, uma vez que a atropina manteve os valores de FC elevados em relação ao valor basal por 80 minutos após sua administração, enquanto a hioscina elevou a FC por 20 minutos. Os anticolinérgicos como a atropina, glicopirrolato e hioscina, causam cronotropismo e dromotropismo positivo (aceleração da condução atrio-ventricular) por bloquear competitivamente os efeitos da acetilcolina em receptores muscarínicos do coração (BROWN & TAYLOR, 2001). A atropina (0,01 a 0,02 mg/kg, IV) foi capaz de prevenir ou tratar tanto a bradicardia quanto o bloqueio atrioventricular induzidos pela detomidina (20 µg/kg) em eqüinos (SHORT *et al.*, 1986; GASTHUYS *et al.*, 1990). Singh *et al.* (1996; 1997a) observaram que o emprego de glicopirrolato (2,5 µg/kg) preveniu a bradicardia induzida pela xilazina (1,1 mg/kg) associada ou não a quetamina (2,2 mg/kg) em equinos. Embora a hioscina seja indicada primariamente como agente espasmolítico em eqüinos, estudos demonstram que a hioscina (0,14 mg/kg, IV) pode ser empregada para prevenir a bradicardia induzida por agentes alfa-2 agonistas (MARQUES *et al.*, 1998; VALADÃO *et al.*, 2000).

Os valores de IC foram reduzidos significativamente pela administração da detomidina. A redução máxima do IC observada após 5 minutos da administração da detomidina (44 a 50%) é semelhante à redução encontrada em outros estudos (GASTHUYS *et al.*, 1990; WAGNER *et al.*, 1991; YAMASHITA *et al.*, 2000). Neste estudo, a redução da FC causada pela detomidina foi a principal causa da redução do IC, uma vez que os valores de VS permaneceram constantes, confirmando o resultados descritos por outros autores (GASTHUYS *et al.*, 1990; WAGNER *et al.*, 1991).

Ambos os anticolinérgicos (atropina e hioscina) foram capazes de retornar o IC aos valores basais a partir de 5 minutos da sua administração. Porém, com o emprego da hioscina o IC voltou a se reduzir em relação aos valores basais aos 35 minutos da sua administração. Apesar da redução do VS após a administração da atropina e da hioscina, o IC retornou aos valores basais devido a elevação da FC nos mesmos períodos.

A redução do VS após o emprego de anticolinérgicos pode ocorrer devido a redução do tempo de enchimento ventricular consequente ao cronotropismo positivo (GASTHUYS *et al.*, 1990; HINCHCLIFF *et al.*, 1991; GEIMER *et al.*, 1995). A redução do VS observada no presente estudo também pode ter ocorrido devido a elevação excessiva na pós-carga, monitorada indiretamente pelo aumento da RVS e PAM (WAGNER *et al.*, 1991). Segundo Muir (2009), a contratilidade cardíaca permanece inalterada após a administração de alfa-2 agonistas, entretanto, pode existir uma pequena redução da contratilidade secundária a redução do tônus simpático central.

No presente estudo, a RVS aumentou em relação aos valores basais dos 5 aos 30 minutos após a administração da detomidina, sendo que esta resposta vasoconstritora resultou em aumento transitório da PAM aos 5 minutos da administração da detomidina no grupo SAL. Estes resultados suportam outros estudos nos quais se observou que a administração de alfa-2 agonistas na forma de bolus intravenoso induz aumento transitório da pressão arterial, com pico entre 2 a 5 minutos após a injeção intravenosa; após esta fase inicial a pressão arterial diminui, podendo até se encontrar abaixo dos valores basais (CLARKE & TAYLOR, 1986; SHORT *et al.*, 1986; WAGNER *et al.*, 1991; YAMASHITA *et al.*, 2000). A elevação inicial da pressão arterial observada após a administração da detomidina é atribuída a vasoconstrição (↑

RVS) decorrente da estimulação de receptores alpha-2 adrenérgicos pós-sinápticos localizados na musculatura lisa arterial, (CLARKE & TAYLOR, 1986; SHORT *et al.*, 1986; WAGNER *et al.*, 1991; YAMASHITA *et al.*, 2000).

Aos 5 minutos da administração da detomidina, a PAM se elevou apenas no grupos SAL (24% acima dos valores basais) e ATR (32% acima dos valores basais); enquanto no grupo hioscina a elevação dos valores médios de PAM (22%) não antegiu significância estatística. É evidente que a elevação da PAM não foi proporcional a intensidade da vasoconstrição (\uparrow RVS) associada ao uso da detomidina devido à redução compensatória do DC. No presente estudo, a elevação da RVS foi máxima aos 5 minutos da administração da detomidina (116% a 114% acima dos valores basais) em todos os grupos experimentais. No entanto, esta ação vasoconstritora foi acompanhada de reduções do débito cardíaco da ordem de 44% a 50%; fator que preveniu elevações mais substanciais da PAM aos 5 minutos da detomidina em todos os grupos.

Os anticolinérgicos utilizados não alteraram a RVS, uma vez que o tônus da musculatura lisa dos vasos arteriais é regulado pelo sistema nervoso autônomo simpático e não existem receptores muscarínicos na musculatura lisa vascular (LONG & KIRBY, 2008). O emprego isolado de anticolinérgicos em eqüinos conscientes resulta em ação cronotrópica positiva sem, no entanto, causar alterações clinicamente importantes do DC, RVS e da pressão arterial (GASTHUYS *et al.*, 1990; HINCHCLIFF *et al.*, 1991; GEIMER *et al.*, 1995; SINGH *et al.*, 1997b). No entanto, tanto a atropina como a hioscina, quando associados à detomidina, resultaram em resposta hipertensiva severa, com valores de PAM excedendo 200 mmHg. A redução inicial do DC, mediada por baroreceptores os quais determinam aumento do tônus vagal e bradicardia reflexa, é provavelmente uma resposta fisiológica que objetiva evitar elevações da pressão arterial na presença de vasoconstrição (SAVOLA *et al.*, 1986). Portanto, a reversão da redução compensatória da FC e do DC pela administração da atropina e da hioscina resultou em resposta hipertensora severa. A hipertensão associada a taquicardia pode resultar em aumento excessivo do consumo de oxigênio pelo miocárdio, fator que pode resultar em hipóxia miocárdica devido a um desequilíbrio na relação entre consumo e oferta de O₂ às células do coração (SHORT *et al.*, 1986).

No presente estudo, a resposta hipertensiva observada com o emprego da atropina e da hioscina na reversão da bradicardia induzida pela detomidina foi semelhante à resposta hipertensiva observada em outros estudos, onde os anticolinérgicos foram administrados previamente a bolus intravenosos de alfa-2 agonistas em eqüinos conscientes (GASTHUYS *et al.*, 1990; SINGH *et al.*, 1997b; MARQUES *et al.*, 1998; VALADÃO *et al.*, 2000). Contrastando com os efeitos da associação entre anticolinérgicos e alfa-2 agonistas em equinos conscientes, em equinos anestesiados com halotano associado a infusão contínua do alfa-2 agonista xilazina (1 mg/kg/hora), os anticolinérgicos glicopirrolato e metocramina resultaram em elevação da FC, DC e da pressão arterial, sem, no entanto, causar hipertensão excessiva (TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004a; TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004b). Em animais sedados com alfa-2 agonistas previamente à anestesia geral, o uso concomitante de anticolinérgicos é claramente contraindicado devido a resposta hipertensiva excessiva. No entanto, caso seja observada bradicardia (FC < 25 bpm) associada à hipotensão (PAM < 70 mmHg) após a indução da anestesia inalatória nestes animais, os anticolinérgicos podem ser empregados com o objetivo de se elevar a FC, e conseqüentemente se obter uma melhora no DC e na pressão arterial (TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004a; TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004b).

O aumento da PVC, observado aos 5 minutos da administração da detomidina, pode ser explicado por um provável aumento do tempo de enchimento ventricular causado pela bradicardia, assim como pela centralização do volume sanguíneo causado pela vasoconstrição venosa periférica (MUIR *et al.*, 1979; WAGNER *et al.*, 1991; YAMASHITA *et al.*, 2000; BUHL *et al.*, 2006). Este resultado corrobora com as observações de outros autores, os quais também verificaram aumento dos índices de pré-carga com a administração de alfa-2 agonistas (MUIR *et al.*, 1979; WAGNER *et al.*, 1991; YAMASHITA *et al.*, 2000; BUHL *et al.*, 2006). No grupo SAL a redução tardia da PVC (90 min) em relação aos valores basais pode ser explicada por um aumento da capacitância venosa associada a redução no tônus simpático decorrente da administração do alfa-2 agonista. Contrastando com a resposta observada no grupo SAL, a administração da atropina e da hioscina causou redução da PVC, fato que provavelmente ocorreu, em primeiro instante, devido

a diminuição do tempo de enchimento diastólico causado pela elevação da FC. Posteriormente, além deste fator determinante, a PVC continuou a cair devido a redução nos valores de resistência vascular. Uma terceira contribuição para a redução máxima da PVC ocorrer após 35 minutos da administração dos anticolinérgicos seria uma possível diminuição da volemia resultante da desidratação dos animais, uma vez que, a partir dos 30 minutos da administração da detomidina, observou-se início ou intensificação da sudorese e micção dos mesmos. Porém, se ocorresse uma desidratação intensa a ponto de reduzir expressivamente a volemia, os valores de hemoglobina deveriam aumentar com o passar do tempo; sendo que no presente trabalho o mesmo diminuiu após 45 minutos da administração da detomidina. A redução da pré-carga, sugerida pela redução da PVC, pode ainda explicar a redução do VS observado após a administração da atropina e da hioscina.

A elevação da PMAP observada aos 5 minutos da administração dos anticolinérgicos pode ter ocorrido pela resistência vascular pulmonar estar aumentada pela ação do alfa-2 agonista associado ao aumento do DC, culminando em aumento transitório a pressão da artéria pulmonar. Wagner *et al.* (1991) observaram elevação da RVP e da PMAP por 30 e 15 minutos após administração de detomidina (20 µg/kg, IV) em eqüinos, respectivamente. Em pôneis tratados com atropina (0,01 mg/kg, IV) previamente a detomidina (20 µg/kg, IV), observou-se que a RVP e a PMAP se elevaram por períodos similares aos reportados por Wagner *et al.* (1991) (GASTHUYNS *et al.*, 1990).

A redução observada nos valores de hemoglobina, a partir de 45 minutos da administração da detomidina nos grupos SAL e ATR, e a partir de 60 minutos no grupo HSC pode ser atribuída a redução do Ht provocada pela detomidina. A redução do Ht ocorre pela passagem de fluidos do compartimento extravascular para o intravascular na tentativa de manter o débito cardíaco dentro na normalidade (WAGNER *et al.*, 1991; SCHALM, 1984). O sequestro de eritrócitos circulantes para o baço ou outros reservatórios ocasionado pela diminuição do tônus simpático em cavalos sedados com alfa-2 agonistas também pode explicar a redução da hemoglobina observada no presente estudo (SCHALM, 1984; WAGNER *et al.*, 1991; STILL *et al.*, 1996). O uso de alfa-2 agonistas induz a hiperglicemia nos animais domésticos (GREENE *et al.*, 1987). Outra possível explicação para a

redução da hemoglobina seria a passagem de fluidos para o interior do leito vascular devido a aumento do gradiente osmótico ocasionado pela hiperglicemia. A hiperglicemia é um efeito conhecido em equinos sedados pela detomidina; a elevação dos níveis de glicose circulante também pode contribuir para um aumento do débito urinário observado em animais sedados com este alfa-2 agonista (GASTHUYS *et al.*, 1987). Segundo Kaneko *et al.* (2008) somente com concentrações plasmáticas de glicose superiores 180-200 mg/dL (limiar renal para reabsorção tubular de glicose) há glicosúria, com conseqüente aumento do débito urinário. Embora neste estudo não tenha sido mensurada a glicemia dos animais, segundo Gasthuys *et al.* (1996) a glicemia média observada após 30 minutos da administração de romifidina foi de 130 mg/dL, não sendo suficiente para induzir aumento do débito urinário. Além da hiperglicemia, outros autores consideram a inibição da liberação e da ação do hormônio antidiurético causada pelos alfa-2 agonistas como principal fator determinante do aumento do débito urinário (Reid *et al.*, 1979; Daunt & Steffey, 2002). No presente estudo, observou-se micção a partir de 30 minutos da administração da detomidina em todos os animais. England *et al.* (1992) também observaram micção aumentada após administração de alfa-2 em equinos, sendo mais frequente após 45 minutos da administração do fármaco. Em outro estudo realizado em cavalos anestesiados com isoflurano, a detomidina (0,03 e 0,06 mg/kg, IV) aumentou o débito urinário (STEFFEY & PASCOE, 2000).

Os valores de CaO_2 seguiram paralelamente a disposição dos valores da hemoglobina (redução em relação aos valores basais a partir de 45 minutos nos grupos SAL e ATR; e a partir de 60 minutos no grupo HSC), suportando resultados encontrado previamente (STILL *et al.*, 1996). A redução do CaO_2 observada aos 5 minutos após a detomidina foi atribuída principalmente ao fato deste grupo ter apresentado tendência a valores de hemoglobina mais elevados no momento basal em relação a T5. No entanto, esta redução no CaO_2 não apresenta relevância clínica.

A redução observada no índice de transporte de oxigênio (IDO_2), aos 5 minutos após a administração da detomidina (T5) nos grupos ATR e HSC e a partir de T5 no grupo SAL, se deve inicialmente a redução do IC. Singh *et al.* (1997a) observou redução nos valores de IDO_2 dos 5 aos 30 minutos da

administração intravenosa de xilazina (1,0 mg/kg). A associação entre IDO_2 e IC é evidente quando são examinadas as alterações momento a momento para estes parâmetros. Porém, a partir de T45, a redução observada no IDO_2 em todos os grupos foi em grande parte atribuída a redução dos valores de CaO_2 . O emprego de ambos os anticolinérgicos foi capaz de reestabelecer os valores de IDO_2 aos basais por 20 minutos, dando suporte ao encontrado por outros autores em cavalos conscientes e anestesiados (SINGH *et al.*, 1996; SINGH *et al.*, 1997a).

A redução significativa dos valores de SaO_2 observada após 5 minutos da administração da detomidina no grupos ATR e SAL pode ter ocorrido devido a uma tendência a redução dos valores de PaO_2 neste tempo. Embora a SaO_2 normal seja considerada como valores maior maiores ou iguais a 95% e a redução observada na SaO_2 aos 5 minutos após a detomidina (93%) não caracteriza hipoxemia grave, a qual é geralmente definida como valores de $\text{SaO}_2 < 90\%$ (TAYLOR & CLARKE, 2007b ; WILSON, 2006).

Reduções transitórias nos valores de PaO_2 também foram observadas imediatamente após a administração de alfa-2 agonistas em equinos (SHORT *et al.*, 1986; GASTHUYS *et al.*, 1990; WAGNER *et al.*, 1991; YAMASHITA *et al.*, 2000) enquanto outros autores, embora tenham observado redução nos valores de PaO_2 , a mesmas não foram estatisticamente significativas (FREEMAN *et al.*, 2002). Embora a FR possa estar diminuída após administração de alfa-2 agonistas, em animais conscientes não se detecta hipoventilação uma vez que os valores de PaCO_2 não se alteram. A PaCO_2 não mudou significativamente durante todo o período observado em quaisquer dos tratamentos empregados, confirmando os resultados relatados previamente (SHORT *et al.*, 1986, GASTHUYS *et al.*, 1990, WAGNER *et al.*, 1991 e YAMASHITA *et al.*, 2000). Portanto, a redução observada nos valores de SaO_2 pode estar relacionada ao desequilíbrio entre ventilação e perfusão, possivelmente causado por reduções no DC ou a aumentos na resistência vascular pulmonar, observados com o emprego da detomidina (WAGNER *et al.*, 1991).

A distância queixo-solo foi determinada após a coleta dos valores hemodinâmicos para evitar que, durante a sua mensuração, o animal reagisse a estímulos externos (presença/movimentação do avaliador), podendo resultar

em aumento do tônus simpático, com consequente liberação de catecolaminas, culminando em alteração das variáveis hemodinâmicas estudadas. Após o emprego da detomidina, a distância queixo-solo diminuiu significativamente por 60 minutos (redução média de 70% em relação aos valores basais), dando suporte aos resultados de outros autores com relação ao tempo de duração do efeito sedativo da detomidina (ENGLAND *et al.*, 1992; JONES, 1993), embora Hamm *et al.* (1995) tenham observado redução na distância queixo-solo por 90 minutos com emprego da mesma dose utilizada neste estudo. A distância queixo-solo não diferiu entre os tratamentos, conforme esperado, uma vez que os anticolinérgicos não possuem nenhum efeito sedativo (JONES, 1993).

Em alguns momentos, na determinação do DC pelo método de termodiluição, houve dificuldade em se obter a linha-base estabilizada após a administração da detomidina. Segundo Muir *et al.* (1976), no estudo de validação do método de termodiluição para equinos, a temperatura do sangue na artéria pulmonar flutua moderadamente, resultando em uma linha-base instável, com consequente obtenção de uma área de curva errônea. A temperatura corpórea do animal, fluxo sanguíneo pulmonar e capacidade ventilatória, além da possibilidade de contato direto do termistor do cateter de termodiluição com a parede da artéria pulmonar podem resultar em flutuação da temperatura do sangue na artéria pulmonar (MUIR *et al.*, 1976). Portanto, para ser considerada uma medida verdadeira ou real de DC, foi estabelecido como padrão a obtenção de linha base com mínima variação assim como a curva de termodiluição típica. Seis ou mais mensurações de DC foram necessárias em alguns momentos para que se obtivessem 5 valores aceitáveis para o cálculo do DC médio. Dificuldade semelhante também foi relatada previamente em outro estudo (WAGNER *et al.*, 1991).

Para o cálculo do DC tipicamente realizam-se 4 mensurações repetidas de DC e selecionam-se as 3 mensurações de DC com valores mais próximos (CORLEY *et al.*, 2003; JHANJI *et al.*, 2008). Porém em situações de bradiarritmias, como as observadas após o uso da detomidina, frequentemente observam-se variações significativas entre as mensurações consecutivas de DC; uma vez que há variação importante do DC decorrente da anormalidade do ritmo cardíaco. No presente estudo o DC foi calculado como a média de 5 valores consecutivos que apresentaram traçado de curva de termodiluição

característica, independentemente das diferenças relativas entre os valores de DC utilizados para o cálculo. Esta forma de cálculo do DC foi empregada por representar com maior fidelidade o débito cardíaco real em situações de bradiarritmias que o cálculo baseado na média de 3 mensurações de DC.

Em todos os animais observaram-se hematomas subcutâneos no local da punção percutânea para mensuração da pressão arterial após a administração da detomidina. Os hematomas não estavam presentes no momento da coleta dos valores basais e se tornaram evidentes após o abaixamento da cabeça e nos tratamentos onde houve o emprego de anticolinérgicos. Para se minimizar estes hematomas, realizou-se compressão manual do sítio de punção concomitantemente a elevação da cabeça do animal através de suporte manual nos intervalos das mensurações das variáveis estudadas. Os hematomas, no entanto, não resultaram em deslocamento do cateter ou perda do traçado de pressão arterial que pudesse impedir a mensuração da pressão arterial ou a coleta de sangue para análise hemogasométrica. É provável que estes hematomas subcutâneos tenham sido causados pelo aumento da pressão arterial local, devido ao abaixamento da cabeça, bem como pela hipertensão associada ao uso dos anticolinérgicos.

A motilidade intestinal foi acessada através da determinação de escores para as auscultações. Este método foi descrito previamente para estudo dos efeitos dos anticolinérgicos sobre a motilidade intestinal em cavalos (DUCHARME & FUBINI, 1983; SINGH *et al.*, 1997b). Apesar de se tratar de um método subjetivo, a auscultação abdominal é uma técnica semiológica rotineiramente empregada na clínica de equinos, para avaliar o estado de motilidade gastrointestinal, sendo esse método capaz de monitorar o desenvolvimento de distensão abdominal causada por hipomotilidade no presente estudo. Os animais não foram submetidos a jejum de feno durante os ensaios experimentais para observar como ambos os anticolinérgicos estudados (atropina e hioscina) afetam a motilidade intestinal em cavalos rotineiramente alimentados, uma vez que sedativos como a detomidina e anticolinérgicos podem ser requeridos em situações de emergência nas quais a realização do jejum não é possível.

Houve redução dos escores de auscultação intestinal em todos os grupos estudados. A redução da motilidade observada era esperada, uma vez que os

alfa-2 agonistas causam inibição da motilidade propulsiva do trato gastrointestinal por prolongar o ciclo do complexo mioelétrico migratório (CMM) que representa a atividade cíclica de ondas elétricas no intestino delgado, na qual há uma alternância entre ondas sem atividade de pico, ondas com atividade de pico intermitente e ondas com atividade de pico regular (ADAMS *et al.*, 1984; ROGER & RUCKEBUSCH, 1987; MERRIT *et al.*, 1998). Além de interterirem com a motilidade do intestino delgado, os alfa-2 agonistas inibem a atividade elétrica do intestino grosso (ADAMS *et al.*, 1984; ROGER & RUCKEBUSCH, 1987). A depressão da motilidade gastrointestinal causada pela utilização de alfa-2 agonistas ocorre devido a inibição da liberação de acetilcolina pelo plexo mioentérico (SHEN *et al.*, 1990; BLANDIZZI *et al.*, 1991).

No grupo ATR observaram-se escores de auscultação menores que os escores do grupo SAL e HSC durante 8 horas após a administração da detomidina. O retorno a motilidade normal foi significativamente retardado pela atropina [tempo para retorno para escores ≥ 12 : 10 horas (mediana)] em relação aos tratamentos SAL e HSC [tempo para retorno para escores ≥ 12 : 4 horas (mediana)], confirmando o importante efeito depressor da motilidade intestinal deste fármaco encontrado por outros autores (DUCHARME & FUBINI, 1983; ADAMS *et al.*, 1984; WILLIAMS *et al.*, 2000). Devido a bloqueio não seletivo dos receptores muscarínicos em vários órgãos, além dos efeitos cronotrópicos e dromotrópicos positivos, a atropina, o glicopirrolato e a hioscina inibem outras funções mediadas pelo sistema parassimpático, causando inibição da motilidade gastrointestinal, redução das secreções respiratórias e digestivas, broncodilatação e midríase (BROWN & TAYLOR, 2001). No presente estudo, o prolongamento do retorno aos escores de auscultação normais associado ao fato de que 2 animais apresentaram sintomas desconforto abdominal após 2 e 3 horas após a administração da detomidina, respectivamente, tornam evidente que a espécie equina é mais sensível a ação depressora da motilidade gastrointestinal que outras espécies animais (DUCHARME & FUBINI, 1983; ADAMS *et al.*, 1984; WILLIAMS *et al.*, 2000).

Apesar dos escores de auscultação terem se reduzido com o emprego da detomidina, a hioscina não potencializou a depressão da motilidade causada pelo alfa-2 agonista. Esta conclusão é reforçada pelo fato de que o tempo para normalização dos escores intestinais após a administração da

detomidina (escore ≥ 12) não diferiu entre os grupos SAL e HSC [tempo para retorno para escores ≥ 12 : 4 horas (mediana)]. A hioscina quando administrada na mesma dose que a empregada no presente estudo (0,2 mg/kg) resultou em feito inibitório da motilidade intestinal de curta duração, abolindo as contrações cecais por cerca de 20 minutos. A hioscina associada a dipirona reduz a atividade peristáltica sem alterar padrão de atividade elétrica inerente do intestino de forma que permite a passagem passiva de fluidos (DAVIES & GERRING, 1983). É evidente que a hioscina, quando administrada em doses suficientes para a reversão da bradicardia induzida pela detomidina, não resulta em feitos colaterais importantes sobre a motilidade intestinal.

O óxido de cromo é um marcador de fase sólida empregado para determinação da trânsito intestinal dos equinos, seja em ensaios de digestibilidade ou na comparação dos efeitos dos fármacos ou procedimentos anestésicos sobre a motilidade intestinal (HOLLAND *et al.*, 1998; TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004b; DURONGPHONGTORN *et al.*, 2006). Holland *et al.* (1998) verificou que o tempo de retenção do cromo em cavalos alimentados com feno isolado ou associado com ração foi de 20 e 35 horas, respectivamente. Cavalos submetidos a anestesia inalatória tiveram o tempo de trânsito total (calculado através do tempo necessário para fim da detecção do cromo nas fezes) mais que duas vezes superior (80 horas) em relação ao encontrado por Holland *et al.* (1998) (TEIXEIRA NETO *et al.*, 2004b). No presente estudo, o tempo necessário para fim da detecção de cromo na matéria fecal seca foi de 57- 70 horas após a administração da detomidina. Os níveis de cromo na matéria fecal seca não diferiram entre os tratamentos empregados possivelmente por dois motivos: 1) o tempo de redução no trânsito intestinal provocado pela atropina em relação a hioscina não foi suficiente para ser detectado pela técnica empregada; 2) o óxido crômico, embora seja classificado como marcador de fase sólida (HOLLAND *et al.*, 1998), é carregado no meio hídrico (dissolvido e água), podendo existir diferenças nos níveis de cromo fecal na matéria natural em relação a matéria seca das fezes. Porém, foi realizado na metodologia de análise do cromo, a secagem das amostras para determinação da quantidade de umidade das fezes. Não foi observada diferença visível nos valores de umidade entre os tratamentos utilizados.

7. Conclusão

Tanto a atropina como a hioscina foram eficientes na reversão da bradicardia induzida pela detomidina em equinos. Porém a hioscina demonstrou ser um agente cronotrópico positivo menos potente e de menor duração de ação que a atropina.

Apesar de ambos os anticolinérgicos terem antagonizado a redução do IC induzida pela detomidina, tanto a atropina como a hioscina aumentaram a intensidade e duração da elevação da pressão arterial induzida por este alfa-2 agonista, resultando em hipertensão mais prolongada, porém transitória.

Com o emprego da detomidina, a redução inicial da oferta de O₂ aos tecidos (IDO₂) é causada principalmente pela redução do IC, sendo que o tratamento da bradicardia com os anticolinérgicos em estudo foi capaz de normalizar a redução inicial do IDO₂ induzida pela detomidina.

Com emprego de escores de auscultação intestinal, foi possível demonstrar que a hioscina não produz efeitos sinérgico ou aditivo de depressão da motilidade intestinal em equinos sedados pela detomidina. Por sua vez, a atropina prolongou e intensificou os efeitos inibitórios da motilidade intestinal causados pela detomidina.

Com o emprego do óxido crômico como marcador de fase sólida na matéria fecal, não foi possível identificar alterações na cinética do trânsito intestinal, as quais seriam possivelmente induzidas pelo emprego da atropina ou da hioscina em equinos sedados pela detomidina.

Bibliografia

- Adams SB, Lamar CH, Masty J. Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: effects of six drugs. *Am J Vet Res* 1984;45:795–799.
- Alitalo I, Vainio O, Kaartinen L, Raekallio M. Cardiac effects of atropine premedication in horses sedated with detomidine. *Acta Vet Scand* 1986; 82:131-136.
- Blandizzi C, Doda M, Tarkovacs G, Del Tacca M, Vizi ES. Functional evidence that acetylcholine release from Auerbach's plexus of guinea-pig ileum is modulated by alpha 2A-adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol* 1991;205:311–313.
- Boatwright CE, Fubini SLF, Grohn YT, Goossens L. A comparison of N-butylscopolammonium bromide and butorphanol tartrate for analgesia using a balloon model of abdominal pain in ponies. *Can J Vet Res* 1996; 60: 65-68.
- Bonagura JB, Muir WW. The cardiovascular system. In: Muir WW, Hubbell JAE, eds. *Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy*. St Louis: Mosby Year Book Inc, 1991; 39-104.
- Borer KE & Clarke KW. The effect of hyoscine on dobutamine requirement in spontaneously breathing horses anesthetized with halothane. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33: 149-157.
- Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptors agonists and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE (eds.) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10 ed, New York, McGraw-Hill, 2001: 155-173.
- Buhl R, Ersboll AK, Larsen NH, Eriksen L. The effects of detomidine, romifidine or acepromazine on echocardiographic measurements and cardiac function in normal horses. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34: 1-8.
- Clarke KW, Taylor PM. Detomidine: a new sedative for horses. *Equine Vet J* 1986; 18: 366-370.

- Corley KTT, Donaldson LL, Durando MM, Birks EK. Cardiac Output technologies with special reference to the horse. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 262-272.
- Dabareiner RM, White NA. Large colon impaction in horses: 147 cases (1985-1991). *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 679-685.
- Davies JV, Gerring EL. Effect of spasmolytic analgesic drugs on the motility patterns of the equine small intestine. *Res Vet Sci* 1983;34: 334-339.
- Daunt DA, Steffey EP. Alpha-2 adrenergic agonist as analgesic in horses. *Vet Clin Equine* 2002; 18: 39-46.
- de Ponti F, Einaudi A, Cosentino M, D'Angelo L, Lecchini S, Frigo GM, Crema A. Differential effects of antimuscarinic agents on intestinal motility in the conscious dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 768-794.
- Deighton NM, Motomura S, Borquez D, Zerkowski HR, Doetsch N, Brodde OE. Muscarinic cholinceptors in the human heart: demonstration, subclassification, and distribution. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1990; 341: 14-21.
- Ducharme NG, Fubini SL. Gastrointestinal complications associated with the use of atropine in horses. *J Am Vet Med Ass* 1983; 182: 229-231.
- Durongphongtorn S, McDonnell WN, Kerr CL, Teixeira Neto FJ, Mirakhur KK. Comparison of hemodynamic, clinicopathologic, and gastrointestinal motility effects and recovery characteristics of anesthesia with isoflurane and halothane in horses undergoing arthroscopic surgery. *Am J Vet Res.* 2006; 67(1): 32-42.
- Dyson DH, James-Davies R. Dose effect and benefits of glycopyrrolate in the treatment of bradycardia in anesthetized dogs. *Can Vet J* 1999 May;40(5):327-31.
- Dyson DH, Pascoe PJ, McDonnell WN. Effects of intravenously administered glycopyrrolate in anesthetized horses. *Can Vet J* 1991; 40: 29-32.
- England GCW, Clarke KW, Goosens L. A comparison of the sedative effects of three α -2 adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine, xylazine) in the horse. *J Vet Pharmacol Therap* 1992; 15: 194-201.

- Eglen RM, Adham N, Whiting RL. Acute desensitization of muscarinic receptors in the isolated guinea-pig ileal longitudinal muscle. *J Auton Pharmacol* 1992; 12: 137-148.
- Elfenbein JR, Sanchez LC, Robertson SA, Cole CA, Sams R. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36: 162-172
- Freeman SL, Bowen IM, Bettschart-Wolfensberger R, Alibhai HIK, England GCW. Cardiovascular effects of romifidine in the standing horse. *Res Vet Sci* 2002; 72: 123-129.
- Gasthuys F, De Moor A, Parmentier D. Haemodynamic changes during sedation in ponies. *Vet Res Comm* 1990; 14: 309-327.
- Gasthuys F, Martens A, Goossens L, De Moor A. A quantitative and qualitative study of the diuretic effects of romifidine in the horse. *J Ass vet Anaesth* 1996; 23: 6-10.
- Gasthuys F, Terpstra P, van den Hende C, De Moor A. Hyperglycaemia and diuresis during sedation with detomidine in the horse. *Zentralbl Veterinarmed A*. 1987; 34(9): 641-648.
- Geimer TR, Ekström PM, Ludders JW, Erichsen DF, Gleed RD. Haemodynamic effects of hyoscine-N-butylbromide in ponies. *J Vet Pharmacol Therap* 1995; 18: 13-16.
- Grandy JL, Steffey EP, Hodgson DS, Woliner MJ. Arterial hypotension and the development of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses. *Am J Vet Res* 1987; 48: 192-197.
- Greene SA, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Effect of yohimbine on xylazine-induced hypoinsulinemia and hyperglycemia in mares. *Am J Vet Res* 1987; 48(4):676-678.
- Hamlin RL, Klepinger WL, Gilpin KW, Smith CR. Autonomic control of heart rate in the horse. *Am J Physiol* 1972; 222: 976-978.
- Hamm D; Turchi P; Jöchle W. Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. *Vet Rec* 1995; 136: 324-327.
- Hinchcliff KW, McKeever KH, Muir WW 3rd. Hemodynamic effects of atropine, dobutamine, nitroprussiate, phenylephrine, and propranolol in conscious horses. *J Vet Intern Med* 1991; 5 (2): 80-86.

- Holland JL, Kronfeld DS, Sklan D, Harris PA. Calculation of fecal kinetics in horses fed hay or hay and concentrate. *J Anim Sci* 1998; 76: 1937-1944.
- Jhanji S, Dawson J, Pearse. Cardiac output monitoring: base science and clinical application. *Anaesthesia* 2008; 63: 172-181.
- Johnston GM, Eastment JK, Wood JLN, Taylor PM. The confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of phase 1 and 2. *Vet Anaesth Analg* 2002; 29: 159-170.
- Johnston GM, Taylor PM, Holmes MA, Wood JL. Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equine Vet J* 1995; 27: 193-200.
- Jones DL. Clinical effects of detomidine with or without atropine used for arthrocentesis in horses. *Can Vet J* 1993; 31: 296-300.
- Kaneko JJ. Carbohydrate Metabolism. In: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. *Clinical Biochemistry of domestic animals*. 6th ed. San Diego: Academic Press, 2008, p.45-80.
- Lester GD, Bolton JR, Cullen LK, Thurgate SM. Effects of general anesthesia on myoelectric activity of the intestine in horses. *Am J Vet Res* 1992; 53(9): 1553-1557.
- Lindsay WA, Robinson GM, Brunson DB, Majors LJ. Induction of equine postanesthetic myositis after halothane-induced hypotension. *Am J Vet Res* 1989; 50: 404-410.
- Little D, Redding WR, Blikslager AT. Risk factors for reduced postoperative fecal output in horses: 37 cases (1997–1998). *J Am Vet Med Assoc* 2001;218:414–420.
- Long KM, Kirby R. An update on cardiovascular adrenergic receptor physiology and potential pharmacological applications in veterinary critical care. *J Vet Emerg Crit Care* 2008; 18(1):2-25.
- Malone ED, Kannan MS, Brown DR, Turner TA, Trent AM. Adrenergic, colinergic, and nonadrenergic-noncholinergic intrinsic innervation of the jejunum in horses. *Am J Vet Res* 1999; 60(7): 898-904.
- Marques JA, Teixeira Neto FJ, Campebell RC, Valadao CAA. Effects of hyoscine-N-butylbromide given before romifidine in horses. *Vet Rec* 1998; 142: 166-168.

- Matsui K, Sugano S. Species differences in the changes in heart rate and T-wave amplitude after autonomic blockade in thoroughbred horses, ponies, cows, pigs, goats and chickens *Jpn J Vet Sci* 1987; 49: 637-644.
- Merrit AM, Burrow JA, Hartless CS. Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. *Am J Vet Res* 1998; 5: 619-623.
- Muir WW. Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics. In: Muir WW, Hubbell JAE. *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy*. 2.ed. St Louis: Saunders, 2009, p. 185-209.
- Muir WW, Hubbell JAE. Cardiopulmonary resuscitation. In: Muir WW, Hubbell JAE. *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy*. 2.ed. St Louis: Saunders, 2009, p.418-429.
- Muir WW, McGuirk S. Cardiovascular drugs – their pharmacology and use in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1987; 1: 37-57.
- Muir WW, Skarda RT, Milne DW. Estimation of cardiac output in the horse by thermodilution techniques. *Am J Vet Res* 1976; 37(6):697-700.
- Muir WW, Skarda RT, Sheehan, RN. Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acetylpromazine drug combination in Horses. *Am J Vet Res* 1979; 40(11):1518-1522.
- Raekallio M, Taylor PM, Bennett RC. Preliminary investigations of pain and analgesia assessment in horses administered phenylbutazone or placebo after arthroscopic surgery. *Vet Surg* 1997;26:150–155.
- Reid IA, Nolan PL, Wolf JA, Keil LC. Suppression of vasopressin secretion by clonidine: effect of alpha-adrenoreceptor antagonists. *Endocrinology* 1979; 104(5):1403-1406.
- Rink, B. Indícios de crise no ar. *Hippus* 1999; nov: 4-8.
- Roberts MC, Argenzio A. Effects of amitraz, several opiate derivatives and anticholinergic agents on intestinal transit in ponies. *Equine Vet J* 1986;18:256–260.
- Roelvink ME, Goossens L, Kalsbeek HC, Wensing T. Analgesic and spasmolytic effects of dipyron, hyoscine-N-butylbromide and a combination of the two in ponies. *Vet Rec* 1991; 129(17): 378-380.

- Roger T, Ruckebusch Y. Colonic α_2 -adrenoceptor-mediated responses in the pony. *J Vet Pharmacol Therap* 1987; 10: 310-318.
- Roussel AJ, Cohen ND, Hooper RN, Rakestraw PC. Risk factors associated with the development of postoperative ileus in horses. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 414-420.
- Sasaki S, Motomura S. Comparison of anti-M2-muscarinic effect of AF-DX 116 on atrioventricular nodal conduction with those of pirenzepine and atropine as antibradyarrhythmic drugs. *Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(6): 912-921.
- Savola JM. Cardiovascular actions of detomidine. *Acta Vet Scand Suppl* 1986; 82: 47-57.
- Savola JM, Ruskoaho H, Puurunen J, Kärki NT. Cardiovascular action of detomidine, a sedative and analgesic imidazole derivative with alpha-agonistic properties. *Eur J Pharmacol* 1985; 118(1-2):69-76.
- Schalm OW. *Manual of equine hematology*. Santa Barbara, Calif.:Veterinary Practice Publishing Co, 1984;7.
- Schwarwald CC, Bonagura JD, Muir WW. The cardiovascular system. In: Muir WW, Hubbell JAE. *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy*. 2.ed. St Louis: Saunders, 2009, p. 37-100.
- Shen KZ, Barajas-Lopez C, Surprenant A. Functional characterization of neuronal pre and postsynaptic alpha₂-adrenoceptor subtypes in guinea-pig submucosal plexus. *Br J Pharmacol* 1990;101:925–931.
- Short CE, Stauffer JL, Goldberg G, Vainio O. The use of atropine to control heart rate responses during detomidine sedation in horses. *Acta Vet Scand* 1986; 27: 548-559.
- Singh S, McDonnell WN, Young SS, Dyson DH. Cardiopulmonary and gastrointestinal motility effects of xylazine/ketamine-induced anesthesia in horses previously treated with glycopyrrolate. *Am J Vet Res* 1996; 57(12): 1762-1769.
- Singh S, Young SS, McDonnell WN, O'Grady M. Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses. *Can J Vet Res* 1997a; 61: 99-107.

- Singh S, McDonell WN, Young SS, Dyson DH. The effect of glycopyrrolate on heart rate and intestinal motility in conscious horses. *J Vet Anaesth* 1997b; 24(1): 14-19.
- Sousa, FAA. Uma visão de agrobusiness. *Rev. Ed. Cont. CRMV-SP* 1999;.2 (3): 38-45.
- Steffey EP, Pascoe PJ, Woliner MJ, Berryman ER. Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 2000; 61: 1225-1231.
- Still J, Serteyn D, van der Merwe CA. Cardiovascular and respiratory effects os detomidine in isoflurane-anaesthetised horses. *Jl S Afr vet Ass* 1996; 67(4):199-203
- Taylor PM, Clarke KW. Anaesthesia in Special Situations. In: *Hanbook of Equine Anesthesia*. 2nd ed. Edinburgh:Saunders Elsevier, 2007a. chap. 08, p.177-208.
- Taylor PM, Clarke KW. Monitoring. In: *Hanbook of Equine Anesthesia*. 2nd ed. Edinburgh:Saunders Elsevier, 2007b. chap. 08, p.87-104.
- Teixeira Neto FJ, McDonell WN, Black WD, Duronghphongtorn S. Effects of glycopyrrolate on cardiorespiratory function in horses anesthetized with halothane and xylazine. *Am J Vet Res* 2004a; 65(4): 456-463.
- Teixeira Neto FJ, McDonell WN, Black WD, Moraes AN, Duronghphongtorn S. Effects of a muscarinic type-2 antagonist on cardiorespiratory function and intestinal transit in horses anesthetized with halothane and xylazine. *Am J Vet Res* 2004b; 65(4): 464-472.
- Valadao CAA, Teixeira Neto FJ, Marques JA. Evaluation of the effect of hyoscine-N-butyl bromide on the cardiovascular actions of detomidine in the horse. *Braz J Vet Res Anim Sci* 2000; 37(5): 405-409.
- Wagner AE, Muir WW, Hinchcliff KW. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *Am J Vet Res* 1991; 52(5): 651-657.
- Williams MM, Spiess BM, Pasoce PJ, O'Grady M. Systemic effects of topical and subconjunctival ophthalmic atropine in the horse. *Vet Ophthalmology* 2000; 3: 193-199.
- Wilson DV. Monitoring Respiratory Function. In: Doherty T, Valverde A. *Manual of Equine Anesthesia and Analgesia*. Oxford:Blackwell Publishing, 2006. chap. 14, p.187-205.

Yamashita K, Tsubakishita S, Futaoka S, Ueda I, Hamaguchi H, Seno T, Katoh S, Izumisawa Y, Kotani T, Muir WW. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *J Vet Med Sci* 2000; 62(10): 1025-1032.

Apêndice I: Parâmetros individuais observados em cavalos

APÊNDICE 1. Valores de frequência cardíaca (bat/min) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	52	40	40	40	40	38	40
2	42	36	38	38	38	38	40
3	34	21	26	30	30	32	38
4	40	28	24	26	30	30	34
5	44	24	26	28	30	26	36
6	42	18	22	26	24	28	30
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	48	34	76	70	62	56	52
2	42	28	76	66	64	63	60
3	38	20	82	74	68	64	64
4	44	24	88	78	68	52	48
6	52	28	74	72	64	56	56
5	38	18	76	72	68	64	54
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	48	39	66	60	48	44	56
2	36	28	76	60	50	44	44
3	36	22	73	66	56	44	42
4	42	28	90	66	48	40	44
5	44	24	72	52	42	40	40
6	36	18	72	64	58	46	32

APÊNDICE 2. Valores de índice cardíaco (ml/kg/min) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	92,66	48,70	54,59	64,83	63,55	63,99	64,24
2	64,82	39,98	51,74	58,73	56,88	60,28	65,41
3	65,10	36,90	32,96	32,86	43,84	48,88	53,18
4	64,55	35,15	32,51	49,87	42,07	43,53	65,67
5	77,62	38,06	43,54	54,70	58,57	61,75	67,24
6	81,81	33,53	29,98	39,20	47,00	49,58	51,32
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	75,66	45,02	96,76	72,02	63,13	69,63	76,57
2	74,63	41,04	75,43	76,49	69,26	68,77	81,21
3	55,23	33,93	43,96	47,57	45,97	43,67	41,69
4	62,63	30,89	48,79	51,69	49,64	42,30	35,10
6	64,43	39,20	79,50	75,50	60,83	58,09	69,72
5	62,41	29,36	52,83	75,24	46,56	44,20	44,71
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	85,95	49,96	82,67	65,71	69,54	78,12	90,91
2	60,42	36,60	62,08	61,12	49,61	55,35	48,02
3	65,75	28,85	60,80	50,06	38,65	48,57	42,51
4	67,71	29,50	55,67	54,79	44,52	54,73	48,42
5	77,35	30,79	65,62	57,59	51,27	45,56	62,02
6	66,76	35,19	68,51	69,08	52,58	47,81	45,93

APÊNDICE 3. Valores de volume sistólico (ml/bat) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	703,85	480,90	539,10	640,20	627,60	665,21	634,35
2	597,29	429,83	526,97	598,11	579,32	613,89	632,85
3	859,76	789,00	569,15	491,87	656,13	685,78	628,34
4	621,25	483,25	521,50	738,50	539,93	558,60	743,65
5	666,82	599,50	633,00	738,43	738,00	897,69	706,00
6	689,57	659,33	482,45	533,77	693,25	626,79	605,60
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	622,63	523,06	502,89	406,37	402,19	491,14	581,65
2	687,67	567,25	384,08	448,53	418,80	422,44	523,83
3	652,58	761,70	240,73	288,65	303,53	306,38	292,50
4	548,05	495,50	213,48	255,15	281,03	313,15	281,50
6	468,33	529,25	406,09	396,38	359,30	392,13	470,63
5	581,37	577,33	246,08	369,92	242,38	244,50	293,11
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	707,29	505,97	494,77	432,60	572,25	701,27	641,25
2	649,50	505,93	316,11	394,20	384,00	486,82	422,32
3	820,00	588,82	373,97	340,55	309,86	495,68	454,43
4	620,71	405,64	238,13	319,64	357,13	526,80	423,68
5	664,50	485,00	344,50	418,62	461,43	430,50	586,05
6	656,50	692,00	336,83	382,13	320,90	367,96	508,13

APÊNDICE 4. Valores de resistência vascular sistêmica (dinas.seg.cm^{-5}) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 $\mu\text{g/kg}$, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	224,86	739,35	570,61	411,86	381,93	335,05	289,70
2	343,98	882,96	642,39	516,78	395,62	342,51	271,45
3	251,46	520,80	620,93	611,87	405,91	382,30	297,82
4	353,68	732,21	670,30	432,77	532,73	481,56	290,73
5	313,17	738,58	558,30	448,27	393,36	349,18	282,93
6	297,95	733,83	843,11	673,61	509,04	491,69	492,56
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	262,00	741,31	372,11	432,56	397,32	310,84	243,03
2	248,98	689,18	610,40	453,44	450,13	405,29	221,17
3	341,54	571,69	829,76	564,84	394,85	395,26	388,40
4	351,22	705,47	608,20	726,66	551,90	485,76	609,07
6	367,46	603,87	553,03	436,75	396,11	323,84	257,69
5	405,07	961,08	1003,98	560,99	746,55	704,64	641,10
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	287,12	684,29	489,36	455,59	351,97	282,25	178,00
2	328,05	817,84	748,31	560,77	524,34	317,06	335,39
3	300,44	709,32	684,86	558,12	497,30	377,34	385,14
4	337,13	787,89	753,07	659,02	526,70	394,34	317,17
5	306,07	837,44	715,12	579,94	486,49	436,16	293,12
6	351,60	660,70	757,75	571,74	656,82	651,44	491,39

APÊNDICE 5: Porcentagem de bloqueios átrio-ventriculares de segundo grau (%) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 $\mu\text{g/kg}$, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	36	24	13	13	0	0
4	0	18	25	19	0	0	0
5	0	29	19	13	6	0	0
6	0	53	44	24	33	22	12
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	41	0	0	0	0	0
4	0	20	0	0	0	0	0
6	0	3	0	0	0	0	0

5	0	44	0	0	0	0	0
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	27	0	0	0	0	0
4	0	24	0	0	0	0	0
5	0	25	0	0	0	0	0
6	0	44	0	0	0	0	6

APÊNDICE 7. Valores de pressão arterial diastólica (mmHg) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	92	168	145	123	108	93	82
2	92	156	143	129	97	90	77
3	81	110	114	108	93	94	81
4	95	123	106	101	102	87	81
5	97	128	115	109	101	93	77
6	96	106	106	114	104	105	100
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	87	157	152	135	110	95	80
2	72	127	180	153	131	120	76
3	100	113	162	90	88	87	82
4	93	96	132	155	117	87	95
6	94	110	164	135	102	78	71
5	98	120	209	155	129	116	109
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	109	155	170	134	113	102	67
2	82	133	176	145	112	72	65
3	103	109	182	134	93	92	82
4	95	114	178	150	104	94	63
5	98	122	188	143	105	84	74
6	94	109	195	149	136	123	88

APÊNDICE 8. Valores de pressão arterial média (mmHg) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	115	196	168	144	126	110	97
2	116	185	174	156	114	106	90
3	102	122	127	121	105	110	94
4	117	139	117	117	120	109	97
5	125	145	131	126	119	110	93
6	118	125	127	128	119	119	117
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	109	184	189	156	125	108	95
2	100	149	229	173	152	137	88
3	115	121	209	151	101	98	91
4	111	119	154	182	132	97	103
6	120	125	215	157	115	90	87
5	119	138	246	189	151	135	124
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	128	183	211	152	124	117	84
2	100	157	226	168	126	87	77
3	119	127	234	157	105	103	94
4	113	126	209	174	114	110	74
5	121	137	233	162	120	97	89
6	113	118	242	176	153	139	101

APÊNDICE 9. Valores de índice de transporte de oxigênio (mL/min/kg) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	14,04	7,98	7,64	8,51	7,67	7,34	7,07
2	10,17	5,61	7,01	7,66	6,75	6,66	6,86
3	9,82	5,16	4,63	4,51	5,42	6,20	6,26
4	8,75	4,62	4,52	6,38	5,09	4,84	6,89
5	11,63	5,37	6,67	7,55	7,84	7,66	8,56
6	12,84	4,67	4,64	5,82	6,37	7,41	6,39
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	10,50	5,87	13,49	9,54	7,67	8,04	8,83
2	12,97	5,19	9,67	9,33	9,47	7,66	9,01
3	8,72	5,13	6,61	7,21	6,60	5,77	5,40
4	11,39	5,21	8,12	8,72	7,61	5,92	4,59
6	10,27	5,89	12,48	11,84	8,84	7,68	9,22
5	10,92	4,13	8,55	12,41	7,42	6,90	6,40
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	11,55	6,95	11,85	9,07	9,12	10,09	10,29
2	8,40	5,01	8,62	7,85	5,89	6,17	5,27
3	10,45	4,06	8,74	6,52	5,23	6,38	6,01
4	10,91	4,39	8,49	8,32	6,19	7,19	5,75
5	10,11	4,15	10,0	8,74	7,04	5,79	7,37
6	10,33	4,79	9,81	10,49	7,58	6,55	5,85

APÊNDICE 10. Valores de pressão venosa central (mmHg) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	12	18	14	12	6	4	5
2	8	14	13	9	5	6	4
3	10	14	12	8	5	5	5
4	7	15	12	13	12	8	5
5	10	12	16	10	10	8	3
6	10	16	15	11	13	11	5
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	11	19	11	2	1	1	3
2	10	12	6	5	1	2	1
3	9	12	4	0	-1	1	0
4	5	14	11	1	0	-2	0
6	8	13	7	1	1	1	2
5	7	13	11	2	-3	-3	-3
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	6	14	11	4	3	8	4
2	4	12	1	2	0	2	-1
3	8	12	0	0	-3	0	2
4	3	14	7	0	1	6	0
5	9	15	11	4	2	3	3
6	9	15	12	1	0	1	1

APÊNDICE 11. Valores de pressão média da artéria pulmonar (mmHg) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	25	34	27	24	23	20	22
2	17	24	23	18	22	24	11
3	27	29	26	23	23	22	17
4	26	36	27	25	25	24	16
5	23	25	28	23	22	21	18
6	26	28	26	23	27	23	17
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	31	37	44	26	22	23	23
2	26	26	36	25	21	21	21
3	23	26	26	19	16	23	18
4	27	28	30	24	20	18	21
6	21	26	36	19	18	18	20
5	23	23	57	23	18	17	17
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	27	27	27	27	27	27	27
2	23	23	23	23	23	23	23
3	23	23	23	23	23	23	23
4	21	21	21	21	21	21	21
5	23	23	23	23	23	23	23
6	24	24	24	24	24	24	24

APÊNDICE 12. Valores de hemoglobina (g/dL) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	11,5	12,4	11	9,9	9,1	8,7	8,3
2	11,9	10,5	10,3	9,8	8,9	8,3	8
3	11,4	11,3	10,9	10,4	9,4	9,5	9
4	10,4	10,6	10,4	9,8	9,2	8,5	8
5	11,2	10,8	11,7	10,5	10,1	9,3	9,4
6	11,8	11,8	11,8	11,1	10,2	11	9,3
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	10,5	10,3	10,6	10	9,2	8,7	8,7
2	13,1	9,7	9,7	9,2	10,3	8,4	8,4
3	11,9	11,5	11,4	11,4	10,8	9,9	9,7
4	13,9	13,1	12,7	12,8	11,8	10,7	10
5	12,1	11,5	11,8	11,9	11	10	10,1
6	13,3	12,1	12,5	12,7	12,1	11,7	10,9
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	10,2	10,8	10,9	10,6	9,9	9,8	8,7
2	10,5	10,3	10,4	9,6	8,9	8,4	8,2
3	12	11	11	10	10,3	9,9	10,7
4	12,4	11,9	11,7	11,6	10,8	9,9	9
5	9,7	10,6	11,5	11,4	10,3	9,6	9
6	11,6	10,3	10,7	11,4	10,8	10,2	9,5

APÊNDICE 13. Valores de conteúdo arterial de oxigênio (mL/dL) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	15,15	16,40	13,99	13,12	12,07	11,47	11,01
2	15,69	14,02	13,55	13,04	11,87	11,05	10,49
3	15,08	13,99	14,05	13,73	12,37	12,67	11,76
4	13,55	13,14	13,91	12,79	12,09	11,11	10,49
5	14,98	14,11	15,32	13,80	13,38	12,40	12,74
6	15,69	13,93	15,49	14,83	13,56	14,94	12,45
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	13,88	13,03	13,94	13,25	12,16	11,54	11,53
2	17,38	12,66	12,81	12,19	13,68	11,14	11,09
3	15,79	15,10	15,03	15,15	14,36	13,21	12,96
4	18,19	16,86	16,63	16,87	15,34	14,01	13,09
5	15,93	15,02	15,69	15,68	14,54	13,22	13,22
6	17,49	14,08	16,19	16,49	15,93	15,60	14,30
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	13,44	13,91	14,34	13,80	13,11	12,91	11,31
2	13,90	13,69	13,89	12,84	11,87	11,14	10,97
3	15,89	14,05	14,37	13,03	13,52	13,14	14,14
4	16,11	14,89	15,26	15,18	13,91	13,13	11,86
5	13,07	13,47	15,23	15,17	13,73	12,72	11,88
6	15,47	13,61	14,32	15,18	14,41	13,69	12,73

APÊNDICE 14. Valores de ph no sangue arterial em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	7,417	7,475	7,410	7,440	7,457	7,428	7,445
2	7,359	7,448	7,422	7,406	7,410	7,427	7,476
3	7,444	7,410	7,431	7,449	7,458	7,517	7,451
4	7,400	7,378	7,438	7,445	7,476	7,434	7,465
5	7,453	7,409	7,418	7,434	7,442	7,456	7,467
6	7,46	7,406	7,446	7,505	7,459	7,471	7,453
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	7,457	7,438	7,446	7,425	7,439	7,414	7,428
2	7,415	7,411	7,414	7,418	7,435	7,433	7,461
3	7,435	7,438	7,449	7,483	7,487	7,503	7,5
4	7,457	7,404	7,418	7,455	7,436	7,453	7,515
5	7,441	7,467	7,481	7,466	7,443	7,466	7,447
6	7,397	7,348	7,389	7,406	7,404	7,428	7,405
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	7,426	7,422	7,439	7,426	7,440	7,381	7,446
2	7,403	7,429	7,434	7,436	7,440	7,406	7,475
3	7,431	7,392	7,430	7,426	7,419	7,415	7,459
4	7,423	7,404	7,410	7,459	7,435	7,430	7,443
5	7,440	7,351	7,483	7,460	7,456	7,462	7,452
6	7,491	7,460	7,511	7,446	7,471	7,520	7,539

APÊNDICE 15. Valores de pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	42,3	36	44,7	42,3	40,8	45,9	47,6
2	44	34,7	38,3	42,5	44,8	42,6	40,3
3	36,3	43,1	44,1	40,7	41,2	36,1	43,2
4	38,5	42,9	35,3	35,9	36,7	38,3	39,3
5	37,9	51,6	47,5	49,4	50,9	41,3	45,7
6	36,5	49	40,2	38,9	47,3	40,9	47,8
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	40,2	45,9	43,2	39,9	40,7	43,9	46,3
2	40,6	36	38,1	41,8	41,7	41	37,2
3	41,6	43,7	45,5	47,7	48,5	45,6	48,1
4	35,4	43,1	39,8	40,9	44,5	44,2	38,1
5	41	38,5	36,2	42,7	43,3	43,3	46,9
6	34,3	45	38,6	35,2	40,4	35,8	40,8
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	38,5	38,1	39,6	45	43,5	47,7	47,8
2	38,9	34,1	34,7	38,6	41,8	48,9	43,6
3	40,2	45,5	42	50,7	45,2	48,8	43,3
4	36,8	41,9	39,4	43,5	42,9	44,7	45
5	37	53,2	40,1	44,5	47	49,1	43,5
6	44,4	45,2	39,2	41,2	42,2	38,7	37,8

APÊNDICE 16. Valores de pressão parcial de oxigênio (mmHg) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	89,1	89,6	71	90	87	83,3	85
2	93	96,7	84,7	93,9	93,3	87,8	73,3
3	90,5	63	74	86,7	82,1	88,8	75,3
4	83,1	63,9	100,2	77,3	78,4	76,1	74,5
5	102	84	85,5	85,6	89,5	91,7	114,6
6	94,5	55,5	84,4	97,1	92,1	126,5	97,6
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	87,5	67,1	84,1	89	83,4	86,7	85,2
2	96,9	78,4	87,2	88,2	88,6	84	78,4
3	95	85,2	87,8	92,2	89,9	90,4	91
4	80,8	75,4	84,6	86,1	75,7	77,9	72,6
5	87,2	78,8	93,9	85,1	87,2	84,1	78,3
6	88,2	55,3	78	76,9	85,7	96,9	81,3
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	85,3	72,4	82,5	77	86,8	86	73,1
2	91,9	91,9	97	95,5	90,4	86,1	88,3
3	93,3	73,8	81,6	79,4	82,5	91	85,5
4	78,2	65,4	81,3	78,5	71	88,1	80,9
5	107,8	74	87,1	93,3	92,8	84,8	81
6	96,7	86,6	96,5	93,2	92,7	96,5	91,5

APÊNDICE 17. Valores de saturação de oxigênio no sangue arterial em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	0,965	0,97	0,934	0,968	0,968	0,962	0,966
2	0,966	0,975	0,963	0,971	0,971	0,969	0,957
3	0,969	0,911	0,946	0,966	0,962	0,974	0,956
4	0,954	0,911	0,976	0,956	0,961	0,955	0,957
5	0,977	0,957	0,96	0,962	0,968	0,972	0,983
6	0,974	0,87	0,963	0,977	0,971	0,987	0,975
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	0,967	0,929	0,963	0,968	0,965	0,967	0,966
2	0,973	0,955	0,965	0,967	0,971	0,967	0,964
3	0,972	0,963	0,966	0,973	0,973	0,975	0,975
4	0,963	0,947	0,962	0,968	0,955	0,96	0,96
5	0,966	0,959	0,974	0,967	0,968	0,967	0,959
6	0,966	0,858	0,952	0,955	0,966	0,976	0,962
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	0,964	0,946	0,964	0,955	0,968	0,963	0,951
2	0,968	0,971	0,975	0,975	0,972	0,966	0,973
3	0,97	0,938	0,958	0,954	0,961	0,969	0,968
4	0,955	0,921	0,957	0,961	0,946	0,969	0,963
5	0,98	0,932	0,971	0,974	0,974	0,968	0,964
6	0,976	0,967	0,978	0,975	0,976	0,98	0,978

APÊNDICE 18. Valores de bicarbonato no sangue arterial (mEq/L) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	26,3	25,6	27,4	27,9	28,1	29,6	31,9
2	24,1	23,3	24,2	26	27,7	27,5	29,1
3	24,1	26,5	28,4	27,3	28,3	28,5	29,4
4	23	24,5	23,2	24	26,3	25	27,7
5	25,7	31,6	29,7	32,1	33,8	28,3	32,3
6	25,2	29,8	26,9	29,8	32,6	29,1	32,6
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	27,5	30,1	28,8	25,4	26,9	27,5	29,9
2	25,3	22,2	23,7	26,3	27,4	26,9	26
3	27,1	28,6	30,5	34,8	35,8	35	36,7
4	24,4	26,2	24,9	28,1	29,3	30,3	30,1
5	27,1	27	26,2	30	28,9	30,5	31,6
6	20,6	24	22,7	21,6	24,7	23,2	25,1
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	24,6	24,2	26,2	28,9	28,9	27,7	32,1
2	23,6	21,9	22,6	25,4	27,8	30,1	31,4
3	25,9	26,8	26,9	32,3	28,5	30,6	30
4	23,3	25,4	24,2	30,2	28,1	29	30
5	24,4	28,5	29,3	30,9	32,4	34,3	29,6
6	32,9	31,3	30,6	27,8	30,2	31	31,6

APÊNDICE 19. Valores de excesso de bases no sangue arterial (mmol/L) em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	2,1	2,4	3,1	3,9	4,3	5,3	7,9
2	-1,2	-0,6	-0,1	1,4	3,1	3,1	5,5
3	0,3	2	4,3	3,6	4,6	5,8	5,4
4	-1,4	-0,4	-0,8	0,1	2,9	0,8	3,9
5	2	7,2	5,4	8,1	9,8	4,5	8,6
6	1,5	5,3	3,1	6,9	8,9	5,5	8,7
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	3,9	6,1	5	1,2	2,8	2,9	5,6
2	0,9	-2,3	-0,7	1,9	3,2	2,5	2,1
3	3,1	4,7	6,8	11,5	12,5	11,9	13,5
4	0,6	1,6	0,6	4,2	5,1	6,3	7,1
5	3,2	3,5	2,9	6,3	4,9	6,8	7,6
6	-4,2	-1,5	-2,1	-3,1	-0,1	-1,2	0,3
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	0,4	-0,1	2,1	4,5	4,7	2,6	8,1
2	-1	-2,2	-1,5	1,2	3,6	5,3	7,8
3	1,8	2,1	2,9	8,1	4,1	6,1	6,2
4	-0,9	0,9	-0,3	6,4	3,9	4,7	5,9
5	0,5	3,1	5,9	7,2	8,5	10,5	5,7
6	9,7	7,6	7,6	3,7	6,4	8,1	8,9

APÊNDICE 20. Escore de sedação “distância cabeça-solo” (cm) avaliado em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	120	53	57	67	78	78	92
2	96	50	42	36	58	*	*
3	121	15	21	56	39	62	98
4	107	33	32	35	41	50	91
5	132	42	45	88	98	127	115
6	131	55	47	44	70	86	98
Grupo Atropina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	130	53	34	37	79	90	*
2	93	25	17	31	44	51	104
3	126	24	*	26	70	92	95
4	95	63	54	47	50	93	89
5	137	36	40	51	107	106	117
6	135	48	47	53	72	77	110
Grupo Hioscina							
Animal	T Basal	T 5	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90
1	125	51	41	62	65	89	120
2	115	38	28	67	87	60	118
3	116	30	29	70	49	93	102
4	122	66	41	29	72	40	79
5	122	52	*	82	94	126	120
6	128	*	47	77	77	89	99

APÊNDICE 21. Concentração de cromo na matéria seca fecal em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle																		
Animal	T B	T 4	T 8	T 12	T 18	T 24	T 30	T 36	T 42	T 48	T 54	T 60	T 66	T 72	T 78	T 84	T 90	T 96
1	1,29	0,89	6,40	163,61	368,99	169,44	50,90	18,26	6,59	5,05	1,19	0,29	1,97	2,72	1,18	0,00	0,00	0,53
2	2,21	1,79	2,34	7,33	170,86	229,31	116,74	51,64	22,03	14,91	5,45	4,16	3,30	0,27	0,55	0,00	1,79	1,87
3	1,31	0,28	0,38	19,11	188,10	147,40	49,30	27,67	9,62	9,02	2,66	2,76	4,42	1,35	2,90	2,28	2,64	1,40
4	1,39	3,62	2,38	28,25	265,97	222,70	143,07	73,31	22,05	10,21	6,09	3,38	3,33	0,64	3,99	2,84	3,13	2,61
5	1,04	2,98	3,19	14,59	180,41	194,74	90,23	21,93	10,60	5,34	1,01	1,43	0,59	0,77	0,00	0,00	0,67	0,00
6	2,17	1,66	1,69	26,16	220,69	150,89	134,95	43,32	31,90	20,52	9,12	7,66	4,81	3,02	5,06	4,24	3,57	4,25
Grupo Atropina																		
Animal	T B	T 4	T 8	T 12	T 18	T 24	T 30	T 36	T 42	T 48	T 54	T 60	T 66	T 72	T 78	T 84	T 90	T 96
1	2,18	1,98	2,86	63,53	232,78	118,41	54,25	11,92	5,25	1,36	0,00	0,00	0,00	5,15	2,51	1,62	0,90	0,00
2	3,34	2,11	2,27	12,00	172,49	166,88	78,97	28,40	13,30	7,27	5,64	5,14	3,32	2,73	1,33	0,35	0,00	0,00
3	1,17	2,69	2,67	76,46	203,78	83,67	32,75	31,51	12,15	7,58	0,98	3,18	0,00	0,53	0,57	0,00	0,00	0,00
4	0,27	1,79	2,13	3,21	141,44	257,52	262,73	163,10	67,91	22,77	12,61	9,28	5,60	5,40	2,23	0,00	0,00	0,00
5	2,61	0,69	0,63	5,00	139,26	267,81	121,64	86,82	33,94	8,03	4,88	2,70	1,81	1,25	0,67	2,54	1,80	1,24
6	1,54	2,57	3,15	68,32	262,94	225,58	75,90	28,60	25,33	12,45	8,02	7,45	2,94	3,86	1,27	2,16	3,70	3,71
Grupo Hioscina																		
Animal	T B	T 4	T 8	T 12	T 18	T 24	T 30	T 36	T 42	T 48	T 54	T 60	T 66	T 72	T 78	T 84	T 90	T 96
1	0,91	2,66	4,32	125,35	262,90	199,24	88,17	17,90	5,53	2,22	2,18	3,17	0,77	2,13	2,70	1,84	1,71	*
2	1,69	2,22	2,20	45,14	213,61	151,04	60,53	19,66	7,19	5,77	4,28	3,31	1,99	0,58	2,65	0,70	0,31	0,16
3	3,39	2,21	2,41	13,44	250,08	215,38	218,17	36,92	15,54	8,18	7,49	7,08	5,07	4,27	4,78	3,59	2,28	3,77
4	3,13	1,95	1,80	11,08	252,58	329,52	202,87	71,06	27,86	19,72	10,77	6,82	2,66	2,60	2,31	1,69	1,76	1,54
5	3,25	1,69	*	9,09	246,71	211,43	94,62	38,39	11,88	4,42	2,92	3,32	3,25	2,88	0,17	0,55	2,11	*
6	1,03	3,22	6,04	50,26	253,69	218,22	93,85	33,08	10,82	7,16	3,07	2,38	0,34	0,14	0,04	0,93	0,00	0,00

APÊNDICE 22. Escores médios de auscultação intestinal (0-16) avaliados em seis equinos tratados com Salina (Controle), Atropina (0,02 mg/kg, IV) e Hioscina (0,2 mg/kg, IV) 10 minutos após a administração de detomidina (20 µg/kg, IV).

Grupo Controle												
Animal	T B	T 1	T 2	T 3	T 4	T 5	T 6	T 8	T 10	T 12	T 18	T 24
1	15	7	7	10	14,5	13,5	13,5	14,5	15	15,5	16	16
2	15,5	4	7	12	14	12	15	14,5	15,5	15	13	15
3	14,5	3,5	11	13	14,5	14,5	15	16	15	14	13,5	14,5
4	12	5	6	9,5	12,5	13	13,5	14	14,5	12	15,5	16
5	14,5	3	5,5	11,5	14,5	14	15,5	15,5	15	14	16	15
6	15	1	6	9	9	13	16	13	15	12	14	14
Grupo Atropina												
Animal	T B	T 1	T 2	T 3	T 4	T 5	T 6	T 8	T 10	T 12	T 18	T 24
1	14,5	0,5	0	5	7	9,5	9,5	12	14,5	15	14	15
2	15,5	0,5	0,5	1	2,5	2	6,5	9,5	15	15,5	15,5	15
3	15,5	0	0	0	0	1,5	5	11,5	15	14	14	16
4	15	0	0,5	0,5	1	2,5	5	5	10,5	16	12,5	14
5	15	0	0,5	1	5	4,5	7	12,5	15,5	15	15	15
6	14	1	1,5	1	2	3	4,5	8	8,5	13,5	16	14,5
Grupo Hioscina												
Animal	T B	T 1	T 2	T 3	T 4	T 5	T 6	T 8	T 10	T 12	T 18	T 24
1	14,5	4,5	6,5	12	14,5	15	14	15	15,5	16	15	15,5
2	16	3	6	9	12	15	16	14,5	15,5	15,5	15	16
3	12,5	2,5	2	13	13	12,5	15	13	15	13	15	15
4	15,5	1,5	1,5	4,5	8	10,5	13,5	15	14,5	14,5	13	15
5	14	2	4	8	13,5	14	14,5	15	15,5	15	15,5	15
6	15	1,5	3	8	12,5	15,5	15,5	15,5	15,5	15	15	16