



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”



Faculdade de Medicina de Botucatu

Departamento de Anestesiologia

Efeitos antinociceptivos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais da detomidina associada ou não à metadona em equinos

Wangles Pignaton

Botucatu

2011

Wangles Pignaton

Efeitos antinociceptivos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais da detomidina associada ou não à metadona em equinos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, para obtenção do título de Mestre.

Orientador:

Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto.

Coorientador:

Prof. Titular Stelio Pacca Loureiro Luna.

Botucatu

2011

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação - Campus De Botucatu - UNESP
Bibliotecária responsável: *Sulamita Selma Clemente Colnago* – CRB 8/4716

Pignaton, Wangles.

Efeitos antinociceptivos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais da detomidina associada ou não à metadona em equinos / Wangles Pignaton. - Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: Francisco José Teixeira Neto

Coorientador: Stelio Pacca Loureiro Luna

Tabela Capes: 50501011

1. Anestésicos - Efeito fisiológico. 2. Equino - Efeito das drogas.

Palavras-chave: Agonistas α_2 -adrenérgicos; Analgesia; Equinos; Metadona; Opioides

Nome do Autor: **WANGLES PIGNATON.**

Título: **EFEITOS ANTINOCICEPTIVOS, CARDIORRESPIRATÓRIOS E
GASTROINTESTINAIS DA DETOMIDINA ASSOCIADA OU NÃO À METADONA
EM EQUINOS.**

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Titular Stelio Pacca Loureiro Luna.

Presidente e Coorientador.

Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária.

FMVZ-UNESP Botucatu.

Prof. Ass. Dr. Leandro Gobbo Braz.

Membro.

Departamento de Anestesiologia.

FMB-UNESP Botucatu.

Prof. Dra. Denise Tabacchi Fantoni.

Membro.

Departamento de Cirurgia.

FMVZ-USP.

Data da defesa: 25 de fevereiro de 2011.

“O bom humor é a única qualidade divina do homem.”

“Os eruditos são aqueles que leram nos livros; mas os pensadores, os gênios, os iluminadores do mundo e os promotores do gênero humano são aqueles que leram diretamente no livro do mundo.”

Arthur Schopenhauer

Dedicatória

Às três mulheres de minha vida:

Minha adorada mãe, responsável pela formação do meu caráter e incentivadora do desenvolvimento do homem e pesquisador. Exemplo de vida!

Minha esposa amada, tão companheira e dedicada durante todas árduas etapas para conclusão desse trabalho.

Minha querida filha que, embora ainda esteja no aconchego do útero de sua mãe, já nos irradia e nos ilumina a cada instante.

Agradecimentos

É impossível fazer pesquisa sem a ajuda de muitas pessoas. Essa constatação não é minha. Sempre ouço isso quando assisto às defesas de dissertações e teses; não há dúvidas sobre sua veracidade. Agradecer, assim, é para mim uma missão e um compromisso com todos aqueles envolvidos, direta ou indiretamente, na execução do projeto de pesquisa aqui apresentado.

Os primeiros passos de nossas vidas são fundamentais para a formação do cidadão. Muito de tudo que se aprende vem da escola, do círculo de amigos e da cultura do local onde se cresce. Porém, nada se iguala à relação mãe-filho, eterno vínculo de amor e amizade; alicerce do desenvolvimento humano.

Durante nosso caminho há momentos de alegria e tristeza. Minha esposa possibilitou-me uma vida com muito mais cor e harmonia. E ainda mais, fez-me ver as coisas de outra maneira quando a tristeza nos assola. Ela possibilita-me crescer, dia a dia, por meio de seus ensinamentos, considerações e ponderação. Além de todos esses motivos de alegria, deu-me uma terceira mulher para amar: nossa filha. Amo-te Princesa!

Há pessoas que marcam nossas vidas de maneira ímpar. Esses são os amigos de verdade. Entre eles, um que me acompanhou durante todo meu trajeto em Botucatu (no estágio curricular, na residência e no mestrado) foi meu orientador: Prof. Dr. Francisco “Chico” José Teixeira Neto. Mais que orientador, foi, e é, ora um pai, ora um filho; e acima de tudo amigo. Disse, digo e sempre direi que o Chico é o melhor anestesista que já vi: exemplo vivo para mim.

Ter ao seu lado uma pessoa de renome internacional, competentíssimo e, acima de tudo carismático, educado e com uma alegria fora do comum, faz um trabalho ficar muito mais prazeroso e fazível. O nome dele? Não poderia ser ninguém se não o meu grande amigo Prof. Titular Stelio Pacca Loureiro Luna.

E por falar em amizade... Minha companheira Flávia “Cometinha” Augusta de Oliveira como é bom trabalhar e estar com você. Lá se vão quatro anos de parceria, desde nosso primeiro dia de residência, quando começamos nosso trabalho e amizade harmoniosos. O que seria do meu

projeto sem você para ajudar-me em toda logística da experimentação, ainda mais quando me mudei para São Paulo e tinha que continuar a pesquisa em Botucatu. Você é fundamental minha amiga!

Sempre fui uma pessoa otimista e que busca manter-se feliz. Acho que por isso me identifiquei muito com Bruno Massa de Viveiros, acadêmico de MV da FMVZ-UNESP Botucatu, um bom amigo e imprescindível colaborador desse trabalho. Sou grato pela oportunidade que me deu de vivenciar a pesquisa científica como ela deve ser, isto é com envolvimento de docentes, pós-graduandos e graduandos, em diferentes níveis de conhecimento. Porém juntos buscando o aprendizado mútuo e necessário a todos, ensinando e aprendendo, enfim formando uma harmoniosa equipe de trabalho. Sem sua alegria e simpatia nada disso seria possível.

O projeto de pesquisa tema dessa dissertação de mestrado foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por meio do processo nº 08/56362-0. Sem essa importante ajuda, não conseguiria concluir nenhuma das etapas programadas. Aliás, na ausência dessa agência de fomento não haveria produção científica de qualidade, tampouco produção de conhecimento e tecnologias, tão necessárias para o desenvolvimento de nosso país.

Sempre admirei servidores públicos comprometidos com seu serviço, primando pela qualidade e cumprimento de seus deveres, inclusive o horário de trabalho. Para mim, o Prof. Titular José Reinaldo Cerqueira Braz e Nelí Aparecida Pavan são meus melhores exemplos. Além das qualidades acima mencionadas, quero destacar o amor pela pós-graduação do Prof. Braz, quer buscando, a todo custo, melhorar ainda mais a quantidade e, principalmente a qualidade da pesquisa desenvolvida no Departamento de Anestesiologia, cuja pós-graduação *stricto sensu* sou matriculado, quer batalhando pela formação impecável de seus residentes e pelo serviço primoroso oferecido pelo Serviço de Anestesiologia de nosso departamento. E a Nelí, como não ser grato a esse ser humano exemplar. Braço direito do Prof. Braz e de nós pós-graduandos, esbanja disposição e boa vontade em ajudar-nos com nossas pendências burocráticas e com o desenvolvimento de nossos projetos.

Todo experimento, ainda mais os realizados com equinos em nosso laboratório experimental, é árduo e requer muita dedicação e respeito aos animais. Sofremos uma grande dificuldade

para formar o plantel. Foi somente com a ajuda do Serviço de Cirurgia de Grandes Animais (SCGA) do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária (DCAV) que conseguimos realizar esse trabalho. Além disso, estivemos por diversas semanas, algumas vezes dividindo espaço com os animais e até mesmo atrapalhando a rotina clínica, juntos do SCGA para utilizar o Centro de Medicina Esportiva Equina Prof. Dr. Armen Thomassian.

Sempre admirei muito a cultura japonesa, ainda que minha formação seja totalmente inversa às tradições nipônicas, como bom latino. Com o Prof. Dr. Marcos “Zitinho” Jun Watanabe pude aprender muito. Conversas que fizeram refletir sobre meu potencial, buscando o bom relacionamento com pessoas e, acima de tudo, vislumbrar a sabedoria. Aproveitar a pós-graduação para crescer técnica, pessoal e sabiamente. Amizade que me auxiliou ver a qualidade como um objetivo de um profissional, como o caminho de um cidadão. Por fim, não bastasse todo esse amparo, meu amigo Jun deu-me estadia, uma cama arrumada e até comida durante as inúmeras vezes que me desloquei de São Paulo para Botucatu; meu amigo Jun foi decisivo para consolidar a parceria com o SCGA para realização desse trabalho.

A análise estatística é uma importante ferramenta para a pesquisa científica. O apoio que recebemos da pós-graduação da FMB-UNESP, ao disponibilizar consultoria estatística, é uma tranquilidade para o desenvolvimento de nossas atividades acadêmicas. Contudo, o carinho e a dedicação da Prof^a Dra. Liciane Vaz de Arruda Silveira em analisar nossos dados foi uma agradável experiência para mim.

Como seria sem graça o DCAV sem as queridas e bem humoradas Vanessa Vidotto Bassetto, Maria Clara Chaguri, Leonor “Léo” Aparecida Ribeiro, Ana Tardevo, sem o grande parceiro José Jairo “Jairão” Zucari. Esse pessoal que gosto muito esteve sempre presente ao meu lado, na residência e no mestrado. Foram muitas conversas sobre a vida profissional e pessoal que me enriqueceram demais. Como é bom fazer amigos pelos lugares que passamos. Toda vez que volto à Botucatu e os reencontro, sinto novamente a harmonia de nossas amizades.

A ética em experimentação animal vem ganhando força nos últimos anos. Hoje é inimaginável o desenvolvimento de pesquisa sem as câmaras de ética em experimentação. Isso só foi possível pelo trabalho de pessoas como o Prof. Stelio Luna, criador da câmara da FMVZ-UNESP Botucatu, e do Prof. Dr. Luis Henrique de Araújo Machado, presidente dessa câmara durante a aprovação do meu projeto: pela boa vontade em entender interesses dos

pesquisadores e o crescimento do conhecimento científico, sem, tampouco, esquecer do bem estar dos animais envolvidos na pesquisa. Além disso, Prof. Luiz Henrique sempre foi um grande parceiro de trabalho, quando frequentava a Clínica Médica de Pequenos Animais para realização de anestésias para biopsias de pele, drenagem de efusões... Saudosos tempos de minha residência.

Foi um sufoco providenciar o segundo método de avaliação da dor para esse projeto. Sempre desejamos a lâmpada de projeção de calor, porém não contávamos com o equipamento e não podíamos pedir auxílio à pesquisa, já que meu orientador estava com um grande número de concessões. Foi o Prof. Dr. Antônio de Queiroz Neto, do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da FCAV-UNESP Jaboticabal, quem gentilmente emprestou seu equipamento, favorecendo a execução de nosso trabalho.

Nossos equipamentos estiveram perfeitamente calibrados antes da experimentação, possibilitando-nos obter dados precisos e confiáveis, graças ao apoio e boa vontade dos pós-graduandos do Laboratório de Física Médica do Departamento de Física e Biofísica.

Gostaria de deixar registrada a honra de apresentar essa dissertação ao Programa de Mestrado em Anestesiologia da FMB-UNESP de Botucatu. Com uma seção de Pós-Graduação muito organizada e eficiente e com programas de qualidade, sempre com conceitos altos pelos critérios CAPES. É impossível não ser orgulhoso de fazer parte de toda essa família.

Depois de tantos agradecimentos fica fácil perceber tudo aquilo escrito no primeiro parágrafo desse capítulo. Sem essas pessoas e instituições não seria possível apresentar esse trabalho. Espero que nossa publicação possa honrar a dedicação de cada um de vocês por mim e para a conclusão dessa pesquisa. Muito obrigado a todos e um forte abraço!

Lista de Abreviações

BAV	Bloqueio(s) atrioventricular(s).
BSA	Bloqueio(s) sinoatrial(is).
DET	Grupo detomidina.
DET/MET	Grupo detomidina/metadona.
ECG	Eletrocardiograma; traçado eletrocardiográfico.
FC	Frequência cardíaca.
f	Frequência respiratória.
IV	Intravenosa, via.
LNE	Limiar nociceptivo elétrico.
LNT	Limiar nociceptivo térmico.
mm Hg	Milímetro de mercúrio; unidade de pressão.
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial.
PAD	Pressão arterial diastólica.
PAM	Pressão arterial média.
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial.
PAS	Pressão arterial sistólica.

Lista de Figuras

- Figura 1. Posicionamento dos eletrodos adesivos na banda coronária de equino para determinação do limiar nociceptivo por meio de estímulo elétrico. O cabo do eletroestimulador está conectado aos eletrodos adesivos no membro anterior direito (seta verde), enquanto o membro anterior esquerdo está pintado com tinta atóxica (seta vermelha) para uniformizar a absorção da energia produzida pela lâmpada de projeção de calor 27
- Figura 2. Estímulo térmico com a lâmpada de projeção de calor na banda coronária de equino (A), tinta atóxica para uniformidade da absorção de luz (B) e acionamento da lâmpada secundária para distração do animal (C)..... 29
- Figura 3. Cateter 20 G introduzido na artéria facial transversa de equino para mensuração da pressão arterial e coleta amostras de sangue para gasometria..... 31
- Figura 4. A) Distância queixo-solo mensurada como alteração percentual em relação à distância no momento basal (0 min) observados em 6 equinos (médias e desvios padrão) tratados com 0,01 mg/kg de detomidina administrada isoladamente (círculos), ou em associação a 0,2 mg/kg de metadona (quadrados) pela via intravenosa no momento 0 min. B) Tempo para retorno do interesse por feno de alfafa nos animais acima mencionados após administração da detomidina (DET) ou detomidina/metadona (DET/MET)..... 35
- Figura 5. A) Limiar nociceptivo térmico (LNT) mensurado no membro anterior de 6 equinos (medianas e interquartis) tratados com 0,01 mg/kg de detomidina administrada isoladamente (círculos), ou em associação à metadona (quadrados) no momento 0 min. B) Limiar nociceptivo elétrico (LNE) mensurado no membro torácico contralateral ao membro submetido ao LNT. O LNT foi registrado como o tempo (segundos) para retirada do membro em resposta à lâmpada de projeção de calor sobre a banda coronária, enquanto LNE foi registrado como a voltagem administrada na banda coronária que induziu tal resposta. O tempo máximo de estimulação térmica foi de 10 segundos, enquanto a intensidade máxima de estimulação elétrica foi de 40 V 36
- Figura 6. Valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) observados em 6 equinos (médias e desvios padrão) tratados com 0,01 mg/kg de detomidina administrada isoladamente (círculos), ou em associação a 0,2 mg/kg de metadona (quadrados) pela via intravenosa no momento 0 min..... 37

Figura 7. Traçado eletrocardiográfico de equino tratado com 0,01 mg/kg de detomidina pela via intravenosa. A) Ritmo sinusal e intervalos R-R constantes, com relação fixa entre os intervalos P-P (chaves azuis) no momento basal. B) Após 1 min do fármaco, observam-se ondas P não seguidas por complexos QRS-T (setas vermelha) alternando com ondas P associadas a complexos QRS-T (BAV de 2º grau), além de variações nos intervalos P-P (colchetes vermelhos). C) Após 5 min do fármaco, observa-se o início do restabelecimento do ritmo sinusal associado à menor incidência de BAV de 2º grau (seta verde). D) Aos 15 min após o fármaco, há o completo restabelecimento do ritmo cardíaco e regularização do intervalo P-P (chaves roxas) 38

Figura 8. Bloqueio átrioventricular (BAV) de 2º grau e bloqueio sinoatrial (BSA) (chave azul) registrado 1 min após a administração da associação detomidina (0,01 mg/kg) e metadona (0,2 mg/kg) pela via intravenosa. Ondas P não seguidas por complexos QRS-T (setas vermelhas) são associadas a intervalos entre duas despolarizações atriais seguidas (intervalo P-P) maiores que o dobro do intervalo P-P anterior (chave azul), característicos de BAV de 2º grau e BSA, respectivamente. Acima da chave maior está a duração comparativa entre os dois intervalos P-P assinalados 39

Figura 9. Escores de auscultação intestinal obtidos em 6 equinos (medianas e interquartis) tratados com 0,01 mg/kg de detomidina administrada isoladamente (círculos), ou em associação a 0,2 mg/kg de metadona (quadrados) pela via intravenosa no momento 0 hora..... 42

Lista de Tabelas

- Tabela 1. Porcentagem (%) de ondas P não seguidas por complexos QRS-T em relação ao total de ondas P mensuradas no eletrocardiograma de 6 equinos (médias e limites superior/inferior) tratados com 0,01 mg/kg de detomidina administrada isoladamente (círculos), ou em associação à metadona (quadrados) no momento 0 min 39
- Tabela 2. Temperatura retal (T), frequência respiratória (f), e parâmetros de hemogasometria arterial observados em 6 equinos tratados com detomidina (DET) e detomidina-metadona (DET/MET) no momento 0 min. Valores expressos como médias e desvios padrão 41

Sumário

Lista de Abreviações.....	9
Lista de Figuras	10
Lista de Tabelas	12
Resumo	16
Abstract	18
Introdução	19
Revisão de Literatura	20
Objetivos e Hipóteses	24
Materiais e Métodos	25
Animais e delineamento experimental	25
Fase 1: Avaliação da Dor Somática e da Sedação.....	25
<i>Avaliação da Dor Somática</i>	<i>25</i>
<i>Avaliação da Sedação e Parâmetros Comportamentais.....</i>	<i>28</i>
Fase 2: Avaliações Cardiorrespiratórias e Gastrointestinais	30
<i>Parâmetros Cardiorrespiratórios.....</i>	<i>30</i>
<i>Borborismos intestinais</i>	<i>32</i>

Análise Estatística	32
Resultados.....	34
Avaliação Clínica e dos Efeitos Sedativos.....	34
Avaliação Antinociceptiva.....	35
Avaliação Cardiovascular	36
Avaliação Eletrocardiográfica	38
Temperatura Retal, Frequência Respiratória e Variáveis Derivadas da Hemogasometria Arterial.....	40
Escores de Auscultação Intestinal	42
Discussão.....	43
Conclusões	51
Referências	52

Resumo & Abstract

Resumo

PIGNATON, W. *Efeitos antinociceptivos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais da detomidina associada ou não à metadona em equinos*. Botucatu, 2011. 56 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu.

Apesar de doses relativamente elevadas de opioides produzirem maior intensidade de efeito analgésico, tais doses também estão associadas a efeitos adversos que podem limitar seu emprego em equinos. No presente estudo, hipotetizou-se que uma dose baixa de metadona (0,2 mg/kg), a qual não produz analgesia consistente quando administrada isoladamente em modelos de dor experimental, potencializaria a analgesia induzida pela detomidina, sem resultar em efeitos adversos como excitação/depressão cardiorrespiratória importante ou potencializar a hipomotilidade intestinal induzida pelo agonista α_2 -adrenérgico. Seis equinos (415 ± 20 kg) receberam dois tratamentos intravenosos com intervalo mínimo de uma semana em um delineamento aleatorizado duplo-cego: 0,01 mg/kg de detomidina administrada isoladamente (tratamento DET) ou em associação a 0,2 mg/kg de metadona (tratamento DET/MET). A analgesia foi avaliada através dos limiares nociceptivos térmico (LNT) e elétrico (LNE). O LNT consistiu no tempo para retirada do membro torácico em resposta à lâmpada de projeção de calor aplicada sobre a banda coronária. O LNE consistiu na voltagem (aplicada via eletrodos sobre a banda coronária) mais elevada capaz de induzir a retirada do membro torácico. A sedação foi avaliada pela distância queixo-solo e pelo interesse por alimento (feno de alfafa). A analgesia, sedação e parâmetros cardiorrespiratórios (eletrocardiografia, pressão arterial e gasometria arterial) foram avaliados antes e durante 120 min após os a administração dos tratamentos. Os escores de auscultação intestinal foram determinados durante 12 horas após a administração dos tratamentos. Tanto o LNE como o LNT se elevaram significativamente em relação aos valores basais durante 15 min após a DET. No tratamento DET/MET, a administração dos fármacos resultou em elevação significativamente maior e mais prolongada (30 min) do LNE e LNT em relação tratamento DET. Em ambos os tratamentos a distância queixo-solo se reduziu em relação aos valores

basais durante 30 min. O retorno do interesse pelo feno de alfafa foi mais prolongado com a associação DET/MET (valor médio: 52 min) do que com a DET (31 min). A frequência cardíaca se reduziu significativamente em relação aos valores basais durante 15 e 5 min nos tratamentos DET e DET/MET, respectivamente, com valores significativamente maiores aos 90 min no tratamento DET/MET em relação ao tratamento DET. A pressão arterial média (PAM) se elevou em relação à basal durante 5 e 120 min nos tratamentos DET e DET/MET, respectivamente, com o tratamento DET/MET resultando em valores de PAM significativamente maiores que no tratamento DET na maioria dos momentos. A PaO₂ se reduziu significativamente em relação à basal aos 5 min (valor médio: 76 mm Hg) após a DET, sendo que após a DET/MET esta redução perdurou por 15 min (73 e 78 mm Hg aos 5 e 15 min, respectivamente). Os escores de auscultação intestinal se reduziram significativamente em relação aos basais durante 60 min em ambos os tratamentos. Conclui-se que a metadona potencializa e prolonga o efeito analgésico da detomidina, sem causar alterações cardiorrespiratórias adversas de importância clínica e sem potencializar a depressão da motilidade intestinal induzida pelo α_2 -agonista, sugerindo que esta associação é segura para emprego na espécie equina.

Palavras-chave: agonistas α_2 -adrenérgicos, analgesia, equinos, metadona, opioides.

Abstract

PIGNATON, W. Antinociceptive, cardiopulmonary and gastrointestinal effects of detomidine combined or not with methadone in horses. Botucatu, 2011. 56 p. MSc Thesis – Botucatu Medicine School, São Paulo State University, Campus of Botucatu.

Although relatively high doses of opioids result in greater analgesic effect, these doses also cause adverse effects that may limit its clinical usefulness in horses. In the present study it was hypothesized that a dose of methadone that does not induce a consistent analgesic effect when administered alone (0.2 mg/kg) in experimental pain models would potentiate detomidine's analgesic effect without resulting in adverse side effects such as excitation / important cardiorespiratory depression or potentiation of the intestinal hypomotility induced by the alpha-2 agonist. A total of six horses (415 ± 20 kg) received 2 intravenous treatments in a randomized double-blinded study design: 0.01 mg/kg of detomidine administered alone (DET treatment) or combined with 0.2 mg/kg of methadone (DET/MET treatment). The analgesia was evaluated by assessing the thermal (TNT) and electrical nociceptive thresholds (ENT). The TNT was assessed by measuring time for limb withdrawal (thoracic limb) in response to a heat projection lamp applied to the coronary band. The ENT was recorded as the highest voltage (applied via electrodes placed in the coronary band of the thoracic limb) that induced limb withdrawal. Sedation was assessed by the chin-to-floor distance and by the interest for food (alfalfa hay). The nociceptive testing, sedation and cardiorespiratory data (electrocardiography, direct arterial pressures, and arterial blood gases) were recorded before and during 120 minutes after drug injection. The intestinal auscultation scores were recorded for 12 hours after treatment administration. Both the ENT and the TNT significantly increased from baseline during 15 minutes after DET. In the DET/MET treatment, drug injection resulted in significantly greater and more prolonged (30 minutes increases in ENT and TNT in comparison to the DET treatment. The chin-to-floor distance was significantly decreased from baseline for 30 minutes in both treatments. The time for return of interest for alfalfa hay (mean value: 51 minutes) was longer following DET/MET than following DET injection (31 minutes). The heart rate was significantly decreased from

baseline during 5 and 15 minutes in the DET and the DET/MET treatments, respectively, with values significantly higher at 90 minutes in the DET/MET treatment when compared to the DET treatment. The mean arterial pressure (MAP) was significantly increased from baseline during 5 and 120 minutes in the DET and DET/MET treatments, respectively, with the DET/MET treatment resulting in MAP values significantly greater than the DET treatment during most data sampling times. The PaO₂ was decreased from baseline at 5 minutes after DET, whereas the decrease from baseline after DET/MET injection lasted 15 minutes (73 and 78 mm Hg at 5 and 15 minutes, respectively). Intestinal auscultation scores were decreased from baseline for 60 minutes in both treatments. It was concluded that methadone potencializes and prolongs detomidine's analgesic effect without inducing clinically relevant adverse cardiorespiratory effects and without enhancing the intestinal motility depression induced by the alpha-2 agonist. These findings suggest that this combination is safe for use in the equine species.

Key words: alpha-2 adrenergic agonists, analgesia, horse, methadone, opioids.

Introdução

Introdução

Há um interesse e demanda crescentes por conhecimento sobre analgesia em equinos, assim como para outras espécies animais. O clínico e o anestesta de equinos buscam, constantemente, por fármacos e técnicas analgésicas que propiciem alívio ou prevenção da dor, associados à contenção química de qualidade para exames e procedimentos cirúrgicos de pequeno porte (Schatzmann *et al.* 2001). Diversos analgésicos têm sido usados na medicina equina. Contudo, poucos aliviam a dor sem produzir efeitos adversos que podem limitar sua utilidade clínica. O analgésico ideal deve propiciar boa analgesia e sedação sem efeitos adversos (Kalpravidh *et al.* 1984b).

Os agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos têm ampla aceitação como sedativos e analgésicos para equinos. Contudo, recomenda-se a associação a outros fármacos analgésicos, especialmente opioides, para melhorar a qualidade da sedação e analgesia (Schatzmann *et al.* 2001). Os opioides agonistas de receptores μ , como a morfina, são fármacos essenciais no tratamento da dor em todas as espécies de mamíferos. Apesar de consagrado o uso terapêutico desses fármacos em espécies de pequeno porte, sua utilização em equinos ainda é restrita devido à possibilidade de excitação e diminuição do trânsito gastrointestinal (Tobin *et al.* 1979a; Tobin *et al.* 1979b; Senior *et al.* 2004; Boscan *et al.* 2006). Não obstante, considera-se que o risco de excitação secundária ao uso de opioides é inversamente proporcional à intensidade da dor (Muir, 1981).

O decúbito associado à anestesia geral produz sérios distúrbios cardiorrespiratórios (Hall *et al.* 1968; Gillespie *et al.* 1969; McDonell *et al.* 1979). Consequentemente, muitos procedimentos diagnósticos e cirúrgicos podem e devem ser realizados em cavalos conscientes e em pé, com menor risco para o animal, sendo, para isso, necessária uma sedação efetiva e previsível, com mínima perturbação dos mecanismos homeostáticos (Nolan & Hall 1984).

Diante disso, o estudo e a experimentação de novos fármacos e/ou técnicas anestésicas que possibilitem o alívio da dor com mínimos efeitos adversos continua sendo um importante objetivo de pesquisadores clínicos envolvidos medicina equina.

Revisão de Literatura

Revisão de Literatura

As respostas de retirada do membro após estímulos nociceptivos podem ser confundidas em equinos tratados com opioides porque esses fármacos induzem aumento da atividade locomotora com constante alternância dos membros/patas apoiados no solo (Kalpravidh *et al.* 1984a; Kamerling *et al.* 1985; Schatzmann *et al.* 1990; Clutton, 2010). Contudo, os agonistas α_2 -adrenérgicos inibem a atividade locomotora/excitação causada pelos opioides, culminando em um estado de sedação e relativa imobilidade (Kamerling *et al.* 1988).

Hamm *et al.* (1995), visando avaliar o efeito analgésico e sedativo da detomidina e romifidina em equinos, determinaram o limiar nociceptivo após alteração da corrente elétrica contínua, utilizando eletrodos colocados na banda coronária e na cernelha de equinos. Esse mesmo estímulo foi utilizado por Schatzmann *et al.* (2001) na banda coronária para avaliar o efeito sinérgico do butorfanol e da levometadona associados à detomidina em equinos.

Os estimuladores elétricos de corrente contínua, os quais mantêm constante a voltagem, enquanto, a partir da variação da corrente, determina-se o limiar nociceptivo, propiciam melhor controle na intensidade do estímulo aplicado. Já naqueles de corrente alternada há menor uniformidade do estímulo devido à grande variação de impedância dos tecidos estimulados (Le Bars *et al.* 2001).

A redução na altura da cabeça, frequentemente avaliada por meio da mensuração da distância do queixo ao chão para a avaliação da intensidade da sedação induzida pelos agonistas α_2 -adrenérgicos em equinos, representa uma postura normal durante o sono nesses animais (Kamerling *et al.* 1988; Clarke *et al.* 1991; Hamm *et al.* 1995; Freeman & England, 2000). Vários estudos descreveram a relação dose-dependente para o relaxamento da musculatura do pescoço e, conseqüentemente, para a intensidade de sedação (Hamm *et al.* 1995; Kamerling *et al.* 1988).

Contudo, outros sinais clínicos também são importantes para a avaliação do grau de sedação de equinos, como diminuição da responsividade à estimulação sonora, tátil e visual. Por exemplo, Clarke *et al.* (1991) não observaram maior diminuição da altura da cabeça induzida

pela romifidina quando associada ao butorfanol, ainda que outros sinais clínicos indicassem maior grau sedativo com o uso da associação romifidina/butorfanol.

Estudos utilizando modelos experimentais de nocicepção (Kamerling *et al.* (1988) e avaliação clínica (Jöchle *et al.* 1989) desse fármaco em equinos sugerem que a analgesia induzida pela detomidina parece estar relacionada à dose. A utilização de 0,01 mg/kg IV induziu ação antinociceptiva moderada de curta duração, aproximadamente 15 min (Kamerling *et al.* 1988).

A administração de 0,2 mg/kg de metadona não produziu efeito antinociceptivo consistente em equinos, diferentemente da dose 0,5 mg/kg que induziu antinocicepção significativa, embora a atividade locomotora espontânea também estivesse aumentada nos animais tratados com a dose mais alta desse opioide (Oliveira 2011).

A associação de fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos e opioides é uma das principais maneiras de se produzir neuroleptoanalgesia, a qual propicia sedação e antinocicepção de maior intensidade e qualidade que aquelas obtidas com o uso isolado dos fármacos. Em equinos, o isômero óptico da metadona, a levometadona (0,1 mg/kg/IV), potencializou a antinocicepção induzida pela detomidina (0,01 mg/kg) (Schatzmann *et al.* 2001), possivelmente devido à interação dos receptores α_2 -adrenérgicos e opioides em algumas regiões do cérebro envolvidas no mecanismo da dor, como o *locus coeruleus* (Geiser & Henton 1988; Aantaa & Scheinin 1993).

O aumento da pressão arterial logo após a administração de agonistas α_2 -adrenérgicos induz estimulação dos barorreceptores periféricos e bradicardia reflexa ao aumento do tônus vagal (Savola 1986; Sarazan *et al.* 1989; Wagner *et al.* 1991; Pimenta *et al.* 2011). A ação vasopressora da detomidina é mediada pela estimulação de receptores α_2 pós-sinápticos de vasos arteriais periféricos (Savola 1986), resultando em vasoconstrição periférica de duração transitória após bolus IV único de detomidina (0,02 mg/kg) (Pimenta *et al.* 2011).

A redução da FC é uma resposta reflexa mediada por barorreceptores que evita elevação excessiva da pressão arterial, uma vez que o cronotropismo negativo nessas situações resulta em reduções de até 55% no débito cardíaco (Gasthuys *et al.* 1990; Wagner *et al.* 1991; Pimenta *et al.* 2011). A administração de anticolinérgicos minimiza a bradicardia induzida

pela detomidina, todavia exacerba a hipertensão inicial desse agonista α_2 -adrenérgico (Gasthuys *et al.* 1990; Pimenta *et al.* 2011).

A estimulação do SNC e as reações excitatórias, decorrentes da utilização de opioides em equinos, desencadeiam aumento da FC, do débito cardíaco e da pressão arterial (Muir *et al.* 1978; Kalpravidh *et al.* 1984b; Carregaro *et al.* 2007). Um dos mecanismos envolvidos nesses efeitos cardiovasculares dos opioides pode ser a liberação de vasopressina. Em cães conscientes, doses elevadas de metadona (1,0 mg/kg IV) resultou em efeitos excitatórios/disforia, acompanhados por aumentos nas concentrações de catecolaminas circulantes e vasopressina (Garofalo 2010). A vasopressina estimula receptores V1 na musculatura lisa vascular, resultando em potente ação vasoconstritora (Holmes *et al.* 2003; Lemmens-Gruber & Kamyar 2006) e, conseqüentemente, aumento da resistência vascular sistêmica (Hellebrekers *et al.* 1987; Hellebrekers *et al.* 1989; Maiente *et al.* 2009; Garofalo 2010).

Os agonistas α_2 -adrenérgicos reduziram transitoriamente a PaO₂ em equinos (Gasthuys *et al.* 1990; Wagner *et al.* 1991; Nyman *et al.* 2009; Pimenta *et al.* 2011), embora a causa da redução da PaO₂ nem sempre possa ser atribuída à depressão ventilatória. Estudos demonstram que a redução na oxigenação arterial observada após o emprego da detomidina em equinos conscientes é atribuída a desequilíbrios na relação ventilação/perfusão pulmonar (Nyman *et al.* 2009).

O neurotransmissor acetilcolina exerce função fisiológica importante na motilidade intestinal. A estimulação de receptores α_2 -adrenérgicos do plexo mioentérico inibe a liberação de acetilcolina e resulta em inibição da atividade mioelétrica intestinal (Roger & Ruskebusch 1987; Merritt *et al.* 1989; Blandizzi *et al.* 1991), culminando com a redução dos borborismos intestinais (Singh *et al.* 1997; Teixeira Neto *et al.* 2004b).

Semelhantemente, fármacos opioides retardam o trânsito gastrointestinal, já que estimulam a contração desordenada da musculatura lisa, a não propulsão aboral da ingesta (Alexander 1978; Roebel *et al.* 1979; Schang *et al.* 1986; Frantzides *et al.* 1992; Roger *et al.* 1994) e a redução da atividade elétrica intestinal, via inibição da liberação de acetilcolina pelo plexo mioentérico (Wood *et al.* 1980; Schang *et al.* 1986; Frantzides *et al.* 1992). A ativação desses receptores pode contribuir para a inibição da motilidade propulsiva do trato gastrointestinal e

íleo pós-operatório causado pelos opioides em humanos e em equinos (Cali *et al.* 2000; Senior *et al.* 2004; Boscan *et al.* 2006).

Parece não haver diferença entre dose clínica (0,2 mg/kg) e dose alta (0,5 mg/kg) de metadona na diminuição dos borborismos intestinais de equinos, apesar da relação dependente da dose para antinocicepção (Oliveira 2011). Contudo, a associação de butorfanol potencializou as alterações na pressão intraluminal no intestino delgado induzida pela xilazina, contribuindo para a depressão da motilidade intestinal nos equinos (Merrit *et al.* 1998).

O sistema de escores intestinais são úteis e sensíveis na detecção de depressão da motilidade intestinal, como demonstrado para fármacos com reconhecida ação inibitória da atividade mioelétrica intestinal (Singh *et al.* 1997; Teixeira Neto *et al.* 2004b; Pimenta *et al.* 2011).

Objetivos & Hipótesis

Objetivos e Hipóteses

Objetivou-se com este trabalho avaliar os efeitos antinociceptivos, sedativos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais da detomidina associada ou não à metadona em equinos.

Hipotetizou-se que uma dose baixa de metadona (0,2 mg/kg), a qual não produz analgesia consistente quando administrada isoladamente em modelos experimentais de dor (Oliveira 2011), potencializaria a analgesia induzida pela detomidina, sem resultar em efeitos adversos como excitação e depressão cardiorrespiratória importante ou potencializar a hipomotilidade intestinal induzida pelo agonista α_2 -adrenérgico.

Materials & Métodos

Materiais e Métodos

Animais e Delineamento Experimental

O procedimento experimental foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação Animal (CEEA) nº 176/2008 da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista. Foram utilizados 6 equinos adultos (três árabes, dois mangalargas e um crioulo), 2 machos e 4 fêmeas com peso médio de 415 ± 20 kg. A seleção dos animais foi realizada por meio de exames físico e laboratorial [hemograma, perfil bioquímico hepático e renal, e eletrocardiograma (ECG)]. Os animais foram mantidos em piquetes com água e feno *ad libitum* e ração comercial para equinos na quantidade de 1% do peso corporal.

O estudo foi conduzido em duas etapas, aguardando-se um intervalo mínimo de um mês entre elas. Em ambas as etapas, os animais receberam dois tratamentos (DET e DET/MET) pela via intravenosa em um delineamento aleatorizado duplo-cego, com intervalo mínimo de uma semana entre cada tratamento. No tratamento DET, a detomidina (0,01 mg/kg IV) foi administrada isoladamente, enquanto no tratamento DET/MET a mesma dose desse agonista α_2 -adrenérgico foi associada à metadona (0,2 mg/kg) na mesma seringa. Em ambos os tratamentos o volume final foi completado para 20 mL com solução de NaCl a 0,9% e injetado na forma de bolus durante 5 s.

Fase 1: Avaliação da Dor Somática e da Sedação

Avaliação da Dor Somática

No período pré-experimental, os animais foram condicionados ao ambiente da sala de experimentação e aos equipamentos utilizados várias vezes e em dias alternados. Durante a condução de cada experimento, a sala experimental foi mantida calma (restrição ao fluxo de pessoal não envolvido no estudo, ausência de movimentos bruscos e conversas em tons baixos) e os experimentos foram iniciados no mesmo período do dia. Os animais não foram submetidos a jejum alimentar ou hídrico.

Foi realizada, após tricotomia e antissepsia do terço médio da veia jugular, a inserção de cateter 14 G para administração dos fármacos. Após contenção física em tronco, foi realizada tricotomia, lavagem com água e sabão neutro e secagem com compressa da região da banda coronária dos membros anteriores.

Com base em metodologia previamente descrita, a dor somática foi avaliada por meio de estimulação nociceptiva elétrica (Jöchle & Hamm 1986) e térmica (Kamerling *et al.* 1985). A avaliação nociceptiva foi realizada 30, 15 e 0 min antes da administração dos fármacos e após 5, 15, 30, 60, 90 e 120 min (respectivamente -30, -15, 0, 5, 15, 30, 60, 90 e 120 min).

Para a avaliação da dor em resposta à estimulação nociceptiva elétrica, dois eletrodos adesivos foram colocados a 7 cm de distância um do outro, sobre a banda coronária do membro anterior (Figura 1) (Jöchle & Hamm 1986). Um estímulo elétrico seriado (2 a 40 V, corrente alternada, quadrada, 50 Hz e com 10 ms de duração) foi aplicado¹ de forma crescente (2 V para cada 5 s) até resposta de desconforto, indicada por movimentos intencionais de retirada do membro estimulado. Dessa forma, foi obtido o limiar nociceptivo elétrico (LNE) do animal.

O LNE de cada momento de avaliação foi determinado em triplicata, por meio de média aritmética, pelo qual a voltagem foi reduzida e elevada subsequentemente (em incrementos ou decrementos de 2 V), de forma a se obter alternância no padrão de resposta motora (retirada e ausência de retirada do membro estimulado). Voltagens superiores a 40 V foram consideradas como analgesia completa, isto é, suficiente para incisão da pele, sendo o estímulo descontinuado para se evitar dano tissular.

¹ Grass S48 Square Pulse Stimulator. Grass Technologies, Astro-Med Industrial Park, West Warwick, USA.



Figura 1. Posicionamento dos eletrodos adesivos na banda coronária de equino para determinação do limiar nociceptivo por meio de estímulo elétrico. O cabo do eletroestimulador está conectado aos eletrodos adesivos no membro anterior direito (seta verde), enquanto o membro anterior esquerdo está pintado com tinta atóxica (seta vermelha) para uniformizar a absorção da energia produzida pela lâmpada de projeção de calor.

Previamente à fase 1, o estimulador elétrico foi testado para garantir as características de onda selecionadas conduzidas até os eletrodos adesivos, realizando-se testes de resistência elétrica, voltimetria e osciloscopia, por meio de equipamentos do Laboratório de Física Médica do Departamento de Física e Biofísica, Instituto de Biociências da UNESP, Campus de Botucatu.

Para a avaliação da dor em resposta à estimulação nociceptiva térmica foi utilizada uma lâmpada de projeção de calor² adaptada, segundo o relato de Kamerling *et al.* (1985) e Carregaro *et al.* (2007). A região da banda coronária foi demarcada com tinta preta atóxica, a fim de uniformizar a reflexão da luz, e, conseqüentemente, a absorção do calor (Figuras 1 e 2B). Os feixes de luz foram aplicados nessa região, a uma distância de 20 cm, e limiar nociceptivo térmico (LNT) foi determinado a partir do tempo de latência para o reflexo de retirada do membro. O LNT foi obtido por meio de um cronômetro de precisão, em centésimos de segundo, acoplado ao aparelho, com acionamento e desacionamento simultâneos à lâmpada (Figura 2A). Os valores desse teste, em semelhança ao estímulo elétrico, foram determinados em triplicata.

Para se evitar reflexos de retirada relacionados à percepção da luz, foi acionada uma lâmpada secundária, inclusa no aparelho, entre os momentos de estímulo e em intervalos aleatórios, a fim de se evitar o condicionamento do animal diante à emissão dos feixes luminosos (Figura 2C). O estímulo térmico foi descontinuado após 10 segundos, para se evitar danos tissulares, e considerado como analgesia completa.

Avaliação da Sedação e Parâmetros Comportamentais

Os sinais de sedação foram avaliados pela altura de cabeça, medida da porção mais rostral dos lábios até o chão (distância queixo-chão), por meio de escala graduada em centímetros fixada no tronco de contenção. Além disso, foi calculada a altura de cabeça relativa ao tempo zero, em porcentagem. Valores iguais ou inferiores a 50% da altura de cabeça basal foram considerados como bom efeito sedativo.

² Lâmpada de Irradiação de Calor. Kentucky University, USA.



Figura 2. Estímulo térmico com a lâmpada de projeção de calor na banda coronária de equino (A), tinta atóxica para uniformidade da absorção de luz (B) e acionamento da lâmpada secundária para distração do animal (C).

Outros sinais comportamentais, como micção, tremores musculares, sudorese, salivação, ptose labial e palpebral, rotação do globo ocular, foram observados e anotados durante todo o período experimental. Por fim, foi anotado o tempo de interesse por feno de alfafa após aplicação dos fármacos (em min).

Fase 2: Avaliações Cardiorrespiratórias e Gastrointestinais

Parâmetros Cardiorrespiratórios

Na fase 2, iniciada um mês após a conclusão da fase 1, foram administrados os mesmos tratamentos, com intervalos entre os tratamentos similares (mínimo de uma semana), com o objetivo de identificar os efeitos cardiorrespiratórios e gastrointestinais dos fármacos em estudo. As avaliações cardiorrespiratórias e gastrointestinais foram conduzidas separadamente da avaliação antinociceptiva, em virtude da possível interferência promovida pela estimulação nociceptiva (fase 1), secundária à ativação simpática.

Similarmente à fase 1, os animais tiveram livre acesso à água e feno até o momento do início de cada experimento. Além da colocação do cateter jugular para administração dos fármacos em estudo, após tricotomia e antisepsia prévias, foi colocado um cateter 20 G na artéria facial transversa, introduzido no sentido contrário ao fluxo sanguíneo (Figura 3).

Através do cateter arterial foram coletadas amostras de sangue para análise de gases³ e para mensuração das pressões arteriais sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM), por meio de transdutor de pressão⁴ conectado ao cateter e posicionado na altura do coração (articulação úmero-rádio-ulnar). A acurácia do transdutor foi previamente aferida com uma coluna de mercúrio. As amostras para gasometria arterial (pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻) foram analisadas imediatamente após sua coleta, sendo os valores corrigidos de acordo com a temperatura retal. Além destes procedimentos, foram fixados eletrodos do tipo adesivo para realização de ECG, de acordo com a derivação base-ápice, a fim de se detectar arritmias cardíacas, obter-se a FC e calcular a prevalência de ondas P isoladas/bloqueadas, conforme realizado por Wagner *et al.* (1991).

³ pH Blood Gas Analyzer. Corning Medical and Scientific. Medfield, Massachusetts, USA.

⁴ TruWave™ Disposable Pressure Transducer. Edwards Lifesciences Critical Care Division, Irvine, California, USA.



Figura 3. Cateter 20 G introduzido na artéria facial transversa de equino para mensuração da pressão arterial e coleta amostras de sangue para gasometria.

O transdutor de pressão e o cabo do eletrocardiógrafo foram conectados a um monitor multiparamétrico⁵ para a leitura dos parâmetros cardíacos. A frequência respiratória (f) foi obtida através de observação visual do tórax durante o período de 1 min. Os parâmetros cardiorrespiratórios foram coletados aos 30, 15 e 0 min antes da administração dos fármacos e também aos 5, 15, 30, 60, 90 e 120 min pós-administração. Adicionalmente, foi registrado o ECG após 1 min dos fármacos.

Borborismos intestinais

Nesta etapa, foram determinados os escores de auscultação intestinal de acordo com um método previamente descrito (Teixeira Neto *et al.* 2004a, 2004b). Resumidamente, o abdome foi imaginariamente dividido em quatro quadrantes: superior esquerdo e direito, e inferior esquerdo e direito. Para cada quadrante foram atribuídas notas variando de 0 (ausência de borborismos intestinais) a 4 (borborismos intestinais com frequência normal e claramente audíveis). A soma de todos os escores dos quadrantes poderia resultar em escores totais variando de 0 (ausência de motilidade intestinal) a 16 (motilidade intestinal normal). Os escores de auscultação intestinal foram determinados por um indivíduo treinado e não ciente do tratamento, nos seguintes tempos: 0,5 h antes dos fármacos (basal) e 0,5, 1, 2, 3, 6 e 12 horas após a administração dos fármacos.

Entre 1 e 2 h da experimentação, feno de alfafa foi oferecido aos animais e, após o término da experimentação, foram levados aos piquetes sendo oferecido volumoso triturado *ad libitum*. Os animais foram monitorados para se identificar sinais de desconforto e/ou dor abdominais e instituir o tratamento clínico padrão, caso houvesse cólica, durante o período experimental e 24 h após o término da pesquisa.

Análise Estatística

Todas as variáveis foram submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade. Os limiares nociceptivos para o estímulo elétrico (em volts) e térmico (em segundos) e o gastrointestinal foram comparados entre tratamentos e momentos por meio do teste de Kruskal-Wallis. As médias dos parâmetros cardiorrespiratórios observados dentro de

⁵ Spacelabs 90309 Pc Scout®. Spacelabs Medical, Mississauga, Ontario, Canada.

cada tratamento foram comparadas em relação aos seus respectivos valores basais com o emprego de análise de variância (ANOVA) para dois fatores, considerando-se como fatores de variação momento e tratamento, seguida pelo teste de Dunnett (momentos) e Tukey (tratamentos). Para todos os testes estatísticos foi considerado o nível de 5% de probabilidade ($p < 0,05$), utilizando-se o programa SAS 9.2⁶.

⁶ SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, USA.

Resultados

Resultados

Avaliação Clínica e dos Efeitos Sedativos

A administração da detomidina isolada ou em associação à metadona induziu sinais de sedação caracterizada por abaixamento de cabeça, ptose palpebral e labial, e indiferença ao ambiente em todos os animais após 5 min da administração dos fármacos. Sudorese na região inguinal foi observada em todos os animais em ambos os tratamentos, enquanto a micção foi constatada em 5/6 animais em ambos os tratamentos. Houve relaxamento e exposição do pênis de todos os animais machos ($n = 2$) ao serem submetidos tanto no tratamento DET como ao tratamento DET/MET.

A distância queixo-solo se reduziu significativamente em relação ao momento basal (0 min) durante 30 min em ambos os tratamentos (Figura 4). Aos 5 min após a administração dos fármacos, o tratamento DET/MET resultou em maior distância em relação ao solo que o tratamento DET. O nível de alerta, da mesma forma que a altura da cabeça em relação ao solo, retornou gradualmente ao normal durante o período de observação.

Nenhum dos animais demonstrou interesse pelo feno de alfafa a partir dos 5 min da administração dos fármacos em ambos os tratamentos. O tempo para retorno do interesse pelo feno de alfafa foi significativamente maior no tratamento DET/MET (51 ± 16 min, média $\pm$ desvio padrão) do que no tratamento DET (31 ± 8 min).

Todos os animais aparentaram ataxia moderada e se apoiaram nos troncos de contenção durante aproximadamente 20 a 30 min após a administração dos fármacos. Após o último momento de coleta de dados (120 min), todos os animais foram capazes de caminhar para fora dos troncos de contenção sem ataxia evidente.

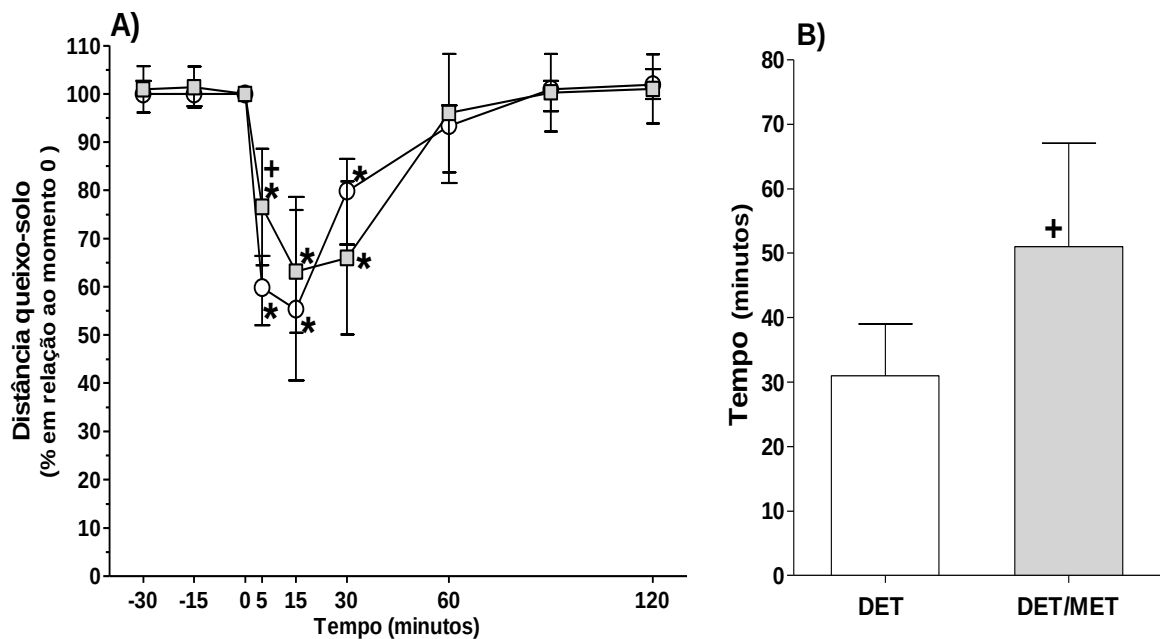


Figura 4. A) Distância queixo-solo mensurada como alteração percentual em relação à distância no momento basal (0 min) observados em 6 equinos (médias e desvios padrão) tratados com 0,01 mg/kg de detomidina administrada isoladamente (círculos), ou em associação a 0,2 mg/kg de metadona (quadrados) pela via intravenosa no momento 0 min. B) Tempo para retorno do interesse por feno de alfafa nos animais acima mencionados após administração da detomidina (DET) ou detomidina/metadona (DET/MET).

* Diferença significativa em relação ao tempo zero ($p < 0,05$).

+ Diferença significativa entre os tratamentos ($p < 0,05$).

Avaliação Antinoceptiva

A administração da detomidina elevou tanto o LNT como o LNE em relação aos valores basais (0 min) durante 15 min (Figura 5A e B). Após a administração da DET, o tempo máximo de estimulação térmica (10 s) foi observado em 2/6, 1/6 e 0/6 dos animais, respectivamente aos 5, 15 e 30 min após o tratamento. A intensidade máxima de estimulação elétrica (40 V) foi observada, respectivamente, em 0/6, 2/6 e 0/6 dos animais.

Os valores de LNT e LNE observados durante 30 min após a administração da DET/MET foram significativamente mais elevados em relação aos respectivos valores basais e em comparação ao tratamento DET (Figura 5A e B). Nos momentos 5, 15 e 30 min após DET/MET, respectivamente, 6/6, 5/6 e 4/6 dos animais alcançaram o tempo máximo de

estimulação térmica, ao passo que na estimulação elétrica, 4/6, 4/6 e 4/6 dos animais alcançaram a voltagem máxima pré-estabelecida, respectivamente.

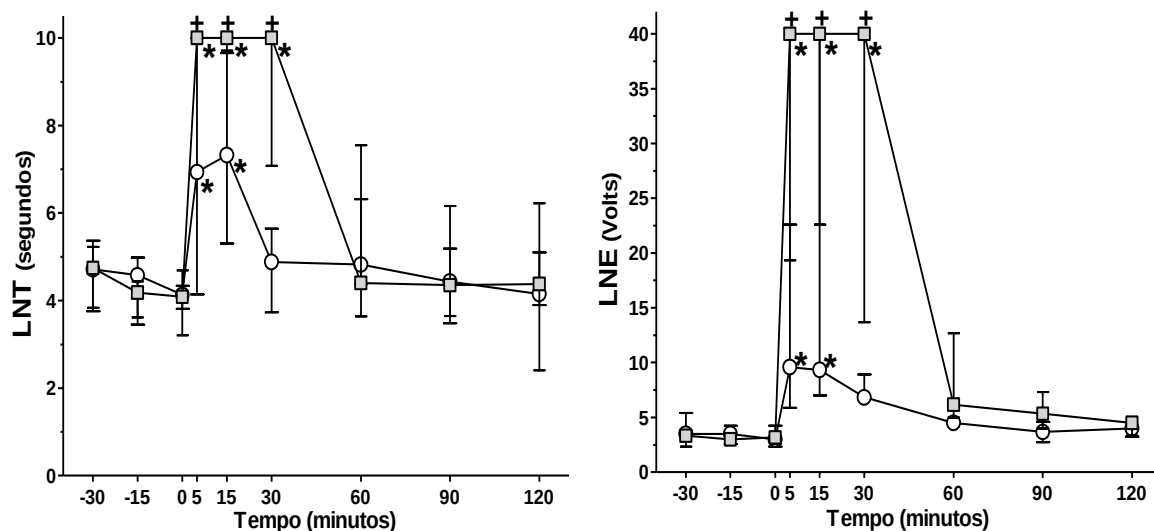


Figura 5. A) Limiar nociceptivo térmico (LNT) mensurado no membro anterior de 6 equinos (medianas e interquartis) tratados com 0,01 mg/kg de detomidina administrada isoladamente (círculos), ou em associação à metadona (quadrados) no momento 0 min. B) Limiar nociceptivo elétrico (LNE) mensurado no membro torácico contralateral ao membro submetido ao LNT. O LNT foi registrado como o tempo (segundos) para retirada do membro em resposta à lâmpada de projeção de calor sobre a banda coronária, enquanto LNE foi registrado como a voltagem administrada na banda coronária que induziu tal resposta. O tempo máximo de estimulação térmica foi de 10 s, enquanto a intensidade máxima de estimulação elétrica foi de 40 V.

* Diferença significativa em relação ao tempo zero ($p < 0,05$).

+ Diferença significativa entre os grupos no mesmo tempo ($p < 0,05$).

Avaliação Cardiovascular

Após a administração da DET, a FC apresentou diminuição significativa em relação aos valores basais durante 60 min (Figura 6). No tratamento DET/MET a redução significativa da FC em relação aos valores basais perdurou por 5 min, sendo que nesse tratamento a FC foi significativamente maior que no tratamento DET aos 90 min.

No tratamento DET, houve elevação significativa da PAS, PAM e PAD somente aos 5 min após administração do fármaco (Figura 6). Com o emprego da associação DET/MET houve

elevação significativa da PAS e PAM em relação aos valores basais durante todo o período de observação (120 min), à exceção dos valores de PAS registrados aos 60 min. No tratamento DET/MET a PAD se elevou em relação aos valores basais durante período mais curto de tempo (Figura 10). De forma geral, a comparação entre tratamentos demonstrou que os valores de pressão arterial (PAS, PAM e PAD) foram mais elevados no tratamento DET/MET, sendo que os valores de PAM apresentaram significância estatística para um maior número de comparações pareadas entre tratamentos.

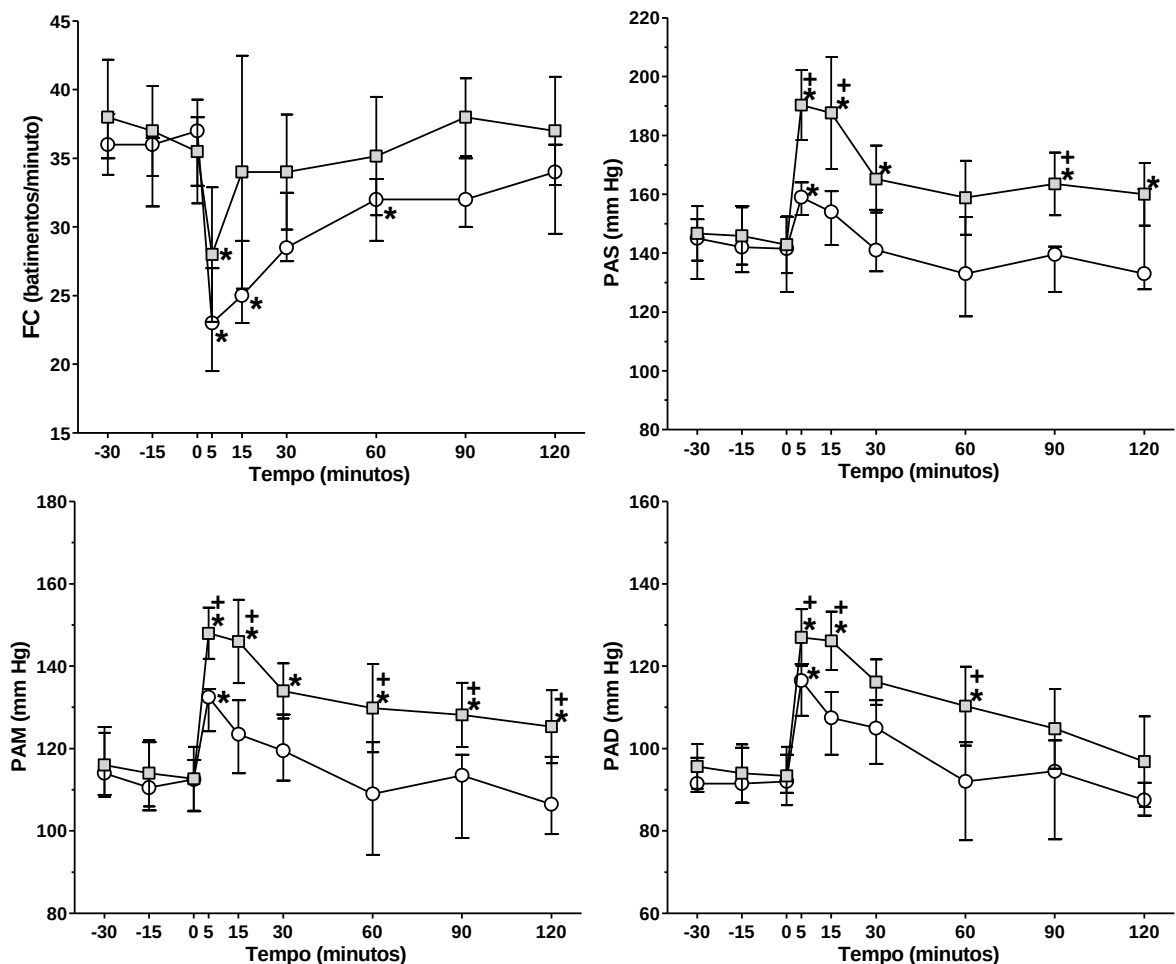


Figura 6. Valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) observados em 6 equinos (médias e desvios padrão) tratados com 0,01 mg/kg de detomidina administrada isoladamente (círculos) ou em associação a 0,2 mg/kg de metadona (quadrados) pela via intravenosa no momento 0 min.

* Diferença significativa em relação ao tempo zero ($p < 0,05$).

+ Diferença significativa entre os grupos mesmo tempo ($p < 0,05$).

Avaliação Eletrocardiográfica

No período anterior à administração dos fármacos, observou-se ritmo cardíaco sinusal em todos os animais (Figura 7A). Após 1 min da injeção dos fármacos, bloqueio átrioventricular (BAV) de 2º grau foi registrado em todos os equinos em ambos os tratamentos, sendo que a sua incidência se reduziu com o decorrer do tempo (Figuras 7B e 7C), havendo restabelecimento do ritmo sinusal a partir de 15 min após a administração dos tratamentos (Figura 7D). Após 1 min da administração da associação DET/MET, 2 animais apresentaram bloqueio sinoatrial (BSA) concomitantemente aos BAV de 2º grau (Figura 8).



Figura 7. Traçado eletrocardiográfico de equino tratado com 0,01 mg/kg de detomidina pela via intravenosa. A) Ritmo sinusal e intervalos R-R constantes, com relação fixa entre os intervalos P-P (chaves azuis) no momento basal. B) Após 1 min do fármaco, observam-se ondas P não seguidas por complexos QRS-T (setas vermelha) alternando com ondas P associadas a complexos QRS-T (BAV de 2º grau), além de variações nos intervalos P-P (colchetes vermelhos). C) Após 5 min do fármaco, observa-se o início do restabelecimento do ritmo sinusal associado a menor incidência de BAV de 2º grau (seta verde). D) Aos 15 min após o fármaco, há o completo restabelecimento do ritmo cardíaco e regularização do intervalo P-P (chaves roxas).

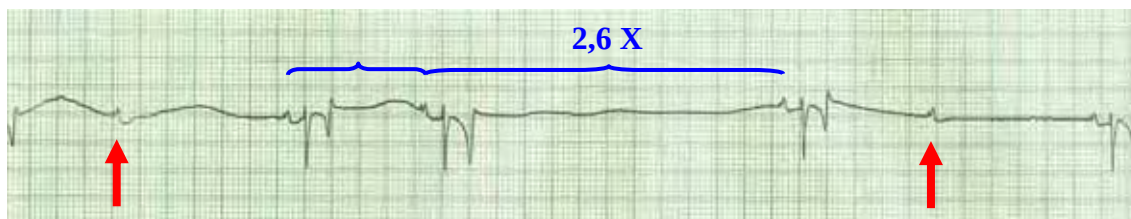


Figura 8. Bloqueio átrioventricular (BAV) de 2º grau e bloqueio sinoatrial (BSA) (chave azul) registrado 1 min após a administração da associação detomidina (0,01 mg/kg) e metadona (0,2 mg/kg) pela via intravenosa. Ondas P não seguidas por complexos QRS-T (setas vermelhas) são associadas a intervalos entre duas despolarizações atriais seguidas (intervalo P-P) maiores que o dobro do intervalo P-P anteriores (chave azul), característicos de BAV de 2º grau e BSA, respectivamente. Acima da chave maior está a duração comparativa entre os dois intervalos P-P assinalados.

A percentagem de ondas P não seguidas por complexos QRS-T se elevou significativamente em relação basal (tempo 0) aos 5 e 15 min após a administração dos fármacos em ambos os tratamentos (Tabela 1).

Tabela 1. Porcentagem (%) de ondas P não seguidas por complexos QRS-T em relação ao total de ondas P mensuradas no eletrocardiograma de 6 equinos (médias e limites superior/inferior) tratados com 0,01 mg/kg de detomidina administrada isoladamente (círculos), ou em associação à metadona (quadrados) no momento 0 min.

Tempo (min)	DET	DET/MET
-30	0 (0/0)	0 (0/0)
-15	0 (0/0)	0 (0/0)
0	0 (0/0)	0 (0/0)
1	35 (0/50)*	35 (0/67)*
5	11 (0/25)	8 (0/23)*
15	1 (0/6)	1 (0/8)
30	0 (0/0)	0 (0/0)
60	0 (0/0)	0 (0/0)
90	0 (0/0)	0 (0/0)
120	0 (0/0)	0 (0/0)

* Diferença significativa em relação ao tempo zero.

Temperatura Retal, Frequência Respiratória e Variáveis Derivadas da Hemogasometria Arterial

Tanto os valores de T como f apresentaram diferenças significativas em alguns momentos em relação aos valores basais no tratamento DET/MET sem, no entanto, haver diferença entre tratamento para essas variáveis (Tabela 2).

Os valores de pH foram significativamente mais elevados no tratamento DET/MET em comparação ao tratamento DET aos 60 e 120 min da administração dos fármacos. Os valores de $\text{HCO}_3^-_{\text{std}}$ se elevaram significativamente em relação aos valores basais a partir de 15 min da administração da associação DET/MET. No tratamento DET, os valores de $\text{HCO}_3^-_{\text{std}}$ se elevaram somente aos 60 min da administração do agonista α_2 (Tabela 2).

Houve redução significativa da PaO_2 aos 5 min da administração dos fármacos em ambos os tratamentos, sendo que essa redução persistiu até os 15 min no tratamento DET/MET, quando os valores de PaO_2 foram significativamente menores que no tratamento DET. Os valores médios de PaO_2 observados nesses momentos, em ambos os grupos (76 a 89 mm Hg em DET e 73 a 78 mm Hg em DET/MET), permaneceram acima do limiar hipoxêmico (60 mm Hg) (Tabela 2).

Tabela 2: Temperatura retal (T), frequência respiratória (f), e parâmetros de hemogasometria arterial observados em 6 equinos tratados com detomidina (DET) e detomidina-metadona (DET/MET) no momento 0 min. Valores expressos como médias e desvios padrão.

Variável	Tratamento	Tempo (min)								
		-30	-15	0	5	15	30	60	90	120
T (°C)	DET	37,9±0,3	37,8±0,3	37,8±0,3	37,8±0,3	38,0±0,3	37,9±0,3	37,8±0,2	37,6±0,3	37,7±0,4
	DET/MET	37,9±0,4	37,9±0,3	38,0±0,3	38,0±0,3	38,0±0,3	37,9±0,3	37,6±0,1*	37,5±0,3*	37,5±0,2*
f (mov/min)	DET	22,7±15,7	16,3±6,7	15,5±7,1	14,0±4,2	13,0±3,5	10,7±3,3	11,0±3,0	10,0±2,2	12,0±2,5
	DET/MET	17,0±4,3	16,2±4,4	17,0±6,4	12,0±4,6	12,3±2,7	11,0±1,7*	10,5±2,0*	11,3±2,7*	12,8±2,9
pH	DET	7,45±0,03	7,44±0,01	7,45±0,02	7,44±0,03	7,44±0,03	7,44±0,01	7,47±0,04	7,46±0,01	7,44±0,02
	DET/MET	7,45±0,02	7,45±0,02	7,45±0,03	7,45±0,04	7,46±0,04	7,48±0,03 ⁺	7,48±0,02	7,47±0,01	7,47±0,02 ⁺
PaCO ₂ (mm Hg)	DET	39,0±1,8	38,6±1,7	38,1±2,3	37,9±2,6	39,9±3,3	42,1±2,1	41,6±4,2	39,8±1,4	40,0±3,1
	DET/MET	39,7±1,5	40,1±3,5	39,4±3,6	40,6±4,7	40,9±4,9	39,5±4,2	41,9±3,4	39,9±3,1	39,5±2,0
PaO ₂ (mm Hg)	DET	90,7±7,2	94,0±11,8	89,9±4,1	76,0±12,3*	89,4±9,1	84,8±7,6	87,5±6,7	85,1±2,1	85,5±5,3
	DET/MET	96,9±10,1	93,0±9,8	93,3±9,7	73,5±15,9*	78,4±13,7* ⁺	89,8±13,0	83,5±7,0	85,6±8,0	83,8±6,6
HCO ₃ ^{-std} (mmol/L)	DET	26,6±1,2	25,9±1,0	26,4±2,1	26,0±1,4	26,4±2,0	27,3±1,3	28,9±0,9*	27,6±1,0	26,5±1,0
	DET/MET	27,4±1,3	27,4±1,3	27,1±1,5	27,5±1,7	28,3±1,5*	29,3±1,1*	30,1±1,1*	28,6±1,1*	28,7±0,8*

* Diferença significativa em relação ao tempo zero (p < 0,05).

+ Diferença significativa entre os grupos mesmo tempo (p < 0,05).

Escores de Auscultação Intestinal

Em ambos os tratamentos os escores de auscultação intestinal se reduziram durante 1 h após a administração dos fármacos (Figura 9). Não se observaram sinais de desconforto abdominal (cólica) em nenhum animal durante o período de monitoração dos escores de auscultação (até 12 h após a administração dos tratamentos).

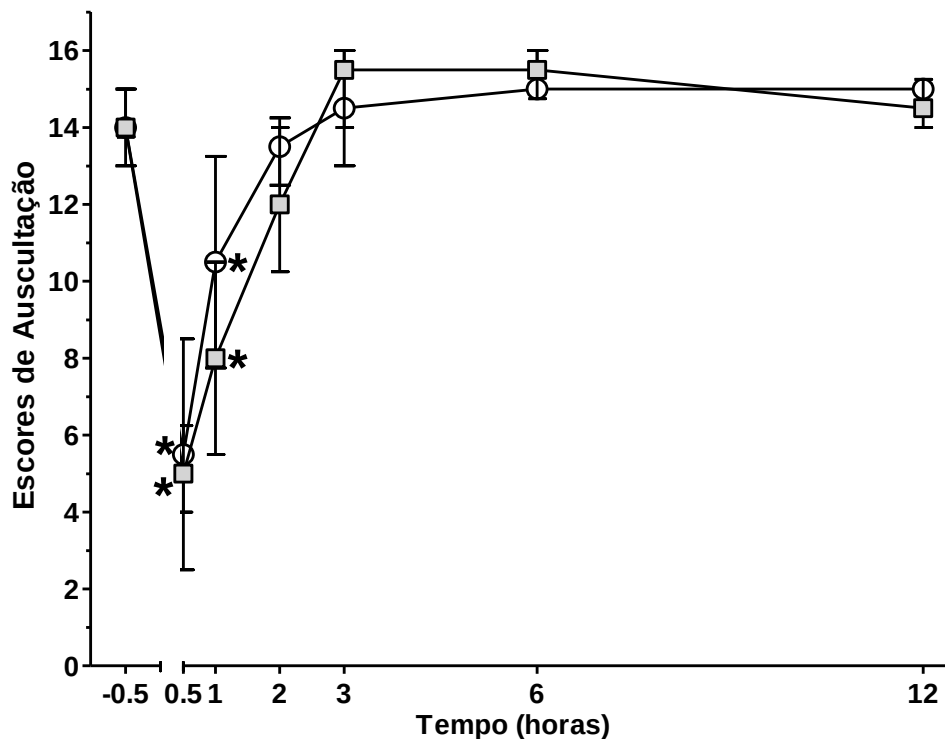


Figura 9. Escores de auscultação intestinal obtidos em 6 equinos (medianas e interquartis) tratados com 0,01 mg/kg de detomidina administrada isoladamente (círculos), ou em associação a 0,2 mg/kg de metadona (quadrados) pela via intravenosa no momento 0 h.

* Diferença significativa em relação ao tempo zero ($p < 0.05$).

Discussão

Discussão

Demontrou-se no presente estudo que a associação da metadona com a detomidina pode ser uma técnica útil para contenção química em equinos, uma vez que o opioide potencializou e prolongou a antinocicepção induzida pelo agonista α_2 sem resultar em efeitos adversos de relevância clínica. Embora o emprego da metadona associada à detomidina não tenha intensificado a sedação, conforme o método distância queixo-solo, a diminuição da responsividade dos animais ao meio ambiente induzida pela detomidina foi prolongada quando esse fármaco foi associado à metadona, uma vez que o tempo para que os animais retornassem o interesse pelo feno de alfafa foi mais prolongado no tratamento DET/MET que no tratamento DET.

No presente estudo, a antinocicepção foi avaliada por meio do LNT e do LNE nos membros anteriores. A retirada do membro em resposta a estimulação nociceptiva elétrica ou térmica pode ser difícil de analisar em equinos tratados com opioides uma vez que esses fármacos podem induzir aumento da atividade locomotora com constante alternância dos membros/patas apoiados no solo (Kalpradivith *et al.* 1984b; Kamerling *et al.* 1985; Schatzmann *et al.* 1990; Clutton, 2010).

Caso a resposta de retirada do membro seja causada pelo aumento da atividade locomotora induzida pelo opioide, ao invés de se associar a uma resposta protetora intencional frente à estimulação nociceptiva, então o LNT e o elétrico LNE seriam artificialmente reduzidos, dificultando a detecção do efeito antinociceptivo induzido pelo opioide (aumento da probabilidade de erro do tipo II). Não obstante, durante a avaliação da ação antinociceptiva da metadona associada à detomidina não houve essa interferência, visto que os agonistas α_2 -adrenérgico inibem a atividade locomotora/excitação causada pelos opioides, culminando em um estado de sedação e relativa imobilidade (Kamerling *et al.* 1988).

A metodologia de avaliação do LNE foi semelhante à de Hamm *et al.* (1995) e Schatzmann *et al.* (2001), com a diferença de que o incremento na voltagem foi a variável do método empregado no presente estudo e não o incremento da corrente elétrica. Com o emprego de corrente alternada, a intensidade da estimulação nociceptiva pode não ser uniforme devido às

variações na impedância dos tecidos estimulados (Le Bars *et al.* 2001). Um melhor controle da intensidade de estimulação nociceptiva elétrica poderia ser obtido com um estimulador de corrente contínua, no qual a variável seria a amperagem, enquanto a voltagem seria mantida constante (Le Bars *et al.* 2001).

No entanto, é improvável que a variação da voltagem ao invés da corrente elétrica (amperagem) tenha influenciado os resultados do presente estudo, já que os valores de LNE baseados na voltagem apresentaram boa concordância com a antinocicepção observada com o LNT. Houve uniformidade tanto do LNE como do LNT durante as mensurações anteriores aos tratamentos, e ambos os parâmetros se elevaram por períodos de tempo idênticos após a administração da DET ou da associação DET/MET.

No presente estudo a detomidina induziu redução significativa da altura da cabeça em relação ao solo (distância queixo-solo) que persistiu durante 30 min. O período de abaixamento de cabeça coincidiu com o pico dos efeitos sedativos, quando os animais apresentaram relativa indiferença ao meio ambiente. A redução na altura da cabeça representa uma postura adotada durante o sono em equinos e este parâmetro vem sendo utilizado para avaliação da intensidade da sedação induzida pelos agonistas α_2 -adrenérgicos nessa espécie (Kamerling *et al.* 1988; Clarke *et al.* 1991; Hamm *et al.* 1995; Freeman & England, 2000).

O aumento da dose de detomidina de 0,01 mg/kg/IV para 0,02 mg/kg/IV pode resultar em maior intensidade de sedação ou de relaxamento da musculatura do pescoço, uma vez que esse incremento na dose foi associado a maior redução da altura da cabeça em relação ao solo (Hamm *et al.* 1995). Em outro estudo, embora a duração da ação sedativa tenha sido diretamente relacionada à dose de detomidina empregada (0,01 a 0,04 mg/kg IV), a intensidade da sedação não sofreu essa influência, pois a diminuição da altura da cabeça em relação ao solo não diferiu para as diferentes doses na fase inicial (30 min) (Kamerling *et al.* 1988).

Ainda que a metadona tenha potencializado a ação antinociceptiva da detomidina, a distância queixo-solo mensurada no presente estudo não suporta a hipótese de que a associação DET/MET resulte em efeito sedativo sinérgico ou aditivo. A altura da cabeça registrada aos 5 min da administração DET/MET, apesar de significativamente menor que no momento basal, foi significativamente maior que no tratamento DET, sugerindo que nesse momento inicial (5

min) o efeito sedativo promovido pela associação DET/MET foi menos intenso que o observado com o tratamento DET.

A avaliação da altura da cabeça de forma isolada pode não refletir a intensidade de sedação ou a diminuição do nível de alerta à estimulação ambiental. No presente estudo, a intensidade da sedação aparentou ser semelhante entre os tratamentos numa fase inicial (até 30 min) uma vez que, durante esse período, todos os animais se apresentaram indiferentes ao ambiente. Clarke *et al.* (1991) reportaram que a diminuição da altura da cabeça induzida pelo agonista α_2 -adrenérgico romifidina (0,04 a 0,08 mg/kg) não foi modificada quando o opioide butorfanol (0,05 mg/kg) foi associado com o agonista α_2 -adrenérgico, embora outros sinais clínicos de sedação, como diminuição da responsividade a estimulação sonora, tátil e visual, apresentaram melhora com o uso da associação romifidina/butorfanol.

Apesar da altura da cabeça ter sido reduzida em relação aos valores basais durante período idêntico de tempo (30 min) em ambos os tratamentos, a associação DET/MET aparentemente produziu reduções mais prolongadas na responsividade dos animais à estimulação ambiental, pois o tempo para que houvesse retorno do interesse por feno de alfafa foi significativamente mais prolongado no tratamento DET/MET em comparação ao tratamento DET.

A analgesia induzida pela detomidina aparenta ocorrer de forma dose-depedente com o emprego de modelos de indução experimental de nocicepção. Kamerling *et al.* (1988) observaram que a dose de 0,01 mg/kg IV de detomidina elevou o LNT do membro torácico por período idêntico ao observado no presente estudo (15 min), enquanto doses mais elevadas do agonista α_2 -adrenérgico resultaram em elevação do LNT por períodos substancialmente mais prolongados (até 75 e 90 min após a administração 0,02 e 0,04 mg/kg IV de detomidina, respectivamente) (Kamerling *et al.* 1988).

A relação entre dose administrada e efeito analgésico também é verificada quando a detomidina é empregada no controle da dor clínica (Jöchle *et al.* 1989). Enquanto a dose de 0,02 mg/kg IV de detomidina produziu analgesia classificada como no mínimo satisfatória em 64% dos equinos com dor abdominal aguda, a dose de 0,04 mg/kg IV produziu respostas analgésicas adequadas em quase a totalidade (95%) dos animais (Jöchle *et al.* 1989).

Devido ao fato da intensidade da ação antinociceptiva da detomidina estar diretamente relacionada à dose empregada, optou-se no presente estudo pelo emprego de uma dose relativamente baixa do agonista α_2 -adrenérgico (0,01 mg/kg), a qual foi reportada em estudos prévios como sendo capaz de induzir ação antinociceptiva moderada e de curta duração (15 min) (Kamerling *et al.* 1988), pois a antinocicepção mais intensa e prolongada produzida por doses elevadas de detomidina (0,02 a 0,04 mg/kg IV) dificultaria a detecção do incremento nos limiares nociceptivos térmico e elétrico promovido por esse fármaco quando associado à metadona.

A dose de detomidina empregada no presente estudo (0,01 mg/kg/IV), quando administrada isoladamente, resultou em ação antinociceptiva moderada e de curta duração (15 min), sendo que a adição da metadona ao agonista α_2 -adrenérgico aumentou a intensidade e a duração (30 min) da antinocicepção. Tendo em vista que a dose de metadona empregada (0,2 mg/kg) não produziu efeito antinociceptivo consistente em equinos em estudo preliminar conduzido no mesmo laboratório (Oliveira 2011), os resultados do presente estudo sugerem que a associação de 0,02 mg/kg de metadona com 0,01 mg/kg de detomidina resulta em efeito antinociceptivo sinérgico, uma vez que a intensidade da antinocicepção observada com a associação DET/MET foi maior que a observada com administração isolada desses fármacos.

Corroborando com os resultados do presente estudo, Schatzmann *et al.* (2001), empregando estimulação elétrica da banda coronária dos membros anteriores, observaram que o isômero óptico da metadona, levometadona (0,1 mg/kg/IV), potencializou a antinocicepção induzida pela detomidina (0,01 mg/kg). Acredita-se que haja coexistência de receptores opioides e α_2 -adrenérgicos em certas regiões do SNC responsáveis pela modulação da dor (Aantaa & Scheinin 1993, Geiser & Henton 1988). O efeito antinociceptivo dos agonistas α_2 -adrenérgicos foi parcialmente atribuído à interação entre os receptores α_2 -adrenérgicos e receptores opioides (Aantaa & Scheinin 1993), podendo explicar o sinergismo analgésico entre esses fármacos em condições experimentais e clínicas (Geiser & Henton 1988).

A detomidina induziu redução da FC, bradiarritmias de origem vagal (BAV de 2º grau e BSA) e elevação transitória da pressão arterial. Ainda que os efeitos cronotrópicos negativos do agonista α_2 -adrenérgico persistissem durante um período mais prolongado (redução significativa da FC em relação aos valores basais por até 60 min), a elevação da pressão arterial foi de curta duração (5 min).

Durante uma fase inicial, a bradicardia induzida pelos agonistas α_2 -adrenérgicos é atribuída à ação vasopressora desses fármacos, a qual resulta em aumento reflexo do tônus vagal devido à estimulação dos barorreceptores secundária ao aumento da pressão arterial (Savola 1986; Sarazan *et al.* 1989; Wagner *et al.* 1991; Pimenta *et al.* 2011). A ação vasopressora da detomidina é mediada pela estimulação de receptores α_2 pós-sinápticos localizados na musculatura lisa de vasos arteriais periféricos (Savola 1986), a qual resulta em vasoconstrição periférica de duração transitória (cerca de 30 min) após bolus IV único de detomidina (0,02 mg/kg) (Pimenta *et al.* 2011).

A persistência dos efeitos cronotrópicos negativos da detomidina, apesar da normalização da pressão arterial observada no presente estudo, pode ser atribuída à diminuição da atividade simpática, com consequente prevalência da atividade parassimpática. A redução da atividade simpática é atribuída à estimulação de receptores α_2 pré-sinápticos pela detomidina, a qual resulta em inibição da liberação de norepinefrina a partir das terminações simpáticas (Savola 1986; Wagner *et al.* 1991; Pimenta *et al.* 2011).

Com o emprego da metadona, os efeitos cronotrópicos negativos da detomidina foram atenuados, sendo esse efeito acompanhado de elevação mais prolongada e de maior magnitude da pressão arterial. Embora a elevação da pressão arterial observada com a associação DET/MET seja qualitativamente semelhante à elevação da pressão arterial observada quando a detomidina é associada à anticolinérgicos (Gasthuys *et al.* 1990; Pimenta *et al.* 2011), a magnitude da hipertensão observada com a associação MET/DET no presente estudo (valores médios de PAM abaixo de 150 mm Hg) foi substancialmente menor que a observada com a associação entre anticolinérgicos e detomidina (valores médios de PAM excedendo 180 mm Hg) (Pimenta *et al.* 2011).

A redução da FC é uma resposta fisiológica mediada pelos barorreceptores que evita elevação excessiva da pressão arterial face à vasoconstrição induzida pelos agonistas α_2 -adrenérgicos, uma vez que o cronotropismo negativo nessas situações resulta em reduções de até 55% no débito cardíaco (Gasthuys *et al.* 1990; Wagner *et al.* 1991; Pimenta *et al.* 2011). Portanto, a atenuação dos efeitos cronotrópicos negativos da detomidina com o emprego concomitante da metadona pode ter contribuído para o agravamento da hipertensão induzida pelo α_2 -agonista no presente estudo.

Em equinos, os opioides exercem ação estimulante no SNC/reações excitatórias, com consequente estimulação cardiovascular (aumento da FC, débito cardíaco e pressão arterial) secundária à liberação de catecolaminas (Muir *et al.* 1978; Kalpravidh *et al.* 1984; Carregaro *et al.* 2007), podendo esse efeito ter contribuído para o agravamento da hipertensão induzida pela detomidina.

A liberação de vasopressina endógena também pode ter favorecido a potencialização da ação vasopressora da detomidina pela metadona. Quando administrada em doses elevadas em cães conscientes (1,0 mg/kg IV), a metadona resulta em efeitos excitatórios/disforia que são acompanhados por aumentos nas concentrações de catecolaminas circulantes (epinefrina e norepinefrina), além de elevações nas concentrações de vasopressina (Garofalo 2010). A vasopressina estimula receptores V1 localizados na musculatura lisa vascular resultando em potente ação vasoconstritora (Holmes *et al.* 2003; Lemmens-Gruber & Kamyar 2006). Evidências sugerem que a vasopressina pode contribuir para a elevação da resistência vascular sistêmica observada após o emprego da metadona na espécie canina (Hellebrekers *et al.* 1987; Hellebrekers *et al.* 1989; Maiante *et al.* 2009; Garofalo 2010).

A DET reduziu transitoriamente a PaO₂ após 5 min da sua administração, enquanto a associação DET/MET reduziu transitoriamente essa variável durante 15 min. No entanto a redução da PaO₂ em ambos os tratamentos provavelmente não implicou redução importante do conteúdo de oxigênio do sangue arterial, uma vez que os valores médios dessa variável em ambos os tratamentos permaneceram acima do limiar que caracteriza hipoxemia (60 mm Hg).

A redução transitória da PaO₂ observada no presente estudo vem sendo reportada após a administração de agonistas α_2 -adrenérgicos em equinos (Gasthuys *et al.* 1990; Wagner *et al.* 1991; Nyman *et al.* 2009; Pimenta *et al.* 2011). A causa da redução da PaO₂ não pode ser atribuída à depressão ventilatória, uma vez que os valores de PaCO₂ não se elevaram após a administração dos fármacos avaliados. Estudos demonstram que a redução na oxigenação arterial observada após o emprego da detomidina em equinos conscientes é atribuída a desequilíbrios na relação ventilação/perfusão pulmonar (Nyman *et al.* 2009).

Tanto a administração isolada da detomidina, como associada à metadona causou redução semelhante nos escores de auscultação intestinal, a qual perdurou por 60 min. A estimulação de receptores α_2 localizados no plexo mioentérico por fármacos como a detomidina inibe a

liberação de acetilcolina e resulta em inibição da atividade mioelétrica intestinal (Roger & Ruskebusch 1987; Merritt *et al.* 1989; Blandizzi *et al.* 1991). Tais efeitos também são indetectáveis por meio da redução na pontuação de escores de auscultação abdominal (Singh *et al.* 1997; Teixeira Neto *et al.* 2004b).

Apesar dos opioides estimularem inicialmente a contração da musculatura lisa do trato gastrointestinal, essa contração ocorre de forma desordenada e não resulta na propulsão aboral da ingesta (Alexander 1978; Roebel *et al.* 1979; Schang *et al.* 1986; Frantzides *et al.* 1992; Roger *et al.* 1994). Pode-se observar ainda que a estimulação de receptores opioides reduziu a atividade elétrica intestinal, via inibição da liberação de acetilcolina pelo plexo mioentérico (Wood *et al.* 1980; Schang *et al.* 1986; Frantzides *et al.* 1992). A ativação desses receptores pode ser reponsável pela inibição da motilidade propulsiva do trato gastrointestinal e íleo pós-operatório causado pelos opioides em humanos e em equinos (Cali *et al.* 2000; Senior *et al.* 2004; Boscan *et al.* 2006).

Embora tanto a detomidina como a metadona causem inibição da motilidade intestinal, observou-se no presente estudo que o opioide não resultou em maior depressão dos escores de auscultação intestinal. Por outro lado, Merritt *et al.* (1998), utilizando alterações na pressão intraluminal no intestino delgado para avaliação da motilidade intestinal, observaram que o opioide butorfanol (0,05 mg/kg) potencializou a depressão da motilidade induzida pela xilazina em equinos.

Apesar da natureza subjetiva do sistema de escores intestinais empregados no presente estudo, tal método é útil na tomada de decisões clínicas e se mostra sensível na detecção da ação depressora da motilidade induzida por fármacos que possuem reconhecida ação inibitória da atividade mioelétrica intestinal, como a atropina e o glicopirrolato em equinos (Singh *et al.* 1997; Teixeira Neto *et al.* 2004b; Pimenta *et al.* 2011). Portanto, com base nos achados do presente estudo, pode-se concluir que a metadona não causou depressão na motilidade intestinal adicional àquela induzida pela detomidina.

Em resumo, os resultados do presente estudo demonstraram que a metadona potencializou e prolongou a ação analgésica da detomidina, bem como prolongou o efeito sedativo do agonista α_2 -adrenérgico. Também se observou que a associação estudada não resultou em efeitos cardiorrespiratórios que possam impactar negativamente a sua utilização clínica. Essas

características, aliadas à ausência de depressão adicional dos escores de auscultação intestinal, além daquela induzida pela detomidina isoladamente, sugerem que esta associação pode ser útil na contenção química da espécie equina.

Conclusões

Conclusões

Conclui-se que a associação da metadona à detomidina em equinos:

- ✓ Apresenta sinergismo por potencialização e prolonga o efeito analgésico do agonista α_2 -adrenérgico;
- ✓ Não resulta em efeitos cardiorrespiratórios que possam impactar negativamente a sua utilização em animais sadios
- ✓ Não causa maior depressão dos sons intestinais, além da induzida pelo emprego da detomidina isolada.

Portanto, devido ao efeito terapêutico benéfico, evidenciado pelo aumento na duração e potencialização da antinocicepção, e os efeitos adversos de pouca relevância clínica em animais sadios, esta associação pode ser útil na contenção química da espécie equina.

Referências

Referências

- Aantaa R, Scheinin M. (1993) Alpha-2 adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 37, 433-448.
- Alexander F. (1978) The effect of some anti-diarrhoeal drugs on intestinal transit and faecal excretion of water and electrolytes in the horse. *Equine Vet J* 10, 229–234.
- Blandizzi C, Doda M, Tarkovacs G, et al. (1991) Functional evidence that acetylcholine release from Auerbach's plexus of guinea-pig ileum is modulated by alpha 2A-adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol* 205, 311-313.
- Boscan P, Van Hoogmoed LM, Farver TB, et al. (2006) Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *Am J Vet Res* 67, 992-997.
- Cali RL, Meade PG, Swanson MS, et al. (2000) Effect of morphine and incision length on bowel function after colectomy. *Dis Colon Rectum* 43, 163-168.
- Carregaro AB, Luna SP, Mataqueiro MI, et al. (2007) Effects of buprenorphine on nociception and spontaneous locomotor activity in horses. *Am J Vet Res* 68, 246-250.
- Clarke KW, England GCW, Goosens L. (1991). Sedative and cardiovascular effects of romifidine alone and in combination with butorphanol. *J Assoc Vet Anaesth* 18, 25-29.
- Clutton RE. (2010) Opioid analgesia in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 26, 493-514.
- Frantzides CT, Cowles V, Slaymeh B, et al. (1992) Morphine effects on human colonic myoenteric activity in the postoperative period. *Am J Surg* 163, 144-149.
- Freeman SL, England GC. (2000) Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. *Vet Rec* 147, 507-511.
- Garofalo NA. Alterações hemodinâmicas e neuroendócrinas associadas ao uso da metadona em cães conscientes e anestesiados com isoflurano. Botucatu. 2010. 111 p. Dissertação

(mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu.

Gasthuys F, De Moor A, Parmentier D. (1990) Haemodynamic changes during sedation in ponies. *Vet Res Commun* 14, 309-327.

Geiser DR, Henton JE. (1988) Xylazine and butorphanol: survey of field use in the horse. *Equine Pract* 10, 7-11.

Gillespie JR, Tyler WS, Hall LW. (1969) Cardiopulmonary dysfunction in anesthetized, laterally recumbent horses. *Am J Vet Res* 30, 61-72.

Hamm D, Turchi P, Jöchle W. (1995) Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. *Vet Rec* 136, 324-327.

Hall LW, Gillespie JR, Tyler WS. (1968) Alveolar-arterial oxygen tension differences in anaesthetized horses. *Br J Anaesth* 40, 560-568.

Hellebrekers LJ, van den Brom WE, Mol JA. (1989) Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 248, 329-333.

Hellebrekers LJ, Mol JA, van den Brom WE, et al. (1987) Effect of methadone on plasma arginine vasopressin level and urine production in conscious dogs. *Eur J Pharmacol* 136, 279-286.

Holmes CL, Landry DW, Granton JT. (2003) Vasopressin and the cardiovascular system part 1- receptor physiology. *Critical Care* 7, 427-434.

Jöchle W, Moore JN, Brown J, et al. (1989) Comparison of detomidine, butorphanol, flunixin meglumine and xylazine in clinical cases of equine colic. *Equine Vet J Suppl* 7, 111-116.

Jöchle W, Hamm D. (1986) Sedation and analgesia with Domosedan® (detomidine hydrochloride) in horse: dose response studies on efficacy and its duration. *Acta Vet Scand* 82, 69-84.

Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M, et al. (1984a) Analgesic effects of butorphanol in horses: dose response studies. *Am J Vet Res* 45, 211-216.

- Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M, et al. (1984b) Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. *Am J Vet Res* 45, 217-223.
- Kamerling SG, Cravens WM, Bagwell CA. (1988) Objective assessment of detomidine-induced analgesia and sedation in the horse. *Eur J Pharmacol* 151, 1-8.
- Kamerling SG, Weckman TJ, DeQuick DJ, et al. (1985) A method for studying cutaneous pain perception and analgesia in horses. *J Pharmacol Methods* 13, 267-274.
- Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW, et al. (2001) Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 53, 597-652.
- Lemmens-Gruber R, Kamyar M. (2006) Vasopressin antagonists. *Cell Mol Life Sci* 63, 1.766-1.799.
- Maiante AA, Teixeira-Neto FJ, Beier SL, et al. (2009) Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 32, 317-328.
- McDonell WN, Hall LW, Jeffcott LB. (1979). Radiographic evidence of impaired pulmonary function in laterally recumbent anaesthetised horses. *Equine Vet J* 11, 24-32.
- Merritt AM, Burrow JA, Hartless CS. (1998) Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. *Am J Vet Res* 59, 619-623.
- Merritt AM, Campbell-Thompson ML, Lowrey S. (1989) Effect of xylazine treatment on equine proximal gastrointestinal tract myoelectrical activity. *Am J Vet Res* 50, 945-949.
- Muir WW, Skarda RT, Sheehan W. (1978) Evaluation of xylazine, guaifenesin, and ketamine hydrochloride for restraint in horses. *Am J Vet Res* 39, 1.274-1.278.
- Muir WW. (1981) Drugs used to produce standing chemical restraint in horses. *Vet Clin North Am Large Anim Pract* 3, 17-44.
- Nolan AM, Hall LW. (1984) Combined use of sedatives and opiates in horses. *Vet Rec.* 114, 63-67.

- Nyman G, Marntell S, Edner A, et al. (2009) Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. *Acta Vet Scand* 51, 22-30.
- Oliveira FA. Efeito antinociceptivo, gastrointestinal e na atividade locomotora espontânea da administração intravenosa de metadona em equinos. Botucatu. 2011. 67 p. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu.
- Pimenta ELM, Teixeira Neto FJ, Sá PA, et al. (2011) Comparative study between atropine and hyoscine-N-butylbromide for reversal of detomidine induced bradycardia in horses. *Equine Vet J* [no prelo].
- Roebel LE, Cavanagh RL, Buyniski JP. (1979) Comparative gastrointestinal and biliary tract effects of morphine and butorphanol (Stadol). *J Med* 10, 225-238.
- Roger T, Ruskebusch Y. (1987) Colonic α_2 -adrenoceptor-mediated responses in the pony. *J Vet Pharmacol Ther* 10, 310-318.
- Sarazan RD, Starke WA, Krause GF, et al. (1989) Cardiovascular effects of detomidine, a new α_2 -adrenoceptor agonist in the conscious pony. *J Vet Pharmacol Ther* 12, 378-388.
- Savola JM, (1986) Cardiovascular action of detomidine. *Acta Vet Scand Suppl* 82, 47-57.
- Schatzmann U, Gugelmann M, Von Cranach J, et al. (1990) Pharmacodynamic evaluation of the peripheral pain inhibition by carprofen and flunixin in the horse. *Schweiz Arch Tierheilkd* 132, 497-504.
- Schatzmann U, Armbruster S, Stucki F, et al. (2001) Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. *J Vet Med* 48, 337-342.
- Senior JM, Pinchbeck GL, Dugdale AH, et al. (2004) Retrospective study of the risk factors and prevalence of colic in horses after orthopaedic surgery. *Vet Rec* 155, 321-325, 2004.
- Schang JC, Hemond M, Hebert M, et al. (1986) How does morphine work on colonic motility? An electromyographic study in the human left and sigmoid colon. *Life Sci* 38, 671-676.

Singh S, Young SS, McDonell WN, et al. (1997) Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses. *Can J Vet Res* 61, 99-107.

Teixeira Neto FJ, McDonall WN, Black WD, et al. (2004a) Effects of glycopyrrolate on cardiorespiratory function in horses anesthetized with halothane and xylazine. *Am J Vet Res* 65, 456-463.

Teixeira Neto FJ, McDonall WN, Black WD, et al. (2004b) Effects of a muscarinic type-2 antagonist on cardiorespiratory function and intestinal transit in horses anesthetized with halothane and xylazine. *Am J Vet Res* 65, 464-472.

Tobin T, et al. (1979a) The pharmacology of narcotics analgesics in the horse III: characteristics of the locomotor effects of fentanyl and apomorphine. *J Equine Med Surg* 3, 284-288.

Tobin T, et al. (1979b) Pharmacology review: actions of central stimulant drugs in the horse II. *J Equine Med Surg* 3, 102-109.

Wagner AE, Muir III WW, Hinchcliff KW. (1991) Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *Am J Vet Res* 52, 651-657.

Wood JD. (1980) Intracellular study of effects of morphine on electrical activity of myenteric neurons in cat small intestine. *Gastroenterology* 79, 1.222-1.230.