



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL

**ADMINISTRAÇÃO PRÉVIA OU TARDIA DE ESCOPOLAMINA EM EQUINOS
SEDADOS COM DETOMIDINA**

RENATA RENDY RAMOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL

BRASÍLIA/DF
JULHO/2012



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL

**ADMINISTRAÇÃO PRÉVIA OU TARDIA DE ESCOPOLAMINA EM EQUINOS
SEDADOS COM DETOMIDINA**

RENATA RENDY RAMOS

ORIENTADOR: PROF DR. RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL

PUBLICAÇÃO 057/2012

BRASÍLIA/DF
JULHO/2012



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL

ADMINISTRAÇÃO PRÉVIA OU TARDIA DE ESCOPOLAMINA EM EQUINOS
SEDADOS COM DETOMIDINA

RENATA RENDY RAMOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL,
COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO GRAU
DE MESTRE EM SAÚDE ANIMAL.

APROVADA POR:

RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA, PROFESSOR DOUTOR (UnB)
(ORIENTADOR)

ANTÔNIO RAPHAEL TEIXEIRA NETO, PROFESSOR DOUTOR (UNB)
(EXAMINADOR INTERNO)

ANDERSON FARIAS, PROFESSOR DOUTOR (UPIS)
(EXAMINADOR EXTERNO)

BRASÍLIA, 06 DE JULHO DE 2012.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA E CATALOGAÇÃO

RAMOS, R.R., Administração prévia ou tardia de escopolamina em equinos sedados com detomidina. Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, 2012, 58p. Dissertação de Mestrado.

Documento formal, autorizando reprodução desta dissertação de mestrado para empréstimo ou comercialização, exclusivamente para fins acadêmicos, foi passado pelo autor à Universidade de Brasília e acha-se arquivado na Secretaria do Programa. O autor reserva para si os outros direitos autorais de publicação. Nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor. Citações são estimuladas, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Ramos, Renata Rendy

Administração prévia ou tardia de escopolamina em equinos sedados com detomidina. / Renata Rendy Ramos; Orientação de Ricardo Miyasaka de Almeida – Brasília, 2012. 58p.

Dissertação de Mestrado (M) – Universidade de Brasília/ Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2012.

1. Sedação. 2. Equinos. 3. Agonistas α -2 adrenérgicos. 4. Anticolinérgicos. 5. Medicação pré-anestésica. I. Almeida, R. M. II. Administração prévia ou tardia de escopolamina em equinos sedados com detomidina.

**CDD ou CDU
Agris/FAO**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelas oportunidades que tenho de poder estudar e me aperfeiçoar cada vez mais na minha profissão, por tudo de bom que acontece comigo e de ruim também, afinal acredito que nada acontece por acaso, sempre há uma explicação que demoramos a entender ou muitas vezes nem percebemos o porquê.

Agradeço ao meu pai, minha mãe e minha irmã por me darem apoio em todos os momentos da minha vida, por sempre me incentivarem a crescer, me ajudando a levantar nas horas de tropeços, comemorando as conquistas e por sempre acreditarem em mim. Vocês são meu porto seguro! E a todos os meus parentes pelos bons momentos que passamos durante toda a minha vida.

Quero agradecer à equipe que ajudou na realização do meu projeto. Ao meu querido amigo Robson Alves Moreira, que já conhecia antes como colega de profissão e acabou se tornando um grande “brother”, agradeço por ter me ensinado a lidar com esses belos animais que são os equinos, por ser um mega companheiro mesmo nos momentos de estresse e pela sua amizade! Agradeço também ao Thiago Borinelli de Aquino Moura, Luiz Gustavo Florêncio e Fernanda Gonçalves Alvares da Cunha que estavam sempre juntos me apoiando durante todo o projeto; a minha amiga Juliana Rezende que me ensinou a interpretar de forma mais detalhada os eletrocardiogramas, aos estagiários Jéssica, Leandro, Laura, Cleyber e ao meu amigo Fred. Muito obrigada a todos! Sem vocês não seria possível a realização deste estudo.

Também tenho que agradecer aos residentes (2011/2012) do Hospital Escola de Grandes Animais da Granja do Torto UnB/SEAPA, Marta, Rodrigo, Milena, Silvana, Lúcio e PC; a todos os estagiários que passaram por lá nesse período e aos funcionários, por estarem sempre dispostos a me ajudar no que eu precisasse. Foi muito agradável a convivência com vocês.

Meu muito obrigado aos professores Antônio Raphael Teixeira Neto por ter disponibilizado os animais do Hospital Veterinário, ter sanado minhas dúvidas relacionadas a equinos e aceitar participar da banca; Gláucia Bueno Pereira Neto pelas explicações sobre cardiologia; e aos professores Anderson Farias e Rafael Veríssimo Monteiro por terem aceitado o convite para participar da minha banca como avaliador e suplente, respectivamente.

Ao meu orientador, Ricardo Miyasaka de Almeida, agradeço por ter me ajudado desde quando comecei a me dedicar à anestesiologia, me ensinando desde o básico, me dando oportunidade de estágios em algumas universidades e sempre tirando minhas dúvidas quando necessário. Agradeço também pela orientação durante o mestrado.

Agradeço ao Tenente Coronel Herbert, Tenente Renato, Tenente Moscardini, Tenente Saqueti e todos os enfermeiros do Regimento de Polícia Montada Coronel Rabelo, da Polícia Militar do Distrito Federal, por me receberem muito bem, pela disponibilidade dos animais, do espaço físico e tempo de dedicação.

Devo agradecer também aos meus queridos amigos e companheiros da equipe SEAV – Serviço de Anestesiologia Veterinária, Ana Bárbara Rocha Silva, Guilherme Jacobina e Priscilla Moreira Ferreira por segurarem as pontas para mim no período de ausência no trabalho, assim como a todas as clínicas parceiras por entenderem e terem a paciência de esperar esta fase passar. Babu, obrigada por me aturar e me ajudar desde o início desta minha jornada, você foi muito importante nesta etapa da minha vida, vou ser eternamente grata por tudo que fez por mim! Definitivamente você é uma estrela de luz!

Quero agradecer ao meu grande amigo, ou melhor, irmão, Marcello Rodrigues da Roza por todo apoio, incentivo e ajuda desde o início da minha carreira quando recém-formada, prontamente me estendeu a mão. Daí para frente percebi que é uma pessoa especial e que eu poderia contar para o que der e vier e em qualquer hora. Agradeço a Deus por ter feito nossos caminhos se cruzarem. Conte sempre comigo, seja para o que for!

Preciso agradecer à CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

Não posso esquecer-me de agradecer aos cavalos que fizeram parte do meu projeto e aos meus cachorros Mike e Dori por todo o carinho e fidelidade que sempre demonstraram, mesmo nas horas que pouco pude dar atenção.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS	viii
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
CAPÍTULO I	01
Introdução	01
Referencial Teórico	02
1- Agonistas α_2 -adrenérgicos	02
1.1- Receptores adrenérgicos	03
1.2- Mecanismo de ação e efeitos sistêmicos dos agonistas α_2 -adrenérgicos	04
1.3- Detomidina	05
2- Anticolinérgicos	06
2.1- Receptores colinérgicos	06
2.2- Mecanismo de ação e efeitos sistêmicos dos anticolinérgicos	07
2.3- Agentes anticolinérgicos	07
3- Agonistas α_2 -adrenérgicos x glicopirrolato	08
4- Agonistas α_2 -adrenérgicos x atropina	09
5- Agonistas α_2 -adrenérgicos x escopolamina	11
6- Agonistas α_2 -adrenérgicos x anticolinérgicos	12
Referências	14
CAPÍTULO II	22
Introdução	22
Material e métodos	23
1- Animais	23
2- Preparação dos animais	24
3- Grupos experimentais	24
4- Variáveis fisiológicas mensuradas	25
5- Análise estatística	26
Resultados	27
Discussão	45
Conclusão	50
Referências	51

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1 Valores das médias e desvios padrão da frequência cardíaca (bat./min.) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).	32
TABELA 2 Valores das médias e desvios padrão do intervalo PR (seg.) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).	33
TABELA 3 Valores das médias e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).	36
TABELA 4 Valores das médias e desvios padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).	38
TABELA 5 Valores das médias e desvios padrão da pressão arterial média (mmHg) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).	40
TABELA 6 Valores das médias e desvios padrão da frequência respiratória (mov/min.) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).	44
TABELA 7 Valores das médias e desvios padrão do pH do sangue arterial em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).	46
TABELA 8 Valores das médias e desvios padrão da pressão parcial arterial de CO ₂ (mmHg) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).	48

TABELA 9 Valores das médias e desvios padrão da pressão parcial arterial de O ₂ (mmHg) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).	50
TABELA 10 Valores das médias e desvios padrão da concentração de bicarbonato (mmol/L) do sangue arterial em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).	52
TABELA 11 Valores das médias e desvios padrão da temperatura retal (°C) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).	55
TABELA 12 Valores das medianas e interquartis da motilidade (escore) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).	57

RESUMO

A detomidina é um potente agonista α_2 -adrenérgico com efeitos sedativo, relaxante muscular e analgésico, contudo, induz hipertensão transitória seguida de hipotensão, bradicardia, redução do débito cardíaco e bloqueio atrioventricular. Na tentativa de amenizar estes efeitos adversos, os anticolinérgicos têm sido associados ao protocolo anestésico, pois tratam ou impedem o aparecimento de bradicardia e bradiarritmias, entretanto, em outros estudos realizados foi observado que os anticolinérgicos podem promover taquicardia e potencializar a fase hipertensiva dos agonistas α_2 -adrenérgicos. O objetivo deste trabalho foi avaliar se a administração tardia da escopolamina, como tratamento da bradicardia induzida pela detomidina, exerce efeitos menos deletérios que sua aplicação prévia. Neste estudo, foram usados dez equinos adultos, com massa corpórea entre 350 e 500 kg, distribuídos em quatro grupos, os quais receberam, pela via intravenosa, escopolamina (0,2 mg/kg) seguida de detomidina (0,02 mg/kg), detomidina (0,02 mg/kg) seguida de escopolamina (0,2mg/kg), detomidina (0,02 mg/kg) ou escopolamina (0,2 mg/kg). As variáveis fisiológicas mensuradas foram: frequência e ritmo cardíacos, pressões arteriais sistólica, diastólica e média, frequência respiratória, parâmetros hemogasométricos arteriais (PaO_2 , PaCO_2 , pH e HCO_3), temperatura retal e motilidade intestinal. A escopolamina foi eficiente no tratamento e prevenção da bradicardia e do bloqueio atrioventricular induzidos pela detomidina, porém, a taquicardia e a hipertensão resultante da associação destes fármacos foram mais severas e prolongadas em comparação aos grupos em que os agentes não estavam associados. A associação de escopolamina e detomidina provocou um longo período de atonia ou hipomotilidade intestinal até o final da observação, enquanto que quando os fármacos foram administrados de forma isolada, foi notada hipomotilidade, contudo, com retorno aos valores basais no final do tempo de estudo.

Palavras-chave: sedação, equinos, agonistas α_2 adrenérgicos, anticolinérgicos, medicação pré-anestésica.

ABSTRACT

Hyoscine is a potent α_2 -adrenergic agonist with sedative, muscle relaxant and analgesic effects; however, it induces a transient hypertension followed by hypotension, bradycardia, decreased cardiac output, and atrioventricular block. In an attempt to mitigate these adverse effects, anticholinergics have been used to treat or prevent the onset of bradycardia and bradyarrhythmias; nevertheless, some studies showed that anticholinergics caused tachycardia and potentiated the hypertensive phase of α_2 -adrenergic agonists. The aim of this study was to evaluate whether late administration of hyoscine, as a treatment of detomidine induced bradycardia, has less deleterious effects than its previous application. In this study, ten adult horses, weighting 350 to 500 kg, were distributed in four groups that received, intravenously, hyoscine (0.2 mg/kg) followed by injection of detomidine (0.02 mg/kg), detomidine (0.02 mg/kg) followed by hyoscine (0.2 mg/kg), detomidine (0.02 mg/kg) or hyoscine (0.2 mg/kg). The physiological variables measured were: heart rate and cardiac rhythm, systolic, diastolic, and mean arterial pressures, respiratory rate, arterial blood gas parameters (PaO_2 , PaCO_2 , pH, and HCO_3), rectal temperature, and intestinal motility. Hyoscine was effective in the treatment and prevention of bradycardia and atrioventricular block induced by detomidine; however, tachycardia and hypertension resulting from combination were more severe and prolonged in comparison to groups in which the agents were not associated. The combination of hyoscine and detomidine caused a prolonged period of intestinal atony or hypomotility; conversely, when the drugs were injected separately, intestinal motility returned to baseline at the end of the study period.

Keywords: sedation, horses, α_2 adrenergic agonists, anticholinergics, premedication.

.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

Fármacos sedativos são comumente utilizados na clínica médica equina para a realização de procedimentos diagnósticos, como adjuvante da anestesia local em cirurgias ou como medicação pré-anestésica (MPA) para anestésias gerais (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2005). A MPA é utilizada antes da anestesia para preparar o animal para o sono artificial e tem o objetivo de sedar, suprimir a irritabilidade, a agressão e reações indesejáveis que podem ocorrer no momento da indução. Além disso, é capaz de reduzir a dor e o desconforto, potencializar outros anestésicos e diminuir as doses necessárias para manutenção do plano anestésico (MASSONE, 2008).

Os fármacos empregados na MPA estão classificados em fenotiazínicos, benzodiazepínicos, anticolinérgicos, opioides e agonistas α_2 -adrenérgicos, sendo a primeira e a última classes, as mais comuns na MPA de equinos (NATALINI, 2007). Os agentes agonistas α_2 -adrenérgicos (xilazina, romifidina, detomidina, medetomidina, clonidina e dexmedetomidina) possuem afinidade e atividade intrínseca em receptores α_2 -adrenérgicos, tanto no sistema nervoso central (SNC) como no periférico, sendo seus principais efeitos no SNC a sedação, hipnose, relaxamento muscular e analgesia (MUIR, 2009).

A ativação de receptores agonistas α_2 -adrenérgicos periféricos promove efeitos adversos cardiovasculares como bradicardia, redução do débito cardíaco, bloqueio atrioventricular de segundo grau e aumento inicial e transitório da pressão arterial, seguido de diminuição moderada (TALKE, 2000). Assim sendo, o pré-tratamento com anticolinérgicos é muito citado na literatura para antagonizar esses efeitos cardiovasculares indesejáveis (ALIBHAI et al., 1996; LEMKE, 2001; SINCLAIR et al., 2002; FLÔRES et al., 2008).

Dentre os anticolinérgicos de eleição para este fim, estão a atropina e a escopolamina, contudo, esses fármacos também podem exercer efeitos colaterais oriundos do bloqueio de receptores colinérgicos muscarínicos periféricos, como taquicardia e aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio (MUIR III et al., 2001). O uso prévio de anticolinérgicos também tem sido associado ao agravamento e pronunciamento da hipertensão inicial

produzida pelos agonistas α_2 -adrenérgicos, além da ocorrência de arritmias cardíacas (ALIBHAI et al., 1996; KO et al., 2001; PEROTTA, 2009). Dessa forma, é importante avaliar se a administração tardia do anticolinérgico, como tratamento da bradicardia induzida pelos agonistas α_2 -adrenérgicos, exerce efeitos menos deletérios que sua aplicação prévia.

REFERENCIAL TEÓRICO

A medicação pré-anestésica (MPA) é útil para preparar o paciente para a anestesia, pois promove sedação, analgesia e relaxamento muscular e reduz a incidência de efeitos adversos na indução anestésica, o que torna a anestesia mais agradável possível ao animal. Ainda, tem a finalidade de diminuir as secreções das vias aéreas e a salivação, suprimir reflexos autonômicos, potencializar a ação dos anestésicos, coibir o segundo estágio da anestesia, prevenir o vômito e assegurar condições mais favoráveis para o trabalho do anestesista (TAYLOR; CLARKE, 2007). Em equinos, o protocolo anestésico ideal para procedimentos de curta duração deve conter pequenas quantidades de anestésico, promover analgesia suficiente e duradoura para permitir intervenções pouco cruentas, induzir relaxamento muscular e garantir indução e recuperação anestésicas rápidas, seguras, suaves e desprovidas de excitação (KERR et al., 1996). Dessa forma, a escolha dos fármacos depende do tipo de procedimento, presença de dor pré-operatória, espécie e temperamento do animal, doenças intercorrentes, estado geral do paciente e grau de sedação requerido. Os agentes utilizados na MPA são classificados em: fenotiazínicos, benzodiazepínicos, agonistas α_2 adrenérgicos, anticolinérgicos e opioides (THURMON, 1996).

1. Agonistas α_2 -adrenérgicos

Os agonistas α_2 -adrenérgicos foram sintetizados na década de 60 e, inicialmente, foram bastante empregados como descongestionantes nasais e anti-hipertensivos na Medicina Humana (STAHLE, 2000). Após a comprovação de seus efeitos analgésico, sedativo e simpatolítico, passaram a ser mais explorados na Anestesiologia pela possibilidade de reduzir o consumo de

anestésicos e opioides (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000). São fármacos comumente usados em equinos porque possuem muitas propriedades exigidas por um sedativo ideal, como sedação, miorelaxamento e analgesia (BRYANT et al., 1991; MOENS, 2003). No entanto, podem ser observadas desvantagens como depressão cardiovascular e respiratória, hipomotilidade e outros efeitos deletérios (ENGLAND; CLARKE, 1996).

1.1 Receptores adrenérgicos

Os receptores adrenérgicos se dividem em dois grupos, α e β , conforme as suas características farmacológicas, mecanismos de transdução e estrutura proteica. Os receptores α -adrenérgicos são divididos em α_1 e α_2 e estes podem ser subdivididos em α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} e α_{2D} (SINCLAIR, 2003). O subtipo α_{2A} é responsável pela analgesia, sedação, estágio de consciência, excitação, estado de vigília, hipotensão e bradicardia. O α_{2B} regula as alterações cardiovasculares, como a ação vasoconstritora periférica, resposta hipertensiva e de bradicardia reflexa e o subtipo α_{2C} promove os efeitos ansiolíticos e de hipotermia. O subtipo α_{2D} é encontrado predominantemente em ovelhas e é homólogo ao α_{2A} (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000; LEMKE, 2001; BACCHIEGA et al., 2008; SINCLAIR, 2003). Os receptores α_2 -adrenérgicos são encontrados no sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico e em tecidos não neurais como plaquetas, fígado, pâncreas, tecido adiposo, rins e olhos (SCHEININ; PIHLAVISTO, 2000; KAMIBAYASHI et al., 2000; SINCLAIR, 2003).

Os receptores localizados no *locus coeruleus*, o maior núcleo noradrenérgico do SNC, estão situados na porção lateral superior do tronco encefálico e são responsáveis pelo efeito sedativo dos agonistas α_2 -adrenérgicos (SCHEININ, 1992). Receptores do subtipo α_{2A} são também encontrados no corno dorsal da medula espinhal (substância gelatinosa), enquanto que os receptores α_{2B} estão situados no tálamo. Subtipos α_{2A} e α_{2C} podem estar presente em neurônios sensitivos primários e os α_{2D} , no tronco cerebral de ovelhas (NEWMAN-TANCREDI, 1998; SINCLAIR, 2003). Todos os agonistas de α_2 -adrenérgicos atuam em receptores α_1 e α_2 , porém, apresentam seletividades distintas para cada receptor. A relação de seletividade para

receptores α_2/α_1 é de 160:1 para a xilazina, 260:1 para a detomidina e 1620:1 para medetomidina e dexmedetomidina, sendo que, quanto maior a seletividade para receptores α_2 , maior a potência do fármaco, principalmente sobre os receptores centrais (FABER et al., 1998).

1.2. Mecanismo de ação e efeitos sistêmicos dos agonistas α_2 -adrenérgicos

Receptores adrenérgicos são acoplados a uma proteína G intermediária na face citoplasmática da membrana celular, sendo que cada grupo se acopla a uma classe diferente de proteína G. Os receptores α_2 ativados interagem com proteínas G_i (inibitórias) e inibem a adenilciclase, o que reduz as concentrações intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) e atenua a ativação das proteínas alvo-reguladoras por impedir sua fosforilação (RAEKALLIO, 1992). Os receptores α_2 pós-sinápticos do SNC ativam os canais de K^+ e promovem o efluxo deste íon, o que resulta na hiperpolarização da célula neural e bloqueio da propagação do estímulo nervoso. Quando pré-sinápticos, interferem na entrada de cálcio no terminal nervoso, levando à inibição da exocitose de neurotransmissores, como a noradrenalina, e reduzem a despolarização da célula neural propiciando sedação, analgesia e relaxamento muscular (HAYASHI; MAZE, 1993; SCHEININ; PIHLAVISTO, 2000).

Os efeitos depressores sobre o sistema cardiovascular incluem redução do débito cardíaco e hipertensão inicial, devido à vasoconstrição provocada pela estimulação dos receptores α -adrenérgicos da musculatura lisa vascular (TALKE, 2000; BACCHIEGA et al., 2008). A hipertensão aumenta o tônus vagal que, associado à diminuição de atividade simpática no SNC, resulta em hipotensão, bradicardia sinusal e bloqueio atrioventricular de segundo grau (SINGH et al., 1997; YAMASHITA et al., 2000).

Os agonistas α_2 -adrenérgicos diminuem a complacência muscular e o relaxamento dos músculos das vias aéreas, predispondo à obstrução destas vias e estridor respiratório (MUIR, 2009). Nyman e colaboradores (2009) relataram depressão respiratória dose dependente após administração intravenosa de agonistas α_2 -adrenérgicos em equinos e concluíram que a depressão do SNC e o aumento das resistências vasculares sistêmica e

pulmonar são as principais causas dos efeitos prejudiciais sobre a função respiratória e da alteração da eficiência da troca gasosa. Contudo, outros autores afirmaram que os agonistas α_2 -adrenérgicos não deprimem significativamente a frequência respiratória e a ventilação espontânea (MANTZ, 2000; HATSCHBACH et al., 2006).

Segundo Elfenbein et al. (2009), o uso da detomidina em equinos está associado à redução da motilidade duodenal por cerca de 50 minutos. Esta depressão pode ser explicada pela inibição da liberação de acetilcolina no plexo mioentérico e redução da atividade propulsiva e dos tempos de esvaziamento do trato gastrointestinal (MUIR, 2009). Freeman e England (2001) avaliaram por ultrassonografia transretal o efeito da romifidina (80 e 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$) na motilidade intestinal de equinos e observaram que este fármaco diminuiu significativamente as contrações intestinais por até 120 minutos após a maior dose.

1.3. Detomidina

O cloridrato de detomidina é um fármaco comumente usado em equinos, sendo que sua fórmula química é o 4(5)-2,3-dimetilbenzil cloridrato de imidazole e sua fórmula estrutural está ilustrada na figura 1.

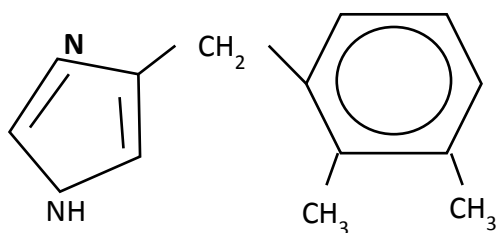


Figura 1. Estrutura química do cloridrato de detomidina. Adaptado de MASSONE (2008).

O efeito sedativo é uma das características mais marcantes promovidas pela detomidina, sendo este dose-dependente e causado pelo decréscimo da concentração de noradrenalina resultante da ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos localizados no *locus coeruleus* (CULLUEN, 1996; CORMACK et al., 2005). As respostas comportamentais do uso deste sedativo em equinos são abaixamento da cabeça, ptose de lábios e pálpebras e indiferença a ruídos (NATALINI et al., 2008).

A ativação dos receptores supramedular e medular, incluindo os receptores α_2 pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas e os neurônios colinérgicos, assim como a liberação de óxido nítrico e encefalinas, explicam o seu efeito analgésico (CULLUEN, 1996). Rohrback e colaboradores (2009) compararam a ação analgésica da detomidina, xilazina e romifidina e concluíram que a primeira exerce maior efeito analgésico em virtude da sua maior seletividade pelos receptores α_2 -adrenérgicos em relação às últimas.

2. Anticolinérgicos

Em decorrência dos efeitos dos agonistas α_2 -adrenérgicos sobre a função cardiovascular, especialmente no que concerne à intensa bradicardia, a qual muitas vezes está associada a arritmias, a literatura tem revelado vários estudos sobre a prevenção desses efeitos. Assim, o pré-tratamento com anticolinérgicos foi sugerido e avaliado quando a sedação com agonistas α_2 -adrenérgicos foi requerida em diversas espécies (KOKKONEN et al., 1987; JONES, 1993; ALIBHAIL et al., 1996; MARQUES et al., 1998; LEMKE, 2001; SINCLAIR et al., 2002; HATSCHBACH et al., 2005; CANOLA et al., 2007; PEROTTA, 2009).

2.1. Receptores colinérgicos

Os receptores colinérgicos interagem com a acetilcolina (Ach) e outros ésteres da colina. Estes receptores estão localizados em macromoléculas encontradas nas membranas pré e pós-sinápticas, e são classificados, segundo Dale (1914), em muscarínicos e nicotínicos. Os receptores muscarínicos são aqueles que a muscarina, alcaloide derivado do cogumelo *Amanita muscaria*, e a Ach, principal neurotransmissor do sistema nervoso parassimpático, possuem afinidade. Existem cinco subclasses de receptores muscarínicos, denominadas M_1 , M_2 , M_3 , M_4 e M_5 , porém, as mais importantes são as três primeiras. Esses receptores muscarínicos estão localizados em neurônios e também em células gástricas parietais (M_1), células cardíacas e músculo liso (M_2) e nas glândulas exócrinas e músculo liso (M_3) (PIRES; POSSO et al., 2006).

2.2. Mecanismo de ação e efeitos sistêmicos dos anticolinérgicos

Quando os receptores colinérgicos são ativados, ocorre a redução da frequência e força de contração cardíacas, dilatação de vasos sanguíneos periféricos e constrição das vias respiratórias. No SNC, esses receptores controlam as funções extrapiramidais, vestibulares e cognitivas (memória, aprendizado e atenção), respostas emocionais e modulação do estresse, sono e vigília (VENTURA et al., 2010).

Os anticolinérgicos bloqueiam, de forma competitiva, a ação da Ach nos receptores muscarínicos. Assim, o antagonismo desses receptores no nodo sinoatrial causa taquicardia, encurtamento do intervalo P-R no eletrocardiograma e supressão do bloqueio atrioventricular causado por atividade vagal exacerbada. Os anticolinérgicos relaxam o músculo liso brônquico reduzindo a resistência das vias aéreas e aumentando o espaço morto anatômico, inibem a secreção dos tratos respiratório e digestório, diminuem a motilidade intestinal, prolongam o tempo de esvaziamento gástrico, causam midríase e reduzem o tônus do ureter e da bexiga, o que pode levar à retenção urinária (MORGAN JR.; MIKHAIL, 1996).

2.3. Agentes anticolinérgicos

Dentre os agentes anticolinérgicos, também chamados parassimpatoriolíticos, encontram-se a atropina, a escopolamina (ou hioscina) e o glicopirrolato. A atropina é empregada de forma restrita em equinos, pois aumenta o risco de estase gastrointestinal com desconforto intestinal, timpanismo e em alguns casos, cólica (BORER; CLARKE, 2006). O glicopirrolato é indicado no tratamento de bradicardia intraoperatória em outras espécies, porém, pode causar na mesma intensidade que a atropina, hipomotilidade prolongada e cólica em equinos (SINGH et al., 1997).

A escopolamina (N-butilbrometo de hioscina) é um composto quaternário derivado dos alcaloides da Beladona, cuja fórmula molecular é $C_{17}H_{22}BrNO_4$. Sua estrutura química está representada na figura 2. Possui pouca penetração na barreira hematoencefálica, tem ações central e periférica e é comumente

utilizada como antiespasmódico por promover efeito menos intenso sobre o trato gastrointestinal em relação à atropina (VALADÃO et al., 2000). Adicionalmente, Sanchez et al. (2008) relataram que a escopolamina, na dose 0,3 mg/kg pela via intravenosa, aumentou a frequência cardíaca e reduziu a motilidade intestinal de cavalos por período menos prolongado que a acepromazina e o butorfanol. Em virtude desta propriedade, já foi utilizada para prevenir a bradicardia e os bloqueios atrioventriculares de segundo grau gerados pela romifidina e detomidina em equinos (MARQUES et al., 1998; VALADÃO et al., 2000; TEIXEIRA NETO, 2004; PIMENTA, 2011).

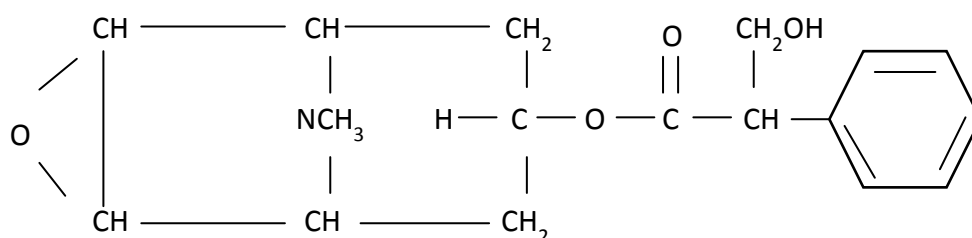


Figura 2. Estrutura química da escopolamina. Adaptado de MORGAN JR. e MIKHAIL (1996).

3. Agonistas α_2 -adrenérgicos x glicopirrolato

Em trabalho realizado por Dunkle e colaboradores (1986), foi avaliado o eletrocardiograma de gatos sedados com xilazina e pré-medicados ou não com glicopirrolato (0,011 mg/kg). Concluiu-se que os índices eletrocardiográficos do desempenho cardíaco revelaram redução da função ventricular esquerda e da frequência cardíaca após a xilazina em doses baixa (0,55 mg/kg) ou alta (2,2 mg/kg). Ainda, a pré-medicação com glicopirrolato minimizou a bradicardia, mas aumentou o efeito prejudicial da xilazina.

O protocolo com xilazina (1,0 mg/kg) associada previamente ou não ao glicopirrolato (2,5 μ g/kg) foi avaliado por Singh e colaboradores (1997) em cavalos, e foi observado que a administração prévia deste anticolinérgico resultou em ausência da bradicardia e dos bloqueios atrioventriculares causados pela xilazina. Entretanto, a associação provocou hipertensão arterial mais acentuada, aumento do índice cardíaco e consumo de oxigênio em relação ao grupo que recebeu apenas xilazina.

Lemke (2001) administrou glicopirrolato (10 µg/kg) ou solução salina na pré-medicação de cães sedados com romifidina (20 µg/kg e 40 µg/kg). O agonista α_2 -adrenérgico induziu bradicardia nas duas doses, a qual foi prevenida pela injeção prévia do glicopirrolato, apesar do aumento da pressão arterial ter sido mais evidente.

Sinclair e colaboradores (2002) estudaram, pela via intramuscular, duas doses (40 µg/kg ou 120 µg/kg) de romifidina em cães pré-medicados ou não com glicopirrolato (0,01 mg/kg), além da administração simultânea de glicopirrolato e romifidina (120 µg/kg). Os autores concluíram que a romifidina produziu efeitos compatíveis aos agonistas α_2 -adrenérgicos e que o glicopirrolato suprimiu a diminuição da frequência cardíaca e os bloqueios atrioventriculares, porém, a taquicardia inicial e o aumento da pressão arterial foram mais severos. Assim, os autores desaconselharam o uso simultâneo de romifidina com glicopirrolato, em virtude dessa associação aumentar a ocorrência de arritmias, principalmente em pacientes com comprometimento cardiovascular.

No estudo de Teixeira Neto et al. (2004), foram avaliados os efeitos da xilazina (1,1mg/kg, IV), cetamina (2,2 mg/kg, IV) e halotano, associados à infusão contínua de xilazina (1,0 mg/kg/h, IV). Com o animal anestesiado, foi realizada a avaliação das variáveis fisiológicas e, em seguida, foi aplicado glicopirrolato (2,5 µg/kg) ou solução salina (10 mL). Os autores concluíram que os efeitos positivos cronotrópicos do glicopirrolato resultaram em melhora da função hemodinâmica em cavalos anestesiados com halotano e xilazina, no entanto, o prolongamento da estase intestinal pode limitar seu uso durante a anestesia.

4. Agonistas α_2 -adrenérgicos x atropina

Hsu e colaboradores (1985), ao tentarem antagonizar os efeitos deletérios da xilazina (1,0 mg/kg) com atropina (0,045 mg/kg), 4-aminopyridina (0,5 mg/kg), doxapram (5,5 mg/kg) ou ioimbina (0,1 mg/kg), concluíram que a atropina não foi eficiente, pois além de potencializar a hipertensão inicial da xilazina, foram necessárias doses suplementares para que o objetivo fosse alcançado.

Os efeitos cardiovasculares foram avaliados após aplicação de atropina (0,1 mg/kg) ou metilatropina (0,05 mg/kg) em cabras pré-medicadas com xilazina (2,4 a 80,0 µg/kg) (KOKKONEN et al., 1987). Concluiu-se que ambos os fármacos reverteram a bradicardia causada pela xilazina, aumentando a frequência cardíaca e a pressão arterial. No entanto, o período de taquicardia provocado pela metilatropina foi o dobro do induzido pela atropina.

Gasthuys e colaboradores (1990) testaram duas doses de atropina (dose baixa = 0,005 mg/kg e dose alta = 0,01mg/kg), antes e depois da romifidina em equinos. Os autores concluíram que a dose baixa do anticolinérgico, quando aplicado cinco minutos antes da romifidina, neutralizou a bradicardia e corrigiu o ritmo cardíaco. Por outro lado, a dose mais elevada de atropina anteriormente à sedação impediu a bradicardia e as arritmias cardíacas, mas induziu taquicardia. Além disso, as duas doses de atropina, aplicadas cinco minutos após a romifidina, reverteram a bradicardia e suprimiram as arritmias cardíacas.

Jones, em 1993, afirmou que a administração de detomidina (0,02 mg/kg) sem o uso prévio de atropina (0,02 mg/kg) foi satisfatória para artrocentese em cavalos. No entanto, embora a aplicação da atropina tenha prevenido os efeitos indesejáveis da detomidina, foram observados aumentos significativos da frequência cardíaca, da pressão arterial e do tempo da hipomotilidade intestinal.

Após avaliar o efeito da combinação de medetomidina (40 µg/kg) e atropina (30 µg/kg) na função cardiopulmonar de cães, Alibhail e colaboradores (1996) não acharam vantajoso o uso da atropina simultaneamente ou anteriormente à medetomidina, em razão da hipertensão severa e da taquicardia resultantes nos dois protocolos.

Magoon et al. (1998) anestesiaram cães com aplicação consecutiva intravenosa de xilazina (1,1 mg/kg) e cetamina (11 mg/kg), com ou sem atropina (0,04mg/kg). A administração de xilazina e cetamina aumentou a PaCO₂, reduziu a PaO₂ e o pH por 20 minutos e provocou taquicardia seguida de bradicardia. Além disso, a resistência periférica foi elevada, o que diminuiu o débito e o índice cardíacos. Quando a atropina foi adicionada a este protocolo, potencializou os efeitos da xilazina-cetamina sobre a PaCO₂ e a PaO₂ e resultou em taquicardia e hipertensão arterial.

Ko et al. (2001) determinaram, em cães, os efeitos da administração preventiva de atropina (0,04 mg/kg) sobre a incidência da bradicardia induzida pela medetomidina (10, 20 ou 40 µg/kg) e constataram que a bradicardia foi controlada por aproximadamente 50 minutos após a administração do sedativo, mas a associação induziu hipertensão.

Hatschbach et al. (2005) sedaram cães com dexmedetomidina (3 µg/kg) em infusão contínua após pré-tratamento ou não com atropina (0,04 mg/kg) pela via subcutânea. Os autores concluíram que o anticolinérgico impediu a bradicardia do agonista α_2 -adrenérgico e não apresentou alterações fisiológicas dignas de nota. Assim como em 2006, Hatschbach e colaboradores também afirmaram que a associação atropina-benzodiazepínicos-dexmedetomidina-cetamina foi eficiente na contenção farmacológica de cães sem restrições relacionados ao desempenho cardíaco.

Flôres e colaboradores (2008) obtiveram a prevenção da bradicardia mediada por agonista α_2 -adrenérgico por meio da administração prévia de atropina (0,04 mg/kg) em cães sedados com clorpromazina (0,5 mg/kg) ou dexmedetomidina (3 µg/kg). Entretanto, a atropina aumentou a pressão arterial e não preveniu a redução do débito cardíaco induzida pela clorpromazina ou pela dexmedetomidina.

5. Agonistas α_2 -adrenérgicos x escopolamina

Marques et al. (1998) sedaram cavalos com romifidina (0,08 mg/kg) , pré-medicados ou não com escopolamina (0,14 mg/kg), e aconselharam cautela no uso deste anticolinérgico, porque apesar deste prevenir a bradicardia e os bloqueios atrioventriculares resultantes da ação da romifidina, elevou a intensidade e a duração da hipertensão inicial, além de ter causado taquicardia e aumento do consumo de oxigênio.

Em 2000, Valadão et al. afirmaram que se deve levar em consideração a hipertensão e a taquicardia quando do emprego da escopolamina (0,14mg/kg) como pré-medicação em equinos que receberão a detomidina (0,02 mg/kg). A escopolamina (0,14 mg/kg), quando administrada antes da romifidina (0,08 mg/kg), impediu a ocorrência de bradicardia e de bloqueio atrioventricular de

segundo grau e, ainda, promoveu aumento significativo da frequência cardíaca, débito cardíaco e pressão arterial (CANOLA, 2007).

A administração intravenosa ou intramuscular de escopolamina (0,14 mg/kg) antes da medetomidina (7,5 µg/kg) foi testada por Perotta, em 2009, o qual concluiu que este anticolinérgico controlou a bradicardia, a hipotensão e as arritmias induzidas pela medetomidina. Todavia, a escopolamina diminuiu o tempo de sedação, reduziu o trânsito intestinal e aumentou a frequência de micção. A taquicardia, hipertensão inicial e aumento do índice cardíaco proporcionados pela escopolamina foram menores quando aplicada pela via intramuscular. A frequência de defecação foi significativamente menor nos animais que receberam escopolamina, apontando redução de motilidade intestinal. Adicionalmente, a associação de escopolamina (0,3 mg/kg) à xilazina (0,25 mg/kg) induziu maior aumento da pressão arterial do que a escopolamina utilizada isoladamente, na mesma espécie (MORTON et al., 2011).

6. Agonistas de α_2 -adrenérgicos x anticolinérgicos

Vaiano e Palmu (1989) avaliaram a aplicação prévia de glicopirrolato (10 µg/kg) ou atropina (30 µg/kg) em cães sedados com medetomidina (50 µg/kg) e constataram elevação inicial da pressão arterial, hipotensão, diminuição da frequência cardíaca e bloqueio atrioventricular promovidos pela medetomidina. A atropina e o glicopirrolato preveniram a bradicardia do agonista α_2 -adrenérgico, contudo, induziram taquicardia e hipertensão de maneira similar.

Short (1991) comparou o uso de atropina (0,02 mg/kg) ou glicopirrolato (10 µg/kg) antes, depois ou simultaneamente à medetomidina (30 ou 60 µg/kg) em cães e concluiu que ambas pré-medicações impediram a bradicardia causada pela medetomidina. Segundo o mesmo autor, a administração dos agentes anticolinérgicos depois ou simultaneamente à medetomidina resultou em bradicardia inicial (induzida pela medetomidina) seguida de taquicardia e arritmias ventriculares (CVP e taquicardia sinusal). Diante desses dados, o autor sugeriu evitar a utilização de anticolinérgicos pela via intravenosa com o objetivo de corrigir a bradicardia associada à sedação por medetomidina.

Lemke e colaboradores (1993) observaram, em estudo em que se administrou atropina (0,1 mg/kg) ou glicopirrolato (0,025 mg/kg) previamente à xilazina (0,5 mg/kg), em cães anestesiados com isofluorano (1,8%), que os dois anticolinérgicos proporcionaram ações hemodinâmicas semelhantes durante a fase hipertensiva da xilazina; ambos os fármacos promoveram elevação da frequência cardíaca e do risco de hipóxia do miocárdio.

Pimenta, em 2011, realizou ensaio comparativo entre atropina (0,02 mg/kg) e escopolamina (0,2 mg/kg), no tratamento da bradicardia induzida pela detomidina (20 µg/kg) em cavalos. Esse autor observou que tanto a atropina como a escopolamina foram eficientes na reversão da bradicardia, porém, a elevação da pressão arterial induzida pelo agonista α_2 -adrenérgico foi mais intensa e duradoura com os anticolinérgicos. A atropina prolongou e intensificou os efeitos inibitórios da motilidade intestinal causados pela detomidina, enquanto que a escopolamina não produziu efeito sinérgico ou aditivo de depressão sobre este parâmetro. Assim, deduziu-se que a escopolamina é um agente cronotrópico positivo menos potente e de menor duração de ação e, ainda, exerce menor efeito sobre a motilidade intestinal que a atropina.

Diante dessas informações, conclui-se que o uso de anticolinérgicos associados aos agonistas α_2 -adrenérgicos ainda é controverso, pois alguns autores indicam a sua administração prévia como profilaxia dos efeitos deletérios dos agonistas α_2 -adrenérgicos, enquanto outros indicam a administração tardia como forma de tratamento das ações não desejadas desses sedativos.

REFERÊNCIAS

ALIBHAI, H. I. K.; CLARKE, K. W.; THOMPSON, J et al. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. **Veterinary Record**, v. 138, p. 11-13, 1996.

BACCHIEGA, T. S.; SIMAS, R. C.; PINTO, E. A. T. Dexmedetomidina, um novo medicamento na anestesiologia veterinária. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v.6, n. 10, 2008. Disponível em: <<http://www.revista.inf.br/veterinaria10/revisao/edic-vi-n10-RL28.pdf>> Acesso em: 02 Jun. 2012.

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; FREEMAN, S. L.; BOWEN, I. M. et al. Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i.v. dexmedetomidine in ponies. **Equine Veterinary Journal**, v. 37, n. 1, p. 60-64, 2005.

BORER, K. E.; CLARKE, K. W. The effect of hyoscine on dobutamine requirement in spontaneously breathing horses anaesthetized with halothane. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 149-157, 2006.

BRYANT, C. E.; ENGLAND, G. C.; CLARKE, K. W. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. **Veterinary Record**, v. 129, n. 19, p. 421-423, 1991.

CANOLA, J. C.; VALADÃO, C. A. A.; PORTUGAL, E. S. et al. Avaliação ecocardiográfica de equinos pré-medicados com n-butilbrometo de hioscina e sedados com romifidina. **Ciência Animal Brasileira**, v. 8, n. 4, p. 833-839, 2007.

CORMACK, J. R.; ORME, R. M.; COSTELLO, T. G. The role of α_2 -agonists in neurosurgery. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 12, n. 4, p. 375-378, 2005.

CULLEN, L. K. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. **British Veterinary Journal**, v. 152, p. 519-535, 1996.

DALE, H. H. The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 6, p. 147-190, 1914.

DUNKLE, N.; MOISE, S.; SACARLETT-KRANZ, J. et al. Cardiac performance in cats after administration of xylazine or xylazine and glycopyrrolate: echocardiographic evaluations. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, n. 10, p. 2212-2216, 1986.

ELFENBEIN, J. R.; SANCHEZ, C.; ROBERTSON S. A. et al. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p. 162-172, 2009.

ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W. Alpha 2 adrenoreceptor agonists in the horse - a review. **British Veterinary Journal**, v. 152, p. 641-657, 1996.

FABER, E.S.L.; CHAMBERS, P.; EVANS, R.H. Depression of NMDA receptor-mediated synaptic transmission by four alpha 2 adrenoceptor agonists on the in vitro rat spinal cord preparation. **British Journal of Pharmacology**, v. 124, p. 507-512, 1998.

FLÔRES, F. N.; MORAES, A. N.; OLESKOVICZ, N. et al. Sulfato de atropina nos parâmetros hemodinâmicos e hemogasométricos de cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano. **Ciência Rural**, v.38, n.4, p.1024-1029, 2008.

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

GASTHUYS, F.; PARMENTIER, D.; GOOSSENS, L. et al. A preliminary study on the effects of atropine sulphate on bradycardia and heart blocks during romifidine sedation in the horse. **Veterinary Research Communications**. v. 14, n. 6, p.489-502, 1990.

HATSCHBACH, E.; MASSONE, F.; BECHARA, J. N. et al. Avaliação paramétrica do cloridrato de dexmedetomidina em cães pré-tratados ou não pela atropina e tratados ou não pela quetamina. **Ars Veterinaria**, v. 21, n. 1, p. 22-29, 2005.

HATSCHBACH, E.; MASSONE, F.; SANTOS, G. J. G. et al. Parametria da associação do midazolam ou diazepam em cães pré-tratados pela atropina e tratados pela dexmedetomidina e quetamina. **Ciência Rural**, v. 36, n. 2, p. 536-543, 2006.

HSU, W. H.; XING LU, Z.; HEMBROUGH, F. B. Effect of xylazine on heart and arterial blood pressure in conscious dogs, as influenced by atropine, 4-aminopyridine, doxapram and yohimbine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 186, n. 2, p.153-156, 1985.

HAYASHI, Y.; MAZE, M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 71, p. 108-118, 1993.

JONES, D. Effects of detomidine with or without atropine used for arthrocentesis in horses. **Canadian Veterinary Journal**, v. 34, p. 296-300, 1993.

KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. Clinical uses of alpha 2 adrenergic agonists. **Anesthesiology**, v. 93, p. 1345–1349, 2000.

KERR, C. L.; MCDONELL, W. N.; YOUNG, S. S. A comparison of romifidine and xylazine when used with diazepam/ketamine for short duration anesthesia in the horse. **Canadian Veterinary Journal**, v. 37, p. 601-609, 1996.

KO, J.C.H.; FOX, S. M.; MANDSAGER, R. E. Effect of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 218, n. 1, p. 52-58, 2001.

KOKKONEN, U.; ERIKSSON, L. Cardiovascular and allied actions of xylazine and atropine in the unanaesthetized goat. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 10, p. 11-16, 1987.

LEMKE, K. A. Electrocardiographic and cardiopulmonary effects of intramuscular administration of glycopyrrolate and romifidine in conscious beagle dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 28, p. 75-86, 2001.

LEMKE, K. A.; TRANQUILLI, W. J., THURMON, J. C. et al. Hemodynamic effects of atropine and glycopyrrolate in isoflurane-xylazine-anesthetized dogs. **Veterinary Surgery**, v. 22, n. 2, p.163-169, 1993.

MAGOON, K. E.; HSU, W. H.; HEMBROUGH, F. B. The influence of atropine on the cardiopulmonary effects of a xylazine-ketamine combination in dogs. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie**, v. 293, p. 143-153, 1998.

MANTZ, J. Alpha 2 adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning. **Baillière's Clinical Anaesthesiology**, v. 14, n. 2, p. 433-448, 2000.

MARQUES, J. A.; TEIXEIRA NETO, F. J.; CAMPEELL, R. C. et al. Effects of hyoscine-N-butylbromide given before romifidine in horses. **Veterinary Record**, v.142, p. 166-168, 1998.

MASSONE, F. Miorrelaxantes. In:_____ **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 94-103.

MOENS, Y.; LANZ, F. A.; DOHERRY, M. G. et al. Comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.30, p. 183-190, 2003.

MORGAN JR, G. E.; MIKHAIL, M. S. Anticholinergic drugs. In: _____ **Clinical Anesthesiology**. 2.ed. Stamford: Appleton & Lang, 1996. p. 172-175.

MORTON, A. J.; VARNEY, C. R.; EKIRI, A. B. et al. Cardiovascular effects of N-butylscopolammonium bromide and xylazine in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 43, p. 117-122, 2011.

MUIR III, W. W. Fármacos usados na medicação pré-anestésica. In: MUIR III, W. W.; HUBBELL, J. A. E.; SKARDA, R. T. et al. **Manual de Anestesia Veterinária**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. p. 31-44.

MUIR, W. W. Anxiolytics, nonopioid sedative-analgesics, and opioid analgesics. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy**. 2.ed. St. Louis: Elsevier, 2009. p. 185-209.

NATALINI, C. C. Medicação pré-anestésica. In: _____ **Teoria e técnicas em Anestesiologia Veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 43-66.

NATALINI, C. C.; POLYDORO, A. S.; CAVALCANTI, R. L. et al. Effects of a convertible to-and-fro and circle anesthetic system on cardiopulmonary variables in isoflurane anesthetized horses. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 36, n. 3, p. 229-233, 2008.

NEWMAN-TANCREDI, A.; NICOLAS, J. P.; AUDINOT, V. et al. Actions of α_2 adrenoceptor ligands at α_{2A} and 5-HT_{1A} receptors: the antagonist, atipamezole, and the agonist, dexmedetomidine, are highly selective for α_{2A} adrenoceptors. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 358, p. 197-206, 1998.

NYMAN, G.; MARNTEL, S.; EDNER, A. et al. Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. **Acta Veterinary Scandinavia**, v. 51, n. 22, p. 1-9, 2009.

PEROTTA, J. H. **Efeitos clínicos e comportamentais da injeção de medetomidina em equinos pré-medicados com hioscina**. Jaboticabal – SP: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, 2009, 86p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária).

PIMENTA, E. L. M.; TEIXEIRA NETO, F. J.; SÁ, P. A. et al. Comparative study between atropine and hyoscine-N-butylbromide for reversal of detomidine induced bradycardia in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 43, p. 332-340, 2011.

PIRES, O. C.; POSSO, I. P. Colinérgicos e anticolinérgicos. In: CANGIANE, L. M.; POSSO, I. P.; POTÉRIO, G. M. B. et al. **Tratado de Anestesiologia SAESP**. 6.ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 343-348.

RAEKALLIO, M.; LEINO, A.; VAINIO, O. et al. Sympatho-adrenal activity and the clinical sedative effect of detomidine in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 24, p. 66-68, 1992.

ROHRBACH, H.; KORPIVAARA, T.; SCHATZMANN, U. et al. Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, p.384-395, 2009.

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

SCHEININ, M. The locus coeruleus: Site of hypnotic actions of alpha 2-adrenoreceptor agonist? **Anesthesiology**, v. 76, p. 873-875, 1992.

SCHEININ, M.; PIHLAVISTO, M. Molecular pharmacology of alpha2-adrenoreceptor agonists. **Baillière's Clinical Anaesthesiology**, v. 14, n. 2, p. 957-960, 2000.

SHORT, C. E. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine. **Veterinary Record**, v. 129, p. 310-313, 1991.

SINCLAIR, M. D. A review of the physiological effects of 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, p. 885-897, 2003.

SINCLAIR, M. D.; MCDONELL, W. N.; O'GRADY, M. et al. The cardiopulmonary effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 29, p. 1-13, 2002.

SINGH, S.; YOUNG, S. S.; McDONELL, W. N. et al. Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 61, p. 99-107, 1997.

STAHLE, H. A. A historical perspective: development of clonidine. **Baillière's Clinical Anaesthesiology**, v. 14, p. 237-246. 2000.

TALKE, P. Pharmacodynamics of alpha 2-adrenoreceptor agonists. **Baillière's Clinical Anaesthesiology**, v. 14, n. 2, p. 271-283, 2000.

TAYLOR, P. M., CLARKE, K. W. Sedação e medicação pré-anestésica. In: _____ **Handbook of equine anaesthesia**. 2.ed. New York: Elsevier, 2007. p. 17-32.

TEIXEIRA NETO, F. J.; MCDONELL, W. N.; BLACK, W. D. et al. Effects of glycopyrrolate on cardiorespiratory function in horses anesthetized with halothane and xylazine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, p. 456-463, 2004.

THURMON, J.C. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: THURMON, J.C., TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia**. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p.183-209.

VAINIO, O.; PAMU, L. Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 30, p. 401-408, 1989.

VALADÃO, C. A. A.; TEIXEIRA NETO, F. J.; MARQUES, J. A. Evaluation of the effect of hyoscine-N-butyl bromide on the cardiovascular actions of detomidine in the horse. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science [online]**, v. 37, n. 5, 2000. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-95962000000500011> > Acesso em: 02 Jul. 2012.

VENTURA, A. L. M.; ABREU, P. A.; FREITA, R. C. C. et al. Sistema colinérgico: revisando receptores, regulação e a relações com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 37, n. 2, p. 66-72, 2010.

YAMASHITA, K.; TSUBAKISHITA, S.; FUTAOKA, S. et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 62, n. 10, p. 1025-1032, 2000.

CAPÍTULO II

ADMINISTRAÇÃO PRÉVIA OU TARDIA DE ESCOPOLAMINA EM EQUINOS SEDADOS COM DETOMIDINA

INTRODUÇÃO

Sedação é a administração de medicamentos capazes de diminuir a atividade cerebral, controlar a agitação motora e em alguns casos, reduzir a dor. Fármacos que promovem a sedação são comumente usados na espécie equina, tanto para realizar procedimentos de diagnóstico, como para pequenas intervenções cirúrgicas, ou como pré-medicação para anestesia geral. Dentre os mais utilizados nessa espécie estão os agonistas α_2 -adrenérgicos (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2005).

A detomidina é um potente agonista α_2 -adrenérgico utilizado para sedação e analgesia em equinos. Por ser altamente lipofílica, ela é rapidamente absorvida, possui elevada afinidade para o SNC e é considerada cinquenta vezes mais potente que a xilazina (GRIMSRUD et al., 2009). Os efeitos dos agonistas α_2 -adrenérgicos incluem bradipneia, abaixamento da cabeça, ptose das pálpebras superiores e do lábio inferior, ataxia, exposição do pênis, relaxamento muscular e analgesia (MENDES et al., 2008). Outros efeitos observados são diminuição acentuada da frequência cardíaca, bloqueio atrioventricular, hipertensão inicial seguida de hipotensão, redução do débito cardíaco e hipomotilidade intestinal (GÓMEZ-VILLAMANDOS et al., 2005).

Na tentativa de amenizar os efeitos cardiovasculares dos agonistas α_2 -adrenérgicos, os anticolinérgicos têm sido usados porque são capazes de aumentar a frequência cardíaca e tratam ou impedem o aparecimento das bradiarritmias (BORER; CLARKE, 2006). No entanto, possuem efeitos colaterais como taquicardia sinusal, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio e redução da motilidade intestinal (MUIR III et al., 2001). A pré-medicação conjunta de anticolinérgicos e agonistas α_2 -adrenérgicos pode aumentar significativamente a hipertensão inicial e os distúrbios da função gastrointestinal, sendo que a escopolamina parece ser a que menos tem

influência quando comparada à atropina e ao glicopirrolato (BORER; CLARKE, 2006). Em razão destes efeitos adversos, alguns autores como Lemke (2001), Ko et al. (2001), Sinclair et al. (2002), Pimenta (2011), entre outros, desaconselharam o uso prévio de anticolinérgicos em animais sedados com agonistas α_2 -adrenérgicos. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar se a administração tardia da escopolamina, como tratamento da bradicardia induzida pela detomidina, exerce efeitos menos deletérios que sua aplicação prévia, utilizada para a prevenção dos efeitos cardiovasculares provocados por esse agonista α_2 -adrenérgico.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso Animal do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, sob protocolo nº 99002/2011.

1. Animais

Foram utilizados dez equinos sem raça definida, machos e fêmeas, adultos com idade variável, com massa corpórea de 350 a 500 kg (425 ± 106 kg), hígdos (comprovado por exames físicos, hemograma completo, bioquímica sérica e perfil parasitológico), com temperamento dócil e passivo de contenção física, e de propriedade do Hospital Escola de Grandes Animais da Granja do Torto UnB/SEAPA e do Regimento de Polícia Montada do Distrito Federal.

Jejum hídrico de duas horas e alimentar de 12 horas foi instituído para todos os equinos avaliados. Ainda, o intervalo mínimo de sete dias entre os tratamentos foi adotado em todos os animais, quando estes foram submetidos a outro grupo experimental.

2. Preparação dos animais

No dia do experimento, após a contensão dos animais em bretes, foi realizada tricotomia na região esquerda do pescoço e colocação de cateter vascular 18G¹ na veia jugular para a injeção dos fármacos. A face lateral do crânio na região da artéria facial transversa também foi tricotomizada para infiltração de 0,5mL de lidocaína 2% sem vasoconstritor² no tecido subcutâneo ao redor da artéria facial transversa, para cateterização desta (figura 3) e posterior colheita de amostras sanguíneas e aferição da pressão arterial. Por fim, os locais onde os eletrodos do eletrocardiógrafo seriam posicionados foram devidamente preparados.

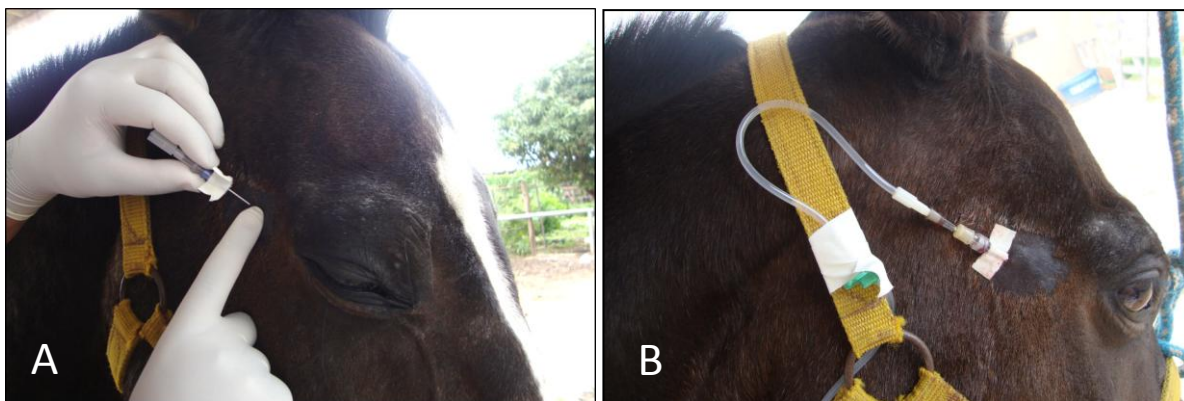


Figura 3: A – Cateterização da artéria facial transversa direita de equino. B – Cateter fixado à pele e acoplado a adaptador PRN³, o qual está conectado ao transdutor de pressão arterial. (Arquivo Pessoal, Brasília, 2011).

3. Grupos experimentais

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos distintos, os quais receberam os protocolos descritos a seguir:

- Grupo DE (n=11): administração IV de detomidina⁴ (0,02 mg/kg) seguida da injeção IV de escopolamina⁵ (0,2 mg/kg).

¹ Cateter intravascular periférico Jelco 18G, Smiths Medical do Brasil Produtos Hospitalares Ltda, São Paulo, SP, Brasil

² Cloridrato de Lidocaína 2%, Teuto Brasileiro S/A, Anápolis, GO, Brasil

³ Adaptador PRN, Becton Dickison Indústrias Cirúrgicas S.A, Juiz de Fora, MG, Brasil.

⁴ Dormiun V 1%, União Química Farmacêutica Nacional S/A, Embu-Guaçu, SP, Brasil.

⁵ Hypocina 20 mg/mL, Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda, Ribeirão das Neves, MG, Brasil.

- Grupo ED (n=9): administração IV de escopolamina (0,2 mg/kg) seguida da injeção IV de detomidina (0,02 mg/kg).
- Grupo CD (n=3): administração IV de detomidina (0,02 mg/kg).
- Grupo CE (n=3): administração IV de escopolamina (0,2 mg/kg).

Subsequente à instrumentação dos animais, foi aguardado 20 minutos de repouso para a estabilização dos parâmetros fisiológicos. Em seguida, foi realizado o registro das variáveis basais (T0) e a aplicação do primeiro fármaco. Após cinco minutos (T5), todas as variáveis fisiológicas foram novamente mensuradas e, imediatamente, o segundo medicamento foi administrado, nos grupos ED e DE. A partir deste momento, as variáveis foram aferidas a cada dez minutos durante duas horas, compreendendo os momentos de observação T15, T25, T35, T45, T55, T65, T75, T85, T95, T105, T115 e T125. Nos grupos controles de detomidina (grupo CD) e de escopolamina (grupo CE), apenas os fármacos correspondentes foram aplicados após a colheita dos dados basais (T0) e as avaliações subsequentes foram realizadas nos mesmos momentos de observação acima descritos.

4. Variáveis fisiológicas mensuradas

Durante todo o período de observação, as variáveis a seguir foram mensuradas:

- Frequência cardíaca (FC, em batimentos por minuto): obtida com o uso de monitor eletrocardiográfico⁶, à velocidade de 25 mm/s e com os sensores posicionados de maneira a se obter a derivação base-ápice;
- Ritmo cardíaco e intervalo P-R (PR, em segundos): também obtidos com o uso de monitor eletrocardiográfico, à velocidade de 25 mm/s e com os sensores posicionados de maneira similar ao registro da FC;
- Pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD, em mmHg): determinadas por monitor multiparamétrico⁷, cujo módulo de

⁶ Eletrocardiógrafo ECGPC, Tecnologia Eletrônica Ltda, São Paulo, SP, Brasil.

⁷ DX 2010 - Dixtal Biomédica Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

pressão invasiva foi conectado ao cateter intra-arterial e mantido na altura estimada do coração dos animais;

- Frequência respiratória (f , em movimentos por minuto): aferida pela contagem dos movimentos torácicos durante um minuto;

- Temperatura retal (TR, em °C): mensurada por meio de termômetro digital inserido na ampola retal durante três minutos;

- Motilidade intestinal (MI): avaliada por auscultação do abdômen, o qual foi dividido em quatro quadrantes: superior e inferior, dos lados esquerdo e direito do animal. A ausculta foi executada durante três minutos em cada quadrante. A motilidade intestinal foi classificada em: 2 - normal (movimentos com frequência normal e claramente audíveis); 1 - diminuído (de borborigmos a um movimento longo e alto); ou 0 - ausência de borborigmos intestinais. A soma dos escores dos quatro quadrantes resultou em uma escala de zero (ausência de motilidade intestinal) a oito (motilidade intestinal normal), conforme metodologia adaptada de Jones et al. (1993);

- Parâmetros hemogasométricos arteriais (PaO_2 e PaCO_2 , em mmHg; HCO_3^- , em mmol/L e pH): após a colheita anaeróbia de 0,7 mL de sangue com seringas específicas para gasometria⁸, as amostras foram acondicionadas em caixa térmica contendo três litros de água gelada e 3Kg de gelo reciclável, mantendo-se, assim, temperatura entre 0°C e 3°C. Os parâmetros foram mensurados em contador automático⁹ em no máximo três horas (LISBÔA et al., 2001), sendo que a temperatura do sangue no momento da análise foi corrigida com o valor da temperatura retal que o animal correspondente exibiu no ato da colheita da amostra.

5. Análise estatística

Para testar se os dados apresentavam distribuição normal, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, a partir do qual se decidiu pelos testes não paramétricos para a análise de todos os dados. Para analisar a diferença entre os valores aferidos ao longo do tempo para cada variável e dentro de cada grupo, foi

⁸ PRESET – BD, arterial blood gas syringe, Becton Dickinson Vacutainer Systems, Plymouth, UK.

⁹ Hemogasômetro Cobas b 121 – Roche Diagnóstica Brasil S.A., São Paulo, SP, Brasil.

utilizada a análise de variância de Friedman. Quando o resultado foi significativo, múltiplas comparações utilizando o teste de Dunnett foram realizadas para identificar quais tempos diferiam de T0 e de T5.

Para a comparação dos valores aferidos em cada tempo entre os grupos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, seguido de múltiplas comparações utilizando o teste de Tukey para identificar quais grupos diferiam entre si. Todas as análises foram interpretadas considerando o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Frequência cardíaca (FC)

O grupo DE apresentou diminuição da FC no momento T5 e esta diferença foi significativa quando comparada ao T0. Em T15, houve aumento significativo da FC em relação aos parâmetros fisiológicos basais. Do T15 a T45, os valores da FC foram significativamente menores quando comparados com os obtidos em T5.

No grupo ED, ocorreu elevação significativa da FC no T5 e T15 quando comparados ao T0. Posteriormente, a redução da FC observada com relação ao T5 foi significativa de T45 a T75, em T95, T115 e T125.

Para o grupo CD, a FC foi menor significativamente nos momentos T5 e T15 ao ser comparado com o momento T0, enquanto que não houve diferença significativa entre os tempos dentro do grupo CE.

Quando todos os grupos foram comparados entre si, a análise estatística detectou diferença significativa entre os grupos DE e ED no T5, com maior média para o segundo grupo, e entre DE e CD nos momentos T15 e T25, com maiores valores para o primeiro grupo (tabela 1).

Ritmo cardíaco

Considerando as arritmias cardíacas notadas nos animais deste estudo, no momento T5 do grupo DE, pôde-se observar bloqueio atrioventricular de segundo grau (BAV II) em 55% (6/11) dos animais e *sinus arrest* (parada

sinusal) em 18% (2/11). Todos os animais com ocorrência de BAV II também apresentavam bradicardia, sendo que destes, 50% (3/6) exibiram FC menor que 20 batimentos por minuto (bpm). O menor valor de FC registrado foi 11 bpm. Em um animal, ocorreu persistência do BAV II de T35 até o T85. Com relação ao complexo ventricular prematuro (CVP), no grupo DE, pôde ser observado em momentos esporádicos a partir do T35 em 36% (4/11) dos animais. No momento de ocorrência desta arritmia, apenas um animal apresentou taquicardia.

No grupo ED, o BAV II se fez presente em 33 % (3/9) dos animais. Em um animal deste grupo, esta arritmia persistiu por 60 minutos (T35 – T85), momento no qual este animal apresentou bradicardia. Neste mesmo animal, foi observado BAV II no traçado do momento basal e logo em seguida, em T5 e T15, foi evidenciada a presença de CVP concomitante com taquicardia (78 bpm/min), seguido (T25) de *sinus arrest*. O BAV II diagnosticado nos outros dois animais ocorreu em apenas um momento depois de T85. Todos os animais deste grupo apresentaram taquicardia por 20 minutos (T5 a T25). A frequência cardíaca em T5 variou de 60 a 96 bpm/min, e em 22% (2/9) dos animais, observou-se CVP.

No grupo CD, 67% (2/3) dos animais testados apresentaram BAV II nos primeiros 20 minutos, acompanhado de bradicardia, sendo que um deles apresentou CVP nos momentos T25, T45 e T55, associado ao ritmo sinusal. No grupo CE, 33% dos animais apresentaram CVP e taquicardia.

Intervalo entre as ondas P- R

A única diferença significativa observada nesta variável foi no momento T5, no qual o intervalo entre as ondas P e R foi maior no grupo DE em relação ao grupo ED, no entanto, este parâmetro foi mantido dentro do intervalo considerado normal para a espécie. Nos grupos CE e ED (imediatamente após a aplicação de escopolamina), o intervalo PR revelou leve encurtamento, contudo, sem diferença significativa quando do comparado ao T0 (tabela 2).

Tabela 1: Valores das médias e desvios-padrão da frequência cardíaca (bat/min) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).

Grupos	T0	T5	T15	T25	T35	T45	T55	T65	T75	T85	T95	T105	T115	T125
DE	45 [7]	23* [8]	71*# [11]	59# [10]	49# [11]	45# [8]	44 [6]	41 [8]	45 [9]	41 [5]	43 [8]	44 [9]	44 [8]	41 [7]
ED	38 [7]	75*+ [13]	68* [15]	54 [10]	44 [13]	39# [11]	39# [10]	38# [9]	39# [9]	42 [8]	40# [7]	43 [4]	43# [7]	41# [5]
CD	53 [16]	26* [12]	28*+ [10]	32+ [8]	35 [6]	37 [5]	39 [6]	41 [7]	38 [7]	36 [6]	39 [7]	41 [5]	42 [3]	42 [3]
CE	43 [2]	62 [3]	55 [4]	51 [4]	45 [1]	42 [4]	43 [2]	43 [3]	43 [3]	41 [3]	40 [3]	39 [2]	40 [3]	40 [3]

* diferença significativa em relação a T0 ($p < 0,05$)

diferença significativa em relação a T5 ($p < 0,05$)

+ diferença significativa em relação a DE ($p < 0,05$)

Tabela 2 Valores das médias e desvios-padrão do intervalo PR (segundos) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).

Grupos	T0	T5	T15	T25	T35	T45	T55	T65	T75	T85	T95	T105	T115	T125
DE	0,23 [0,04]	0,28 [0,04]	0,23 [0,03]	0,26 [0,04]	0,27 [0,04]	0,27 [0,04]	0,26 [0,04]	0,26 [0,04]	0,25 [0,04]	0,24 [0,03]	0,25 [0,04]	0,25 [0,05]	0,26 [0,04]	0,24 [0,03]
ED	0,25 [0,05]	0,22+ [0,03]	0,24 [0,03]	0,24 [0,04]	0,26 [0,04]	0,27 [0,05]	0,25 [0,04]	0,26 [0,03]	0,26 [0,04]	0,24 [0,05]	0,25 [0,04]	0,24 [0,04]	0,23 [0,04]	0,24 [0,03]
CD	0,22 [0,04]	0,27 [0,10]	0,28 [0,10]	0,30 [0,09]	0,31 [0,08]	0,28 [0,06]	0,27 [0,05]	0,27 [0,04]	0,28 [0,04]	0,27 [0,04]	0,27 [0,04]	0,27 [0,03]	0,27 [0,02]	0,27 [0,02]
CE	0,29 [0,03]	0,25 [0,03]	0,27 [0,04]	0,28 [0,03]	0,28 [0,03]	0,28 [0,03]	0,27 [0,04]	0,26 [0,05]	0,27 [0,03]	0,26 [0,02]	0,25 [0,02]	0,26 [0,02]	0,26 [0,02]	0,26 [0,02]

+ diferença significativa em relação a DE ($p < 0,05$).

Pressão arterial sistólica (PAS)

Nos grupos DE e ED, pôde-se observar aumento bastante expressivo clinicamente, mas não significativo, da PAS entre T5 e T35 e entre T5 e T45, respectivamente. A média da PAS foi maior significativamente em T5 quando comparado aos momentos T55 a T115 no grupo DE e T95 no grupo ED.

Não houve diferença significativa entre os grupos CD e CE, ou dentro destes, ao longo do tempo (tabela 3).

Pressão arterial diastólica (PAD)

Na tabela 4 pôde-se observar aumento considerável, do ponto de vista clínico, na PAD do T15 ao T25 nos grupos DE e ED. Quando comparado ao T5, a PAD foi menor nos momentos de T75 a T125 do grupo DE e de T105 a T115 no grupo ED.

Dentro dos grupos CD e CE não foi observada diferença significativa.

Quando comparados os grupos, houve diferença significativa entre os grupos DE e CD, em T15 e T25, sendo o primeiro grupo com maiores médias.

Pressão arterial média (PAM)

A PAM apresentou valores acentuadamente elevados, porém, sem significância estatística, em T15 e T25, nos grupos DE e ED. Diminuições significativas da PAM, em relação ao T5, foram registradas somente nos tempos T75 a T115, no grupo DE, e T105, no grupo ED.

Quando foi realizada a avaliação entre os tempos de CD e CE e dentro destes grupos, não foram evidenciadas diferenças significativas (tabela 5).

Tabela 3 Valores das médias e desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).

Grupos	T0	T5	T15	T25	T35	T45	T55	T65	T75	T85	T95	T105	T115	T125
DE	141 [19]	161 [25]	205 [21]	171 [19]	142 [15]	129 [15]	126# [18]	126# [20]	119# [13]	115# [17]	116# [20]	122# [21]	124# [22]	131 [25]
ED	139 [26]	170 [41]	201 [32]	174 [20]	154 [27]	145 [22]	131 [18]	120 [19]	121 [23]	119 [25]	116# [18]	119 [18]	126 [26]	126 [27]
CD	148 [45]	180 [36]	171 [31]	157 [20]	146 [27]	142 [15]	139 [8]	141 [16]	146 [18]	140 [21]	137 [15]	131 [15]	125 [26]	125 [26]
CE	124 [20]	158 [31]	154 [38]	152 [26]	139 [22]	141 [17]	151 [9]	141 [11]	138 [14]	135 [20]	137 [18]	141 [20]	137 [30]	137 [30]

diferença significativa em relação a T5 ($p < 0,05$)

Tabela 4 Valores das médias e desvios-padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).

Grupos	T0	T5	T15	T25	T35	T45	T55	T65	T75	T85	T95	T105	T115	T125
DE	96 [12]	110 [13]	159 [17]	134 [18]	109 [13]	100 [15]	95 [15]	88 [13]	80# [14]	81# [9]	81# [17]	78# [12]	82# [13]	79# [15]
ED	86 [13]	112 [24]	145 [32]	131 [22]	109 [17]	99 [16]	88 [18]	83 [18]	79 [19]	79 [15]	79 [14]	74# [15]	75# [14]	83 [18]
CD	94 [7]	108 [13]	103+ [7]	106+ [2]	104 [9]	105 [13]	107 [16]	104 [16]	98 [11]	97 [7]	89 [22]	80 [24]	83 [13]	83 [13]
CE	90 [9]	116 [12]	109 [24]	104 [14]	96 [13]	98 [12]	97 [14]	92 [24]	93 [27]	96 [22]	93 [23]	88 [18]	86 [10]	86 [10]

diferença significativa em relação a T5 ($p < 0,05$)

+ diferença significativa em relação a DE ($p < 0,05$)

Tabela 5 Valores das médias e desvios-padrão da pressão arterial média (mmHg) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).

Grupos	T0	T5	T15	T25	T35	T45	T55	T65	T75	T85	T95	T105	T115	T125
DE	113 [15]	135 [14]	177 [13]	149 [15]	124 [14]	114 [15]	108 [13]	102 [18]	95# [13]	98# [11]	97# [16]	99# [12]	103# [12]	104 [14]
ED	112 [18]	130 [30]	164 [30]	150 [21]	129 [22]	120 [18]	105 [17]	101 [18]	97 [19]	95 [19]	94 [15]	93# [14]	96 [14]	99 [17]
CD	123 [20]	138 [9]	133 [10]	129 [11]	123 [16]	116 [4]	111 [10]	110 [4]	114 [7]	114 [7]	108 [14]	103 [19]	103 [17]	103 [17]
CE	112 [15]	134 [20]	129 [31]	126 [20]	116 [18]	119 [16]	122 [13]	114 [19]	114 [21]	115 [19]	112 [20]	110 [20]	108 [15]	108 [15]

diferença significativa em relação a T5 ($p < 0,05$)

Frequência respiratória (*f*)

Considerando a tabela 6, observa-se que a *f* diminuiu significativamente a partir do T75, quando comparado ao T0, no grupo DE.

As análises estatísticas realizadas dentro dos grupos ED, CD, CE e entre todos os grupos não revelaram diferenças significativas.

pH

O pH reduziu de forma significativa em T5 em relação ao T0, no grupo DE. O grupo CE apresentou diminuição discreta do pH durante toda a observação, enquanto que o grupo CD apresentou aumento deste parâmetro a partir de T15, de forma que as médias tornaram-se diferentes significativamente nos momentos entre T65 e T95.

Quando os demais grupos foram comparados entre si não foram encontradas diferenças significativas, assim como dentro dos grupos ED, CD e CD (tabela 7).

Pressão parcial arterial de CO₂ (PaCO₂)

Foi observada diferença significativa apenas entre os grupos DE e CE em T125, com maior média para o primeiro grupo. Não foram observadas diferenças entre os demais grupos.

Ao se comparar os tempos com o T0, nenhum grupo apresentou diferença significativa (tabela 8).

Pressão parcial arterial de O₂ (PaO₂)

Este parâmetro não apresentou diferença significativa na comparação das médias dentro de cada grupo ou entre estes (tabela 9).

Concentração arterial de bicarbonato (HCO_3^-)

Diferença significativa entre os grupos DE e CE foi revelada nos momentos de aferição T95, T105 e T125, com maiores médias para o primeiro grupo.

Não houve diferença significativa quando foram confrontados os demais grupos ou dentro destes no decorrer do período de observação (tabela 10).

Tabela 6 Valores das médias e desvios-padrão da frequência respiratória (mov/min) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina(CE).

Grupos	T0	T5	T15	T25	T35	T45	T55	T65	T75	T85	T95	T105	T115	T125
DE	29 [10]	19 [6]	16 [5]	20 [14]	14 [4]	13 [3]	13 [4]	14 [4]	13* [4]	14* [5]	14* [7]	14* [8]	14* [8]	13* [6]
ED	21 [9]	19 [7]	15 [10]	16 [12]	16 [11]	14 [13]	17 [19]	16 [15]	15 [13]	11 [5]	12 [4]	11 [4]	11 [3]	12 [3]
CD	25 [13]	18 [7]	18 [9]	18 [9]	17 [8]	17 [6]	16 [7]	15 [6]	14 [4]	12 [2]	11 [2]	10 [1]	9 [1]	9 [1]
CE	19 [2]	16 [6]	18 [8]	20 [8]	18 [6]	17 [5]	20 [4]	19 [5]	20 [9]	20 [10]	19 [8]	18 [8]	16 [7]	16 [7]

* diferença significativa em relação a T0 ($p < 0,05$)

Tabela 7 Valores das médias e desvios-padrão do pH em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina(DE), detomidina com administração prévia de escopolamina(ED), detomidina(CD) ou escopolamina(CE).

Grupos	T0	T5	T15	T25	T35	T45	T55	T65	T75	T85	T95	T105	T115	T125
DE	7,460	7,414*	7,430	7,431	7,446	7,437	7,436	7,434	7,450	7,445	7,442	7,445	7,443	7,433
	[0,037]	[0,012]	[0,020]	[0,017]	[0,032]	[0,024]	[0,021]	[0,018]	[0,023]	[0,017]	[0,022]	[0,033]	[0,018]	[0,020]
ED	7,436	7,438	7,423	7,428	7,422	7,428	7,429	7,435	7,432	7,439	7,441	7,438	7,442	7,440
	[0,027]	[0,022]	[0,018]	[0,033]	[0,016]	[0,016]	[0,016]	[0,016]	[0,022]	[0,026]	[0,021]	[0,027]	[0,022]	[0,018]
CD	7,467	7,431	7,444	7,443	7,444	7,444	7,445	7,456	7,464	7,461	7,462	7,453	7,453	7,436
	[0,031]	[0,017]	[0,022]	[0,024]	[0,013]	[0,011]	[0,006]	[0,009]	[0,014]	[0,012]	[0,016]	[0,021]	[0,021]	[0,031]
CE	7,426	7,414	7,410	7,404	7,401	7,401	7,404	7,404	7,397▲	7,387▲	7,392▲	7,398	7,395	7,395
	[0,045]	[0,029]	[0,026]	[0,030]	[0,034]	[0,031]	[0,023]	[0,023]	[0,023]	[0,023]	[0,020]	[0,017]	[0,015]	[0,015]

* diferença significativa em relação a T0 ($p < 0,05$)

▲ diferença significativa em relação a CD ($p < 0,05$)

Tabela 8 Valores das médias e desvios-padrão da pressão parcial arterial de CO₂ (mmHg) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).

Grupos	T0	T5	T15	T25	T35	T45	T55	T65	T75	T85	T95	T105	T115	T125
DE	34,1 [7,0]	41,3 [8,0]	38,3 [5,3]	37,4 [8,2]	39,7 [5,7]	41,5 [5,2]	40,8 [6,2]	41,3 [5,7]	38,3 [7,1]	39,4 [5,7]	39,0 [6,4]	39,6 [4,2]	38,5 [6,2]	42,6 [5,2]
ED	37,4 [3,5]	37,5 [3,0]	37,0 [5,7]	38,3 [6,6]	39,8 [5,5]	38,4 [6,0]	39,4 [3,5]	38,3 [6,0]	39,7 [5,8]	37,4 [7,3]	38,9 [3,1]	35,5 [8,8]	35,2 [6,9]	38,6 [4,7]
CD	33,6 [1,6]	37,0 [2,8]	39,7 [3,1]	40,1 [3,9]	36,2 [6,5]	36,1 [8,4]	39,1 [4,2]	39,8 [2,7]	37,4 [0,3]	36,6 [2,6]	35,8 [3,0]	36,3 [2,1]	38,8 [1,5]	38,8 [1,5]
CE	34,3 [2,6]	33,2 [2,2]	31,7 [1,0]	32,6 [0,9]	34,0 [0,8]	33,6 [3,8]	30,6 [6,8]	30,2 [7,7]	26,4 [6,0]	27,4 [4,0]	26,9 [6,8]	26,8 [6,4]	32,8 [3,4]	32,8+ [3,4]

+ diferença significativa em relação a DE ($p < 0,05$)

Tabela 9 Valores das médias e desvios-padrão da pressão parcial arterial de O₂ (mmHg) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).

Grupos	T0	T5	T15	T25	T35	T45	T55	T65	T75	T85	T95	T105	T115	T125
DE	127,4 [28,5]	107,7 [19,7]	118,8 [29,4]	123,8 [25,6]	130,4 [35,8]	124,5 [28,0]	129,4 [34,3]	127,5 [26,7]	135,5 [37,6]	131,6 [32,3]	141,5 [25,5]	132,6 [32,2]	143,5 [24,1]	134,6 [31,5]
ED	125,9 [33,5]	109,3 [17,4]	113,4 [26,2]	114,6 [15,8]	114,8 [27,6]	126,0 [23,4]	123,4 [30,1]	130,5 [36,0]	124,2 [32,7]	122,5 [18,6]	120,0 [23,6]	122,8 [25,9]	129,8 [32,1]	128,5 [18,3]
CD	135,9 [25,6]	109,8 [37,0]	116,9 [28,9]	127,2 [30,3]	127,2 [34,2]	120,0 [33,5]	130,4 [22,6]	122,7 [31,5]	115,2 [40,3]	136,0 [14,2]	120,6 [44,4]	114,7 [27,2]	102,3 [5,7]	102,3 [5,7]
CE	117,3 [15,9]	117,8 [7,9]	126,4 [15,8]	126,4 [20,6]	118,8 [13,8]	117,2 [11,6]	123,4 [6,8]	122,4 [14,3]	134,2 [24,2]	140,4 [32,0]	131,9 [11,2]	127,6 [5,6]	121,2 [5,7]	121,2 [5,7]

Tabela 10 Valores das médias e desvios-padrão da concentração de bicarbonato arterial (mmol/L) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).

Grupos	T0	T5	T15	T25	T35	T45	T55	T65	T75	T85	T95	T105	T115	T125
DE	23,5 [4,7]	25,6 [5,0]	24,7 [3,8]	24,2 [5,4]	26,6 [3,7]	26,9 [3,4]	25,8 [5,1]	27,2 [3,6]	26,0 [5,3]	26,4 [4,0]	26,0 [4,2]	26,5 [2,9]	25,7 [4,1]	26,8 [2,1]
ED	24,4 [1,9]	24,0 [1,3]	23,5 [3,4]	24,5 [3,7]	24,9 [3,3]	24,6 [3,5]	25,5 [2,7]	25,3 [3,8]	25,9 [4,1]	24,7 [4,1]	25,9 [1,9]	23,5 [5,9]	23,1 [4,2]	25,8 [2,8]
CD	23,6 [2,5]	23,8 [1,7]	25,3 [1,8]	25,6 [1,5]	24,1 [4,2]	24,0 [5,3]	26,2 [2,7]	27,4 [1,4]	26,3 [1,1]	25,6 [1,9]	25,0 [1,3]	24,8 [1,6]	25,6 [2,7]	25,6 [2,7]
CE	22,1 [3,1]	20,7 [2,4]	19,6 [1,7]	20,0 [0,9]	20,8 [2,1]	20,4 [3,8]	18,8 [5,1]	18,6 [5,6]	17,5 [2,8]	17,6 [1,8]	16,0+ [4,7]	16,1+ [4,3]	19,6 [2,7]	19,6+ [2,7]

+ diferença significativa em relação a DE ($p < 0,05$)

Temperatura retal (TR)

Este parâmetro apresentou redução significativa, em relação ao T0, nos grupos DE e ED, de T85 a T125. Também foi observada diminuição significativa, em relação ao T5, no grupo DE entre T65 e T125 e no grupo ED, de T95 a T125.

Não houve diferenças significativas para este parâmetro dentro dos grupos CD e CE ou na comparação entre os quatro grupos (tabela 11).

Motilidade Intestinal (MI)

Pôde-se observar diminuição significativa na MI do grupo DE, de T15 a T45, quando comparado com o T0. No grupo ED, esta redução foi observada por um período mais prolongado (T15 a T60).

Quando se analisou a diferença da MI entre os grupos, esta foi significativa em T45, entre os grupos ED e CE.

A análise estatística dentro dos grupos CE e CD não evidenciou diferença significativa (tabela 12).

Tabela 11 Valores das médias e desvios-padrão da temperatura (°C) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).

Grupos	T0	T5	T15	T25	T35	T45	T55	T65	T75	T85	T95	T105	T115	T125
DE	37,9 [0,6]	38,0 [0,3]	38,0 [0,4]	37,8 [0,4]	37,7 [0,4]	37,5 [0,5]	37,4 [0,4]	37,4# [0,5]	37,3# [0,4]	37,2*# [0,4]	37,2*# [0,5]	37,1*# [0,5]	37,1*# [0,5]	37,1*# [0,5]
ED	37,6 [0,4]	37,6 [0,6]	37,6 [0,5]	37,5 [0,6]	37,4 [0,6]	37,5 [0,5]	37,2 [0,5]	37,1 [0,4]	37,1 [0,5]	37,0* [0,4]	36,8*# [0,4]	36,9*# [0,4]	36,9*# [0,4]	36,8*# [0,4]
CD	37,9 [0,5]	37,8 [0,4]	37,8 [0,4]	37,8 [0,4]	37,6 [0,4]	37,4 [0,3]	37,3 [0,3]	37,1 [0,2]	36,9 [0,1]	36,8 [0,3]	36,9 [0,5]	37,0 [0,6]	37,0 [0,6]	37,0 [0,6]
CE	37,5 [0,1]	37,8 [0,4]	37,8 [0,6]	37,8 [0,6]	37,9 [0,3]	37,9 [0,2]	37,8 [0,0]	37,7 [0,0]	37,8 [0,1]	37,8 [0,1]	37,7 [0,1]	37,7 [0,2]	37,7 [0,3]	37,7 [0,3]

* diferença significativa em relação a T0 ($p < 0,05$)

diferença significativa em relação a T5 ($p < 0,05$)

Tabela 12 Valores das medianas e interquartis da motilidade (escores) em equinos que receberam detomidina com administração tardia de escopolamina (DE), detomidina com administração prévia de escopolamina (ED), detomidina (CD) ou escopolamina (CE).

Grupos	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90	T105
DE	6 [2-7]	0* [0-0]	0* [0-0]	0* [0-0]	1 [0-3]	3 [1-4]	4 [1-4]	4 [2-4]
ED	6 [4-6]	0* [0-0]	0* [0-0]	0* [0-0]	0* [0-2]	1 [1-2]	2 [1-3]	2 [2-3]
CD	4 [4-6]	2 [2-3]	1 [1-3]	1 [1-3]	2 [2-3]	3 [3-5]	4 [3-5]	4 [3-6]
CE	4 [4-4]	0 [0-1]	2 [2-2]	3❖ [3-3]	3 [3-4]	3 [3-4]	4 [4-4]	4 [4-4]

* diferença significativa em relação a T0 ($p < 0,05$)

❖ diferença significativa em relação a ED ($p < 0,05$)

DISCUSSÃO

A detomidina é um agonista α_2 -adrenérgico comumente utilizado na espécie equina devido às suas propriedades sedativa, analgésica e miorrelaxante, contudo, assim como os demais agentes desta mesma classe, a detomidina induz efeitos adversos que podem ser prevenidos ou tratados com o uso de anticolinérgicos (MARQUES et al., 1998; VALADÃO et al., 2000). No entanto, alguns estudos afirmam que a associação destas duas classes resulta em efeitos ainda mais nocivos, especialmente relacionados ao sistema cardiovascular (MARQUES et al., 1998; VALADÃO et al., 2000; SINCLAIR et al., 2002; FLÔRES et al., 2006; MORTON et al., 2011).

A bradicardia sinusal e o bloqueio atrioventricular de segundo grau induzidos pelos agonistas α_2 adrenérgicos ocorrem em decorrência da diminuição da atividade simpática no SNC e como resposta ao aumento do tônus vagal estimulada pela hipertensão inicial transitória (YAMASHITA et al., 2000). A hipertensão arterial estimula barorreceptores que transmitem impulsos ao centro vasomotor, localizado na medula espinhal, causando diminuição do tônus simpático e aumento do parassimpático, ou seja, ocorre a predominância do tônus vagal (SCHWARZWALD et al., 2009). A estimulação vagal causa liberação da acetilcolina, que por meio da redução da reserva de monofosfato cíclico de adenosina no miocárdio e diminuição da norepinefrina nas terminações nervosas adrenérgicas no coração, reduz a contração do miocárdio (MUIR, 1978). A condução do impulso através do nodo atrioventricular também é afetada pelo incremento do tônus vagal, tornando-se mais lenta e provocando o bloqueio atrioventricular de primeiro grau (BAV I). No entanto, também pode ocorrer completa supressão da propagação do impulso, resultando em BAV II (LOON; PATTESON, 2010). Dessa forma, no presente estudo, a detomidina causou bradicardia associada ao BAV II em 55% dos animais do grupo DE, antes da administração da escopolamina, assim como em 67% dos animais do grupo CD, sobretudo nos momentos iniciais. Achados similares foram observados em estudos realizados por Wagner et al. (1991), Hatschbach et al. (2005), Flôres et al. (2008), Elfenbein et al. (2009), Nyman et al. (2009) e Pimenta et al. (2011).

Os anticolinérgicos melhoram a contratilidade do miocárdio por meio do bloqueio da acetilcolina, liberada pela estimulação vagal dos agonistas α_2 -adrenérgicos, nos receptores muscarínicos do nodo sinoatrial (MUIR, 1978). Seu efeito atua especialmente nos átrios, mas também tem algum efeito nos ventrículos (MORGAN; MIKHAIL, 1996). A escopolamina produziu taquicardia quando aplicada anteriormente à detomidina ou de forma isolada, ainda, este anticolinérgico impediu a bradicardia inicial no grupo ED, efeito encontrado em outros estudos nos quais se utilizou administração prévia de anticolinérgicos em animais sedados com agonistas α_2 -adrenérgicos (KOKKONEN et al., 1987, VAIANIO; PALMU, 1989; JONES, 1993; LEMKE et al., 1993; ALIBHAI et al., 1996; MARQUES et al., 1998; VALADÃO, 2000; LEMKE, 2001; KO et al., 2001; SINCLAIR et al., 2002; HATSCHBACH et al., 2005; CANOLA et al., 2007; FLÔRES et al., 2008; PEROTTA, 2009). Quando a escopolamina foi administrada tardiamente, conseguiu reverter a bradicardia, confirmando as afirmações feitas por Gasthuys et al. (1990), Short (1991), Magoon et al. (1998), Teixeira Neto et al. (2004) e Pimenta et al. (2011), os quais aplicaram o anticolinérgico como prevenção ou tratamento da bradicardia induzida por agonistas α_2 -adrenérgicos.

O antagonismo do receptor muscarínico no nodo sinoatrial resultou em taquicardia, encurtamento do intervalo P-R no eletrocardiograma e supressão do BAV causado pela detomidina (MORGAN; MIKHAIL, 1996). Este mecanismo foi evidenciado pela ação da escopolamina que, quando aplicada previamente à detomidina, casou ligeiro declínio na duração do intervalo PR no eletrocardiograma, quando comparado à sua administração tardia. Esse achado é corroborado por Valadão et al. (2000) e Perotta (2009), os quais também observaram redução do intervalo PR em equinos sedados com detomidina e pré-tratados com escopolamina.

A manutenção da pressão arterial dentro dos valores de referência é vital para o fluxo adequado de sangue cerebral, pulmonar e coronariano. A pressão arterial varia conforme o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular sistêmica (RVS), sendo que o DC é o produto da frequência cardíaca e volume sistólico, enquanto que a RVS reflete a capacidade vascular (tônus vasomotor). (MAGDESIAN, 2004; BORER; CLARKE, 2006). O aumento do DC melhora o fluxo de sangue periférico e a perfusão tecidual, inversamente, fármacos que

elevam a RVS aumentam a pressão arterial, mas podem gerar efeitos negativos sobre o DC e a perfusão periférica (BORER; CLARKE, 2006). Os agonistas α_2 -adrenérgicos estimulam os receptores α -adrenérgicos da musculatura lisa vascular provocando vasoconstrição, o que justifica a hipertensão arterial inicial transitória (TALKE, 2000; BACCHIEGA et al., 2008). Quando se associam anticolinérgicos àquela classe, ocorre a exacerbação da hipertensão em consequência dos efeitos sobre os receptores muscarínicos, que resultam no aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da força de contração cardíaca (VALADÃO, 2000; VENTURA et al., 2010).

A pressão arterial sistêmica e a resistência vascular aumentaram em equinos sedados com detomidina (0,02 mg/kg) (WAGNER et al., 1991; NYMAN et al., 2009), romifidina (WOJTASIAK-WYPART et al., 2011) e medetomidina (VAINIO; PALMU 1989; ALIBHAI et al., 1996; KO et al., 2001). Esses mesmo autores observaram a potencialização da hipertensão ao se associar os agonistas α_2 -adrenérgicos aos anticolinérgicos. Dessa maneira, no presente estudo, houve tanto a hipertensão arterial induzida pela detomidina, nos momentos em que este fármaco foi administrado isoladamente, quanto a potencialização da mesma, independentemente se a escopolamina foi aplicada de forma prévia ou tardia. Clinicamente, a hipertensão foi mais severa na presença da associação do que em relação ao uso dos dois fármacos separados, contudo, as diferenças não foram significativas.

Nyman e colaboradores (2009) relataram depressão respiratória dependente da dose exercida por agonistas α_2 -adrenérgicos em equinos e concluíram que a inibição nervosa central e o aumento das resistências vasculares sistêmica e pulmonar são as principais causas da alteração da eficiência da função respiratória. A f também foi reduzida de forma significativa nos estudos realizados por Wagner et al. (1991), Yamashita et al. (2000) e Perotta (2009), conseqüentemente, no presente estudo, houve leve declínio da f apenas nos grupos que receberam a detomidina.

A pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) é um reflexo da capacidade de oxigenação pulmonar, sendo que valores abaixo de 60 mmHg indicam hipoxemia e correlacionam-se com a saturação de oxigênio na hemoglobina do sangue arterial (SaO_2) menor do que 90%. A pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) é uma medida da condição da ventilação, assim, a

hipoventilação aumenta a PaCO₂ e pode provocar a acidose respiratória e hipoxemia, enquanto que a hiperventilação diminui a PaCO₂, pode promover alcalose respiratória e redução do fluxo sanguíneo cerebral (MAGDESIAN, 2004). A hipercapnia reduz o pH, resultando em acidose e consequente diminuição da força de contração ventricular (LUNA, 2002).

Celly et al. (1997) compararam o efeito hipoxêmico da xilazina, romifidina, detomidina e medetomidina e concluíram que a diminuição da *f* e do DC ocasionado por esses fármacos podem ter contribuído para ocorrência de hipoxemia. A associação de xilazina e cetamina, avaliada por Magoon et al. (1988), induziu, em cães, hipercapnia moderada, acidemia e hipoxemia, sendo que a aplicação de atropina prolongou o aumento da PaCO₂ e o decréscimo da PaO₂. Singh et al. (1997) demonstraram que a xilazina promoveu diminuição significativa da PaO₂, porém, a PaCO₂ permaneceu inalterada. Há também relatos de elevações na PaCO₂ concomitantes a diminuições significativas na PaO₂, oriundas da administração de xilazina em cavalos (GASTHUYTS et al., 1990). Durante a sedação com detomidina (0,02 mg/kg), a PaO₂ foi menor e a PaCO₂ foi maior em comparação com as medições no cavalo não sedado (NYMAN et al., 2009). Ainda, a PaCO₂ não se alterou, apesar da redução da PaO₂ no experimento realizado por Wagner et al. (1991).

Carter et al. (1990) relataram que a *f* foi reduzida sem alterações significativas na gasometria em potros sedados com xilazina, assim como Alibhai et al. (1996) e Ko et al. (2001), os quais não encontraram diferenças significativas nos valores dos gases sanguíneos após uso da medetomidina e atropina em cães. Sinclair (2002) não observou aumento do pH venoso ou diminuição da pressão parcial venosa de oxigênio (PvO₂), o que sugere que o suprimento de oxigênio tecidual foi adequado. A mesma autora afirmou que a ausência de alterações significativas na gasometria pode ser em virtude da maior amplitude da respiração, que pode ter mantido a ventilação minuto adequada. Essas informações corroboram os resultados do presente trabalho, assim que nenhum grupo demonstrou diferença significativa na análise gasométrica.

Yamashita et al. (2000), England e Clarke (1996), Hatschbach et al. (2006), Perotta (2009) e Serpa (2011) reportaram redução da temperatura corpórea em animais sedados com agonistas α_2 -adrenérgicos, fato confirmado

nos animais deste estudo. A diminuição da TR é resultante da depressão central dos mecanismos termorreguladores provocados pelos agonistas α_2 -adrenérgicos, pela vasodilatação periférica, redução do metabolismo basal e pela perda de calor pelas vias respiratórias (THURMON, 1996; SPINOSA et al., 2002).

Segundo Elfenbein e colaboradores (2009), o uso de detomidina em equinos está associado à redução da motilidade duodenal. Esta depressão pode ser explicada pela inibição da liberação de acetilcolina pelo plexo mioentérico alterando a contração da musculatura gastrointestinal. Em estudo realizado por Roger e Ruckebush (1989), a detomidina e a xilazina inibiram a atividade do intestino grosso, promoveram relaxamento muscular do cólon e reduziram os sinais de dor visceral. O mecanismo parassimpático colinérgico está integralmente envolvido na regulação da função motora do trato gastrointestinal, portanto, os anticolinérgicos podem inibir essa atividade por um período que geralmente persiste por mais tempo do que seus efeitos cardiovasculares (DUCHARME et al., 1983; SINGH et al., 1997a).

A xilazina deprimiu as atividades mioelétrica e mecânica do ceco e cólon de forma dose dependente, semelhante à resposta da atropina, mas de menor intensidade (ADAMS et al., 1984; CLARK et al., 1988; RUTKOWSKI; ROSS, 1989). Singh et al. (1997b) observaram que a MI demorou mais a retomar ao normal quando o glicopirrolato estava associado à xilazina. Perotta (2009) também relatou diminuição mais acentuada da MI quando a medetomidina foi associada à escopolamina, sendo que a injeção intramuscular desta prolongou o período de hipomotilidade. Pimenta et al. (2011) compararam a administração tardia da atropina ou da escopolamina em equinos pré-sedados com detomidina e concluíram que a última não produziu efeito sinérgico ou aditivo sobre a MI, enquanto que a primeira prolongou e intensificou esse efeito. No presente estudo, a detomidina e a escopolamina provocaram hipomotilidade quando administradas isoladamente, entretanto, quando associadas, notou-se a interrupção da MI por 30 e 45 minutos na administração tardia e prévia da escopolamina, respectivamente.

CONCLUSÕES

A escopolamina foi eficiente no tratamento e prevenção da bradicardia e dos bloqueios atrioventriculares induzidos pela detomidina, porém, a taquicardia e a hipertensão resultante da associação destes fármacos foram mais severas e prolongadas em comparação aos grupos em que os agentes não estavam associados. Assim, não há vantagens da administração tardia sobre a prévia deste anticolinérgico em equinos sedados com detomidina.

REFERÊNCIAS

ADAMS, S. B.; LAMAR, C.; MASTY, J. Motility of distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: Effect of six drugs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 45, p. 795-799, 1984.

ALIBHAI, H. I. K.; CLARKE, K. W.; THOMPSON, J. et al. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. **Veterinary Record**, v. 138, p. 11-13, 1996.

BACCHIEGA, T. S.; SIMAS, R. C.; PINTO, E. A. T. Dexmedetomidina um novo medicamentos na anestesiologia veterinária. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 6, n. 10, 2008. Disponível em: <<http://www.revista.inf.br/veterinaria10/revisao/edic-vi-n10-RL28.pdf>>. Acesso em: 02 Jun. 2012.

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; FREEMAN, S. L.; BOWEN, I. M. et al. Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i.v. dexmedetomidine in ponies. **Equine Veterinary Journal**, v. 37, n. 1, p. 60-64, 2005.

BORER, K. E.; CLARKE, K. W. The effect of hyoscine on dobutamine requirement in spontaneously breathing horses anaesthetized with halothane. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 149-157, 2006.

CANOLA, J. C.; VALADÃO, C. A. A.; PORTUGAL, E. S. et al. Avaliação ecocardiográfica de equinos pré-medicados com n-butilbrometo de hioscina e sedados com romifidina. **Ciência Animal Brasileira**, v. 8, n. 4, p. 833-839, 2007.

CARTER, S. W.; ROBERTSON, S. A.; STEEL, C. J. et al. Cardiopulmonary effects of xylazine sedation in the foal. **Equine Veterinary Journal**, v. 22, p. 384-388. 1990.

CELLY, C. S.; MCDONELL W. N.; YOUNG S. S. the comparative hypoxaemic effect of four alfa 2 adrenoreceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine, medetomidine) in sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 20, p. 464-471, 1997.

CLARK, E. S.; THOMPSON, S. A.; BECHT, J. L. et al. Effects of xylazine on cecal mechanical activity and cecal blood flow in healthy horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 49, p. 720-723, 1988.

DUCHARME, N. G.; FUBINI, S. L. Gastrointestinal complications associated with the use of atropine in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 182, p. 229-231, 1983.

ELFENBEIN, J. R.; SANCHEZ, C.; ROBERTSON S. A. et al. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p. 162-172, 2009.

ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W. Alpha 2 adrenoreceptor agonists in the horse – a review. **British Veterinary Journal**, v. 152, p. 641-657, 1996.

FLÔRES, F. N.; MORAES, A. N.; OLESKOVICZ, N. et al. Sulfato de atropina nos parâmetros hemodinâmicos e hemogasométricos de cães anestesiados com clorpromazina, dexmedetomidina e isoflurano. **Ciência Rural**, v.38, n.4, p. 1024-1029, 2008.

GASTHUYS, F.; MOOR, A. D.; PARMENTIER, D. Haemodynamic changes during sedation in ponies. **Veterinary Research Communications**, v.14, p. 309-327, 1990.

GÓMEZ-VILLAMANDOS, R. J.; REDONDO, J. I.; MARTÍN, E. M. et al. Romifidine or medetomidine premedication before propofol-sevoflurane anaesthesia in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 28, p. 489-493, 2005.

GRIMSRUD, K. N.; MAMA, K. R.; THOMASY, S. M. et al. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, n. 4, p. 361-365, 2009.

HATSCHBACH, E.; MASSONE, F.; BECHARA, J. N. et al. Avaliação paramétrica do cloridrato de dexmedetomidina em cães pré-tratados ou não pela atropina e tratados ou não pela quetamina. **Ars Veterinaria**, v. 21, n. 1, p. 22-29, 2005.

HATSCHBACH, E.; MASSONE, F.; SANTOS, G. J. G. et al. Parametria da associação do midazolam ou diazepam em cães pré-tratados pela atropina e tratados pela dexmedetomidina e quetamina. **Ciência Rural**, v. 36, n. 2, p. 536-543, 2006.

JONES, D. Effects of detomidine with or without atropine used for arthrocentesis in horses. **Canadian Veterinary Journal**, v. 34, p. 296-300, 1993.

KO, J.C.H.; FOX, S. M.; MANDSAGER, R. E. Effect of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 218, n. 1, p. 52-58, 2001.

KOKKONEN, U.; ERIKSSON, L. Cardiovascular and allied actions of xylazine and atropine in the unanaesthetized goat. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 10, p. 11-16, 1987.

LISBÔA, J. A. N.; BENESI, F. J.; MARUTA, C. A. et al. Tempo de viabilidade de amostras de sangue venoso bovino destinadas ao exame hemogasométrico, quando mantidas sob conservação em água gelada. **Ciência Rural**, v.31, n.2, p.271-276, 2001.

LEMKE, K. A. Electrocardiographic and cardiopulmonary effects of intramuscular administration of glycopyrrolate and romifidine in conscious beagle dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 28, p. 75-86, 2001.

LEMKE, K. A.; TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C. et al. Hemodynamic effects of atropine and glycopyrrolate in isoflurano-xylazine-anesthetized dogs. **Veterinary Surgery**, v. 22, n. 2, p. 163-169, 1993.

LOON, G. V.; PATTESON, M. Electrophysiology and arrhythmogenesis. In: MARR, C. M.; BOWEN, I. M. **Cardiology of the Horse**. 2.ed., St. Louis: Elsevier, 2010. p. 59-73.

LUNA, S. P. L. Equilíbrio ácido-básico In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p. 120-129.

MAGDESIAN, K. G. Monitoring the critically ill equine patient. **Veterinary Clinics Equine Practice**, v. 20, p. 11-39, 2004.

MAGOON, K. E.; HSU, W. H.; HEMBROUGH, F. B. The influence of atropine on the cardiopulmonary effects of a xylazine-ketamine combination in dogs. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie**, v. 293, p. 143-153, 1998.

MARQUES, J. A.; TEIXEIRA NETO, F. J.; CAMPEELL, R. C. et al. Effects of hyoscine-N-butylbromide given before romifidine in horses. **Veterinary Record**, v. 142, p. 166-168, 1998.

MENDES, M. C.; REIS, R. G.; VALADÃO, C. A. A. et al. Comparison of the effects of romifidine and an emulsion of amitraz on sedation and spontaneous locomotor activity of horses. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 45, n. 4, p. 298-304, 2008.

MORGAN JR, G. E.; MIKHAIL, M. S. Anticholinergic drugs. In: _____ **Clinical Anesthesiology**. 2.ed. Stamford: Appleton & Lang, 1996. p. 172-175.

MORTON, A. J.; VARNEY, C. R.; EKIRI, A. B. et al. Cardiovascular effects of N-butylscopolammonium bromide and xylazine in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 43, p.117-122, 2011.

MUIR, W. W. Effects of atropine on cardiac rate and rhythm in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 172, p. 917-921, 1978.

MUIR III, W. W. Fármacos usados na medicação pré-anestésica. In: MUIR III, W. W; HUBBELL, J. A. E.; SKARDA, R. T. et al. **Manual de Anestesia Veterinária**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. p. 31-44.

NYMAN, G.; MARNTTELL, S.; EDNER, A. et al. Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 51, p. 22, 2009.

PEROTTA, J. H. **Efeitos clínicos e comportamentais da injeção de detomidina em equinos pré-medicados com hioscina**. Jaboticabal – SP: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, 2009, 86p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária).

PIMENTA, E. L. M.; TEIXEIRA NETO, F. J.; SÁ, P. A. et al. Comparative study between atropine and hyoscine-N-butylbromide for reversal of detomidine induced bradycardia in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 43, p. 332-340, 2011.

ROGER, T.; RUCKEBUSCH, Y. Colonic α_2 -adrenoceptor-mediated responses in the pony. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 10, p.310-318, 1987

RUTKOWSKI, J. A.; ROSS, M. W.; CULLEN K. Effects of xylazine and/or butorphanol or neostigmine on myoelectric activity of the cecum and right ventral colon in female ponies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 50, p. 1096-1101, 1989.

SCHWARWALD, C. C.; BONAGURA, J. D.; MUIR, W. W. The cardiovascular system. In: MUIR, W. W., HUBBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy**. 2.ed. St Louis: Saunders, 2009. p. 37-100.

SERPA, P. B. S. **Avaliação de parâmetros hemogasométrico e bioquímicos durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação**. Porto Alegre – RS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011. 68p. Dissertação (Mestrado em Medicina Animal: equinos)

SHORT, C. E. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine. **Veterinary Record**, v. 129, p. 310-313, 1991.

SINCLAIR, M. D.; MCDONELL, W. N.; O'GRADY, M. et al. The cardiopulmonary effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 29, p. 1-13, 2002.

SINGH, S.; MCDONELL, W. N.; YOUNG, S. et al. The effect of glycopyrrolate on heart rate and intestinal motility in conscious horses. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 24, p.14-19, 1997a.

SINGH, S.; YOUNG, S. S.; MCDONELL, W. N. et al. Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.61, p. 99-107, 1997b.

SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S. L. Tranquilizantes e relaxantes musculares de ação central e antidepressivos. In: SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S. L., BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 131-139.

TALKE, P. Pharmacodynamics of alpha 2-adrenoreceptor agonists. **Baillière's Clinical Anaesthesiology**, v. 14, n. 2, p. 271-283, 2000.

TEIXEIRA NETO, F. J.; MCDONELL, W. N.; BLACK, W. D. et al. Effects of glycopyrrolate on cardiorespiratory function in horses anesthetized with halothane and xylazine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, p. 456-463, 2004.

THURMON, J.C. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: THURMON, J.C., TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia**. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p.183-209.

VAINIO, O.; PAMU, L. Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 30, p. 401-408, 1989.

VALADÃO, C. A. A.; TEIXEIRA NETO, F. J.; MARQUES, J. A. Evaluation of the effect of hyoscine-N-butyl bromide on the cardiovascular actions of detomidine in the horse. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 37, n. 5, 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-95962000000500011>> Acesso em: 02 Jul. 2012.

VENTURA, A. L. M.; ABREU, P. A.; FREITA, R. C. C. et al. Sistema colinérgico: revisando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 37, n. 2, p. 66-72, 2010.

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

WOJTASIAK-WYPART, M.; SOMA, L. R.; RUDY, J. A. et al. Pharmacokinetic profile and pharmacodynamic effects of romifidine hydrochloride in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. doi: 10.1111/j.1365-2885.2011.01347.x., 2011.

YAMASHITA, K.; TSUBAKISHITA, S.; FUTAOKA, S. et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 62, n. 10, p. 1025-1032, 2000.