

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**EFEITOS FISIOLÓGICOS E SEDATIVO DA
ASSOCIAÇÃO DE BUPRENORFINA E XILAZINA
EM EQUINOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Fernando Silvério Ferreira Da Cruz

Santa Maria, RS, Brasil

2008

**EFEITOS FISIOLÓGICOS E SEDATIVO DA ASSOCIAÇÃO DE
BUPRENORFINA E XILAZINA EM EQUINOS**

por

Fernando Silvério Ferreira Da Cruz

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Área de concentração Neuropsicofarmacologia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Farmacologia.**

Orientador: Prof. Dr. Adriano Bonfim Carregaro

SANTA MARIA

2008

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**EFEITOS FISIOLÓGICOS E SEDATIVO DA ASSOCIAÇÃO DE
BUPRENORFINA E XILAZINA EM EQUINOS**

elaborada por
Fernando Silvério Ferreira da Cruz

Como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Farmacologia

Comissão Examinadora:

Adriano Bonfim Carregaro, Dr.
(PRESIDENTE/ORIENTADOR)

Antonio de Queiroz-Neto, Livre Docente (UNESP)

Flavio Dessessards de La Côte, Dr. (UFSM)

Santa Maria, 08 de agosto de 2008

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Mariângela e Renato, que sempre me apoiaram, mesmo que isso significasse ficar longe deles, estando ao meu lado e permitindo com que eu crescesse pessoalmente e profissionalmente.

Aos meus avós, Maria e Júlio (in memoriam), que muito acrescentaram em minha educação, ensinando-me valores morais inestimáveis.

AGRADECIMENTOS

Ao Adriano, pela amizade, apoio, conhecimento e confiança desde os tempos de residência, e que é um exemplo de profissional a ser seguido. Meu muito obrigado!!!!!!!!!!!!!!

À Valéria e meus “irmãos” Victor e Pedro, que juntamente com o Adriano, me acolheram e se tornaram minha segunda família. Agradeço de coração tudo que vocês fizeram e fazem por mim!!!

À Melissa, que aturou literalmente, MUITO, de minha parte quando as coisas davam erradas e que acordava às cinco da manhã para me acompanhar no experimento. Amor, obrigado pela paciência!! e espero que ela continue até quando ficarmos velhinhos!!! TE AMO!!!!

Rodrigo, meu irmão, que me mostrou à veterinária, sendo um exemplo a seguir, sempre me dando apoio, mesmo estando longe e de nunca me visitar!!! Né, cabeça!!!!!!

Ao Rômulo, que muito ajudou na realização desse trabalho. Valeu!!

À Gabrielle e a todos os estagiários, monitores da anestesia, pela ajuda e apoio nesses dois anos. Meu Muito Obrigado!

Ao Prof. Flavio, pela colaboração, nos cedendo o espaço para a realização do trabalho e seu cavalo “ICE”, e pela confiança na rotina, muito obrigado!!

Aos pós-graduandos e estagiários da clínica e cirurgia de equinos, que mudaram suas rotinas em dia de experimento e ficavam horas esperando terminar.

Aos Professores Alceu, Alexandre e Ney, pela confiança na rotina.

Aos funcionários, seu Alvarino, Alceuzinho, pela ajuda nos cuidados com os animais.

Aos Pós-Graduandos da Veterinária que me ajudaram nesse período de adaptação, especialmente Guilherme e Eduardo e ao Prof. Zanella e Profa. Sonia.

“O sucesso não é final,
a falha não é fatal:
é a coragem de continuar que conta”

– WISTON CHURCHILL

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Universidade Federal de Santa Maria

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS E EFEITOS SEDATIVOS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE BUPRENORFINA E XILAZINA EM EQUINOS

AUTOR: FERNANDO SILVÉRIO FERREIRA DA CRUZ

ORIENTADOR: ADRIANO BONFIM CARREGARO

Data e Local de Defesa: Santa Maria, 08 de agosto de 2008.

Os agonistas α_2 -adrenérgicos são amplamente empregados na clínica equina, destacando-se na terapia antálgica pela intensa sedação e por produzirem moderada analgesia visceral. Os opióides, apesar de serem utilizados na terapia antálgica de equinos, parecem ainda ter seu uso relativamente restrito, principalmente pela excitação observada quando da utilização destes. O estudo teve como objetivo investigar o efeito sedativo e as alterações hemodinâmicas, pulmonares e digestória decorrentes da utilização da associação neuroleptoanalégsica entre a buprenorfina e diferentes doses de xilazina. Utilizou-se 6 equinos de ambos os sexos, com média de peso de 400kg. Os animais foram divididos em quatro grupos autocontrole, sendo grupo controle, administração de solução fisiológica 0,9% IV, e outros três grupos, com a associação de buprenorfina 10 μ g/kg associada a diferentes doses de xilazina, 0,25 mg/kg (BX25), 0,5 mg/kg (BX50) e 0,75 mg/kg (BX75) IV. Avaliou-se a atividade sedativa, motilidade intestinal, FC, f, PAS, PAM, PAD, parâmetros hemogasométricos e temperatura corpórea aos 30 min antes, imediatamente antes da administração de qualquer substância para determinação dos valores basais e aos 5min, 15 min, e a cada 15 min até 120 min após o tratamento. A motilidade intestinal foi avaliada pelo mesmo período nos mesmos tempos e a cada duas horas até 12 horas após a administração. Os parâmetros hemogasométricos foram avaliados aos 0, 30 e 60 min. Para as variáveis paramétricas utilizou-se análise de variância para amostras pareadas, com posterior teste de Dunnett. Para comparações entre os grupos, realizou-se análise de variância, seguido de teste de Tukey. Para a variável não-paramétrica, motilidade intestinal, utilizou-se teste de Wilcoxon para amostras pareadas. As diferenças foram consideradas significantes quando $P < 0,05$. Foi observado efeito sedativo significativo nos três grupos com a associação neuroleptoanalégsica, perdurando por até 45 min no BX75 com severa ataxia. Observou-se hipomotilidade 5 minutos após a administração perdurando por 480 min. Os parâmetros hemodinâmicos elevaram-se após os 45 min, não sendo observadas alterações na frequência

respiratória e nos parâmetros hemogasométricos, ocorrendo aumento somente no HCO_3^- . Conclui-se que houve efeito sinérgico entre os dois fármacos, mantendo estabilidade hemodinâmica, com mínimas alterações pulmonares. A hipomotilidade promovida pela associação deve ser considerada quando usada em equinos com distúrbios gastrintestinais.

Palavras-chave: xilazina, buprenorfina, equinos, sedação, analgesia

ABSTRACT

Master's Dissertation
Pharmacology Post-graduate Program
Universidade Federal de Santa Maria

PHYSIOLOGICAL CHANGES AND SEDATIVE EFFECTS OF THE ASSOCIATION BETWEEN BUPRENORPHINE AND XYLAZINE IN HORSES

AUTHOR: FERNANDO SILVÉRIO FERREIRA DA CRUZ

ADVISER: ADRIANO BONFIM CARREGARO

Santa Maria, August 8th 2008.

The α_2 -adrenergic receptor agonists are widely used in equine practice, especially in antalgic therapy, because they promote profound sedation and moderate visceral analgesia. The opioids are used in horses with some restriction due to the excitatory effects in this specie. The objective of this study was to evaluate the sedative effect, hemodynamic, pulmonary and digestory changes due to the neuroleptoanalgesic association of buprenorphine and different doses of xylazine. Six adults horses of both gender, weighting an average of 400 Kg. The animals were control of themselves, being divided into four groups, control group (CG) saline NaCl 0,9% solution administrated IV, and three other groups with buprenorphine 10 μ g/kg associated to three different doses of xylazine, 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) and 0,75 mg/kg (BX75) IV. Sedative effects, gastrointestinal motility, FC, *f*, SAP, MAP, DAP, blood gas tension analysis and core temperature were evaluated 30 min before, immediately before the administration of any treatment for basal values and after 5, 15 and every 15 min until 120 min post-treatment. Gastrointestinal motility was evaluated by the same period and for 12 hours, every 2 hours. Blood samples were collected at 0, 30 and 60 min. Parametric variables were analyzed with ANOVA, followed by Dunnett test for intra group and Tukey test between groups. For the non-parametric variable (intestinal motility) Wilcoxon test was used. Differences was considered significant when $P < 0.05$. Intense sedative effect was observed in the three groups with the neuroleptoanalgesic association lasting 45 min in BX75 with profound ataxia. Intestinal motility decreased with 5 minutes after administration and remained decreased for 8 hours. Hemodynamic parameters started to increased after 30 min and no changes were observed in respiratory frequency and blood gas samples analysis, only HCO_3^- showed increase. Synergistic effect was observed, maintaining hemodynamic stability, with minimal pulmonary effects. The hypomotility observed must be considered when the association is used in horses with gastrointestinal disorders.

Key words: xylazine, buprenorphine, horses, sedation, analgesia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Régua fixa à parede, em centímetros, para avaliação sedativa (a) e demonstração do abaixamento de cabeça (b).....	31
Figura 2 - Avaliação da atividade sedativa em equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	34
Figura 3 - Curva dose-resposta para o efeito sedativo de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	36
Figura 4 - Avaliação da frequência cardíaca (bat/min) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	38
Figura 5 - Avaliação da pressão arterial sistólica (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	40
Figura 6 - Avaliação da pressão arterial média (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	42
Figura 7 - Avaliação da pressão arterial diastólica (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	44
Figura 8 - Avaliação da frequência respiratória (mov/min) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	46

Figura 9 -	Avaliação do pH sanguíneo de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	48
Figura 10 -	Avaliação do HCO ₃ ⁻ (mmol/L) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	49
Figura 11 -	Avaliação da PaCO ₂ (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	49
Figura 12 -	Avaliação da PaO ₂ (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	50
Figura 13 -	Avaliação da SpO ₂ (%) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	50
Figura 14 -	Avaliação do Na ⁺ (mmol/L) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	52
Figura 15 -	Avaliação do K ⁺ (mmol/L) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	52
Figura 16 -	Avaliação da motilidade intestinal de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	54
Figura 17 -	Avaliação da temperatura corpórea (°C) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Avaliação da atividade sedativa (centímetros) em equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	35
Tabela 2 -	Avaliação da frequência cardíaca (bat/min) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (GC) ou 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	39
Tabela 3 -	Avaliação da pressão arterial sistólica (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	41
Tabela 4 -	Avaliação da pressão arterial média (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	43
Tabela 5 -	Avaliação da pressão arterial diastólica (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	45
Tabela 6 -	Avaliação da frequência respiratória (mov/min) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	47
Tabela 7 -	Avaliação do pH, PaO ₂ (mmHg), PaCO ₂ (mmHg), SpO ₂ (%), HCO ₃ ⁻ (mmol/L) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	51

Tabela 8 -	Avaliação do Na ⁺ e K ⁺ (mmol/L) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	53
Tabela 9 -	Avaliação da motilidade intestinal (pontuação) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	55
Tabela 10 -	Avaliação da temperatura corpórea (°C) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).....	57

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	19
3. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS	28
4. MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1. Delineamento experimental	29
4.2. Avaliação da atividade sedativa	30
4.2.1. Teste de abaixamento da cabeça	30
4.3. Avaliação dos parâmetros fisiológicos	31
4.3.1. Monitoração hemodinâmica	31
4.3.2. Monitoração pulmonar	32
4.3.3. Monitoração digestória	32
4.3.4. Temperatura corpórea	33
4.4. Análise estatística	33

5. RESULTADOS	34
5.1. Atividade sedativa	34
5.2. Curva dose-resposta	36
5.3. Parâmetros hemodinâmicos	37
5.4. Frequência respiratória	46
5.5. Parâmetros hemogasométricos	48
5.6. Motilidade intestinal	54
5.7. Temperatura corpórea	56
6. DISCUSSÃO	58
7. CONCLUSÕES	68
8. BIBLIOGRAFIA	69

1. INTRODUÇÃO

A terapia antálgica em equinos tem avançado cada vez mais recebendo a devida atenção, fato esse que se deve principalmente pela melhor caracterização do processo doloroso nessa espécie e pelo reconhecimento por parte dos profissionais.

O processo nociceptivo é complexo e envolve diversos mecanismos, havendo a necessidade de utilizar a analgesia multimodal, diminuindo a sensibilização ou até mesmo abolindo o estímulo nociceptivo em diferentes vias, minimizando a chance de ocorrer à sensibilização central. Para isso, diversos fármacos são utilizados, destacando-se os anti-inflamatórios não esteroidais, anestésicos locais, antagonistas N-metil-D-aspartato, agonistas α_2 -adrenérgicos e os opióides. Os opióides desempenham o papel mais importante na terapia analgésica, por serem um dos mais eficazes.

Em equinos, a utilização dos agentes opióides ainda é limitada, principalmente devido à excitação observada com esses agentes. Outro fato importante é que quando da utilização de agentes sedativos, como os agonistas α_2 -adrenérgicos, os profissionais acabam por confundir, sedação com analgesia, presumindo que só o agente sedativo seja suficiente. Apesar da maior afetividade que existe entre os equinos e seus proprietários, em relação aos bovinos, o custo do tratamento acaba exercendo um peso importante quando da escolha da terapia empregada.

Na maioria das patologias apresentadas por equinos, os anti-inflamatórios não esteroidais são por vezes os únicos agentes utilizados na terapia antálgica. Os agonistas α_2 -adrenérgicos também são utilizados com frequência em equinos, principalmente pela sedação promovida e moderada analgesia visceral, facilitando o manuseio desses animais. Mas devido às alterações hemodinâmicas observadas com esses fármacos, seu uso acaba sendo limitado em algumas patologias, como na síndrome cólica.

A buprenorfina é um opióide semi-sintético agonista parcial, possuindo ação analgésica 25-50 vezes mais potente que a morfina, prolongado período de ação e baixo custo em relação a outros opióides, contribuindo para sua ampla utilização em animais de laboratório e companhia. Em estudo anterior, o uso da buprenorfina isolada em equinos

elevou os parâmetros hemodinâmicos, mas com intensa excitação, tornando-se de difícil utilização.

A terapia antálgica empregada em equinos ainda não é a ideal, devido, principalmente às alterações sistêmicas ou a baixa propriedade analgésica dos fármacos utilizados. A neuroleptoanalgesia entre um agente sedativo e um opióide seria uma boa escolha, visto que haveria diminuição da excitação observada com os opióides e provável melhora dos parâmetros hemodinâmicos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A terapia antálgica na medicina veterinária passou a receber maior atenção por parte dos profissionais, principalmente em relação aos animais de companhia, como cães e gatos, devido à maior integração desses aos seres humanos. Não tão incorporada ao tratamento veterinário, caminha a terapia antálgica em grandes animais, que apresentam limitações impostas, principalmente, pelos próprios profissionais. Por sorte, em comparação aos bovinos, os equinos desempenham papel mais destacado na sociedade, ou seja, a dependência destes para inúmeras situações contribui para um melhor estudo de seu comportamento frente ao estímulo nociceptivo e, conseqüentemente, de sua terapia.

Um dos pontos desfavoráveis para essa expansão está na dificuldade de caracterização do processo nociceptivo. A falta de familiaridade com a espécie em questão também contribui para tal fato (FLECKNELL, 1994; OTTO & SHORT, 1998; SHORT, 1998). Existem diversas particularidades entre as espécies em relação ao comportamento; diferenças essas que interferem diretamente na maneira em como cada animal responde ao processo doloroso, assim como a abordagem do clínico em cada situação (VALVERDE & GUNKEL, 2005).

Sempre que possível, a terapia antálgica deverá ser inicializada antes do estímulo nocivo, caracterizando a analgesia preemptiva, que é definida como a administração de fármacos analgésicos antes do estabelecimento do processo doloroso (HELLYER et al., 2007). Infelizmente, essa prática só é possível em procedimentos eletivos. A analgesia preemptiva irá controlar e minimizar os estímulos dos mecanismos fisiopatológicos associados à dor, como nocicepção, transdução, transmissão e percepção, além de reduzir as doses de fármacos analgésicos necessárias para promover o efeito analgésico e produzindo melhor resposta aos mesmos (VALVERDE & GUNKEL, 2005).

A natureza de trabalho, anatomia, peso, tamanho e velocidade desses animais propiciam a inúmeras patologias ortopédicas como tendinites, artrites e micro-fraturas o que, dependendo da situação, incapacita-os à atividade requerida. Em muitos casos não há sinais clínicos evidentes de desconforto. Com isso, há falha no tratamento e conseqüente agravamento do quadro (RAEKALLIO et al., 1997; HELLEBREKERS, 2002). Outra

patologia por vezes frequente em equinos é a síndrome cólica, situação em que há, por diversas causas, distensão do estômago ou intestino. Ao contrário das doenças articulares, observam-se sinais evidentes de intenso desconforto, destacando-se o olhar para o flanco, inquietude, dilatação nasal, chutes no abdome e movimentos de cavar (SHORT, 1998; HELLEBREKERS, 2002). Um equino com síndrome cólica pode apresentar intenso e contínuo desconforto, podendo causar traumas a si próprio e àqueles que o cercam, sendo necessário um efetivo controle da dor (HAY & MOORE, 1997).

O controle da dor é um dos componentes mais importantes no tratamento da síndrome cólica (ZIMMEL, 2003). O correto tratamento analgésico irá manter o animal confortável, evitando assim, injúrias e aumentando as chances de sobrevivência. A dor também promover efeitos secundários nos animais. Um quadro de dor contínua pode levar a um aumento no metabolismo e alterar a função imunológica, potencialmente acarretando perda de peso e atraso na cicatrização, podendo ainda agravar uma lesão primária gastrointestinal pelo aumento da atividade reflexa adrenérgica (MALONE & GRAHAM, 2002).

Uma gama de agentes analgésicos atuando em diferentes vias da dor pode ser utilizada no tratamento da dor em equinos, pois nem todos os fármacos são efetivos para todas as condições em que a dor está presente, sendo necessária a associação de diferentes grupos farmacológicos (analgesia multimodal) para o tratamento de uma condição álgica específica (HAY & MOORE, 1997; VALVERDE & GUNKEL, 2005).

O processo inflamatório é um dos componentes mais importantes causadores de lesões e dor. Portanto, os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) são comumente utilizados como parte de uma terapia antálgica balanceada devido a sua ação inibitória sobre as enzimas cicloxigenases (COX), necessárias para a produção de prostaglandina durante o processo inflamatório. Dois tipos de enzimas COX são reconhecidos, a COX-1, que é constitutiva e está envolvida na função citoprotetora da mucosa gástrica, função plaquetária e perfusão renal durante quadros de hipotensão e hipovolemia, e a COX-2, a qual é induzida, sendo formada nos locais inflamados produzindo mediadores inflamatórios como a prostaglandina E₂ (HAY & MOORE, 1997; LEES et al., 2004; VALVERDE & GUNKEL, 2005; BOSTRÖM et al., 2006).

Os AINES por possuírem atuação tanto local como central provocando mínimas alterações hemodinâmicas e pulmonares, são amplamente utilizados como a principal, senão a

única terapia antálgica empregada em equinos, apesar da reduzida característica analgésica dessa classe (KALPRAVIDH et al., 1984a; JOHNSON et al., 1993; FLECKNELL, 1994; RAEKALLIO et al., 1997; MOSES & BERTONE, 2002). Dentre os fármacos desse grupo, destacam-se a fenilbutazona e a flunixinina meglumina, as quais atuam principalmente no bloqueio inespecífico da enzima COX, promovendo a interrupção na produção de prostaglandina e outros mediadores químicos da inflamação. Todavia, devido à atuação não seletiva, há um potencial ulcerogênico gastrointestinal após o uso repetitivo (MOSES & BERTONE, 2002).

Outros fármacos utilizados no controle da dor em equinos são os agonistas α_2 -adrenérgicos e os opióides, por possuírem ligação nos receptores ao longo do sistema nervoso entérico, assim como no sistema nervoso central (SNC) em diversas espécies (MERRITT et al., 1998).

Os agonistas α_2 -adrenérgicos são amplamente empregados na clínica equina, em que se destacam na terapia antálgica pela intensa sedação, facilitando o manuseio do animal, e por produzirem moderada analgesia visceral por meio da ligação e ativação desses receptores localizados no SNC e periférico (CLARKE & TAYLOR, 1986; BRYANT et al., 1991; ENGLAND et al., 1992; DAUNT & STEFFEY, 2002).

Os receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos estão presentes nas terminações nervosas simpáticas e neurônios noradrenérgicos do SNC, onde ocorre a inibição da liberação de noradrenalina, sendo responsáveis pela regulação central da pressão arterial, atividade nervosa simpática, processamento nociceptivo e pelo estado de atenção ao meio ambiente (SCHEININ & PIHLAVISTO, 2000). Os receptores α_2 -adrenérgicos pós-sinápticos estão localizados em diversos tecidos, como fígado, pâncreas, plaquetas e rins, possuindo distintas funções fisiológicas, em que se observa alteração da função secretora dos rins, diminuição das secreções do trato gastrointestinal (TGI) e da motilidade, além da agregação plaquetária e contração da musculatura vascular (KHAN et al., 1999; SCHEININ & PIHLAVISTO, 2000).

De acordo com England & Clarke (1996), os efeitos analgésicos dos agonistas α_2 -adrenérgicos são observados quando se utilizam doses elevadas, enquanto que menores doses são suficientes para produzir sedação. Acredita-se que a analgesia produzida por essa classe seja devido à estimulação dos receptores α periféricos e centrais via receptores opióides (GREENE & THURMON, 1988) ou ainda, por sua atuação no trato gastrointestinal reduzindo

a motilidade e a distensão da parede intestinal, podendo dessa maneira reduzir o desconforto abdominal (HAY & MOORE, 1997). Segundo Merritt et al. (1998), os agonistas α_2 -adrenérgicos atuam inibindo a atividade colinérgica pós-ganglionar.

A xilazina foi primeiramente sintetizada na Alemanha em 1962 para ser utilizada no controle da hipertensão, sendo demonstrado possuir potentes efeitos sedativos em animais (MOENS, 2000). No Brasil, a xilazina é o fármaco mais utilizado desse grupo. Entretanto, o diminuto período de ação, em torno de 20 a 30 minutos, inviabiliza-a para o uso em algumas situações (LOWE & HILFIGER, 1986; QUEIROZ-NETO et al., 1998). Ademais, destaca-se a intensa atuação nos parâmetros hemodinâmicos, observando-se arritmias, bradicardia e bloqueio atrioventricular de segundo grau, hipotensão, aumento da pressão venosa central, redução do débito cardíaco e volume sistólico, aumento da resistência vascular e depressão respiratória o que, por vezes, agrava o quadro sistêmico já comprometido do paciente com cólica (KALPRAVIDH et al., 1984a; MUIR & ROBERTSON, 1985; HASKINS et al., 1986; QUEIROZ-NETO et al., 2000). Uma das alterações mais proeminentes no sistema respiratório, quando da utilização dos agonistas α_2 -adrenérgicos, como xilazina, detomidina, medetomidina e romifidina é a redução na pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (VALVERDE & GUNKEL, 2005).

A xilazina parece ainda causar diminuição na atividade elétrica e mecânica do estômago, intestino delgado, ceco, cólon maior e menor, mas possui mínimo efeito nas porções proximais do trato gastrointestinal (MALONE & GRAHAM, 2002), o que poderia agravar a hipomotilidade apresentada em alguns quadros de cólica.

Os mecanismos pelos quais os agonistas α_2 -adrenérgicos produzem seus efeitos parecem ser na maioria dos casos dose-dependente. Os efeitos hemodinâmicos são produzidos principalmente devido à diminuição da liberação de catecolaminas em situações de estresse, reduzindo assim os níveis plasmáticos de catecolaminas ou quando é realizada a administração intravenosa rápida, em que há aumento na concentração plasmática do fármaco, estimulando os receptores α_2 -periféricos da musculatura lisa vascular causando, de maneira súbita, hipertensão e provocando bradicardia reflexa, que por sua vez culminará em redução no débito cardíaco (TALKE, 2000).

Tradicionalmente os opióides têm sido utilizados em equinos, principalmente pelas vias intravenosa e intramuscular para promover analgesia. Recentemente, outras vias de

administração, como a epidural e transdérmica, tem sido mais utilizadas devido a sua efetividade (VALVERDE & GUNKEL, 2005) e maior período de ação no manejo da dor. Os opióides são amplamente utilizados em outras espécies, principalmente nos animais de companhia, como parte do manejo pré, trans e pós-operatório, por causarem diminuição ou abolição da dor, participando dessa maneira de uma anestesia balanceada. Adicionalmente, a analgesia promovida por essa classe farmacológica irá reduzir a necessidade de agentes anestésicos, como os inalatórios, minimizando os efeitos colaterais provocados por esses fármacos (BENNET & STEFFEY, 2002).

Apesar de serem utilizados na terapia antálgica de equinos, os opióides parecem ainda ter seu uso relativamente restrito, principalmente pela excitação observada quando da utilização desses. De acordo com Valverde & Gunkel (2005), a excitação é observada quando os opióides são administrados isoladamente e em animais sem dor. Segundo Tobin et al. (1979a, b) os opióides agonistas puros como, morfina, apomorfina e principalmente o fentanil podem provocar excitação, comprovada pela intensa atividade locomotora. A utilização de agonistas puros mais recentes também demonstrou o mesmo efeito, inviabilizando o uso isolado na maioria das situações (MAMA et al., 1993; PASCOE et al., 1993; HARKINS et al., 1997).

De acordo com Taylor (1986) os opióides também possuem uma reputação de causarem intensa depressão respiratória, o que ocasionou a diminuição na sua utilização clínica, além de ser considerado que os opióides prolongam a recuperação anestésica quando utilizados no trans-operatório ou ainda antes desses recuperarem a consciência na recuperação.

Outro fator que muitas vezes inviabiliza a utilização dos opióides em equinos é a hipomotilidade observada. De acordo com Carregaro et al. (2006), a buprenorfina causou hipomotilidade 15 minutos após sua administração, perdurando por até seis horas. Outros autores também relatam a hipomotilidade como um dos principais efeitos deletérios nessa espécie, podendo desencadear patologias intestinais como compactação (SJOKA et al., 1988; MERRITT et al., 1989; BENNETT & STEFFEY, 2002). Durante as administrações por bolus intermitentes ou por infusão contínua, os opióides parecem desenvolver mais facilmente a hipomotilidade, quadro não desejável, pois poderia aumentar as chances do animal desenvolver íleo paraltico, principalmente quando a hipomotilidade persiste por longos períodos (DRIESSEN, 2007).

Comumente, os analgésicos opióides são associados a fármacos sedativos devido aos efeitos excitatórios observados pela utilização dos mesmos isoladamente e por se conseguir uma potencialização no efeito analgésico e sedativo, aumentando o período de ação desses fármacos. Dessa maneira, se consegue reduzir as doses necessárias para provocar sedação e analgesia, devido ao efeito sinérgico observado, diminuindo também os efeitos colaterais observados quando da utilização isolada dos fármacos (MALONE & GRAHAM, 2002; VALVERDE & GUNKEL, 2005).

A buprenorfina é um opióide semi-sintético, derivado da tebaína, altamente lipofílico, com ação agonista parcial nos receptores mu (μ), sendo amplamente empregada como agente analgésico em cães e gatos (TAYLOR et al., 2001; ROBERTSON et al., 2003; ROBERTSON & TAYLOR., 2004; JARAMILLO et al., 2006), e também utilizada em ovelhas (OTTO et al., 2000), cabras (INGVAST-LARSSON et al., 2007) e ratos (PENDERIS & FRANKLIN., 2005; KÖGEL et al., 2005). Entretanto, para a espécie equina, a buprenorfina apresenta restrições devido às alterações promovidas, principalmente excitação (CARREGARO et al., 2007).

Em muitas espécies apresenta, aparentemente, ação antagonista em receptores kappa (κ), sendo definida como agonista-antagonista (GOODMAN & GILMAN, 1996; JARAMILLO et al., 2006). Seu efeito agonista parcial define-a como um opióide o qual tem efeito teto abaixo do máximo possível, conseguido com opióides agonistas puros (KENAKIN, 1987). Essa característica possibilita o uso do fármaco por um período prolongado e até em doses mais elevadas, comparadas à morfina, uma vez que os efeitos adversos são menos intensos (COWAN et al., 1977; ELKADER & SPROULE, 2005). Além disso, sua potente ação analgésica, 25 a 50 vezes superior à morfina, prolongado período de ação e, principalmente o baixo custo em relação a outros opióides, contribui para que seja muito difundida na terapia antálgica em animais de laboratório (FLECKNELL, 1996; GADES et al., 2000, ROUGHAN & FLECKNELL, 2002).

Devido às mínimas alterações hemodinâmicas promovidas por esse fármaco em pequenos animais e humanos, ela acaba por se destacar entre outros agentes do mesmo grupo (STEPIEN et al., 1995; SOUZA et al., 2004b). Em equinos, alguns autores relatam que o fármaco promove mínimas alterações cardiovasculares (HALL & CLARK, 1991), outros

possuem opinião contrária, comprovando que a buprenorfina promove taquicardia e hipertensão arterial após a administração (SZOKE et al., 1998; CARREGARO et al., 2006).

A estrutura química da buprenorfina é similar à morfina, mas uma diferença é a presença do *N-ciclopropilmetil*, que sendo um análogo dos opióides, pode muitas vezes atuar, particularmente, como um potente antagonista da morfina (OHTANI, 2007). A buprenorfina é biotransformada por N-dealquilação em norbuprenorfina, e ambas sofrem glicuronização. A norbuprenorfina é um metabólito ativo com um quinto da potência da buprenorfina (ELKADER & SPROULE, 2005).

A alta lipossolubilidade e o alto volume de distribuição da buprenorfina caracterizam um período de latência relativamente curto o que permite a ligação rápida do fármaco com os receptores opióides no SNC. Ademais, sua alta afinidade e atividade intrínseca, promove um longo período de ação e efeitos dose-dependente (VADIVELU & HINES, 2004; ELKADER & SPROULE, 2005; CARREGARO et al., 2006; JARAMILLO et al., 2006). Por ser um agonista parcial, as menores doses parecem possuir características analgésicas e as doses mais elevadas, podem ser menos efetivas. Deve-se esse fato a característica da curva dose-resposta em forma de sino observado em ratos e camundongos. Isso significa que o aumento da dose da buprenorfina além de certos limites, não ira aumentar a analgesia (LASCELLES, 2002; JARAMILLO et al., 2006), caracterizando o efeito teto citado por KENAKIN (1987).

A atuação da buprenorfina no sistema cardiopulmonar parece ter resultados ambíguos. Em humanos e pequenos animais a buprenorfina destaca-se por promover mínimas alterações (SCOTT et al., 1980; STEPIEN et al., 1995; MARTINEZ et al., 1997; SOUZA et al., 2004a, b). Em equinos existem diferenças nos resultados, atestando discretas alterações por alguns autores (HALL & CLARKE, 1991; van DIJK et al., 2003) e estimulação do sistema hemodinâmico por outros, com aumento na frequência cardíaca e pressão arterial (SZOKE et al., 1998; CARREGARO et al., 2006).

Na literatura disponível, existem poucos artigos que enfatizam o uso da buprenorfina em equinos. Szoke et al. (1998) avaliaram as possíveis alterações ocasionadas com o uso desse fármaco em equinos saudáveis e em outros com doença pulmonar obstrutiva crônica, concluindo que a buprenorfina promoveu excitação em ambos os grupos, elevando os parâmetros hemodinâmicos mas com discreta variação respiratória e nenhuma alteração ácido-base. Em outros estudos, Carregaro et al. (2006; 2007), avaliaram os parâmetros

fisiológicos, algosimétricos e comportamentais desse fármaco. Os autores concluíram que o mesmo conferiu prolongada analgesia, principalmente com a dose de 10 µg/kg. Todavia, os animais apresentaram moderada excitação e elevação dos parâmetros hemodinâmicos, dentre os quais a frequência cardíaca, pressões arteriais e débito cardíaco.

Existem vários relatos sobre a utilização do butorfanol em equinos (BRUNSON & MAJORS, 1987; BROWNING & COLLINS, 1994; MERRITT et al., 1998; CLARK & CLARK, 1999; CORLETTTO et al., 2005). O butorfanol é um opióide sintético cinco vezes mais potente que a morfina. Por possuir marcante analgesia visceral e discreta depressão respiratória o butorfanol é amplamente utilizado no tratamento antálgico de alguns quadros de cólica (KALPRAVIDH et al., 1984a, b; SKARDA et al., 2003).

Os opióides com propriedade agonista-antagonista como o butorfanol, são preferidos à morfina na prática clínica equina. Devido a essa propriedade, o butorfanol irá promover analgesia principalmente pela ativação dos receptores κ ; nos receptores sigma (σ) e delta (δ) possui uma ligação moderada como agonista. O receptor κ está relacionado a atividade analgésica e sedativa, já o receptor μ promove analgesia, euforia, dependência e depressão respiratória (HOSGOOD, 1990).

Os agonistas-antagonistas são amplamente utilizados por não possuírem efeitos colaterais tão pronunciados e pela ampla margem de segurança. Em equinos, o butorfanol poderia ser o fármaco de eleição no tratamento antálgico, mas devido seu curto período de ação fazem-se necessárias diversas reaplicações em curtos intervalos de tempo, inviabilizando seu uso devido ao alto custo do fármaco (MERRITT et al., 1998; CORLETTTO et al., 2005).

Nolan e Hall (1984) avaliaram a associação de uma dose fixa de xilazina com buprenorfina ou metadona em pôneis, verificando que, apesar da moderada sedação, os parâmetros hemodinâmicos sofreram redução, inclusive com o aparecimento de bloqueio átrio-ventricular ao exame eletrocardiográfico. Ressalta-se que os referidos autores utilizaram as doses fixas de 4 µg/kg de buprenorfina e 0,7 mg/kg de xilazina.

Apenas outro estudo investiga a associação do referido opióide a um agonista α_2 -adrenérgico, no caso a detomidina, com cunho clínico em equinos. Neste caso, van Dijk et al. (2003) constataram que os animais não apresentaram alterações significantes das variáveis fisiológicas observadas.

Mee et al., (1998) relataram que os equinos submetidos a cirurgias de emergência possuem um aumento na mortalidade de 9,86% quando comparados com animais submetidos a cirurgias eletivas. Devido a esse fato, se torna de extrema importância minimizar os efeitos deletérios causados pelos agentes utilizados no controle da dor e/ou sedação dos equinos evitando o agravamento do quadro.

3. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS

O presente estudo teve como objetivo investigar o efeito sedativo e as alterações hemodinâmicas, pulmonares e digestórias decorrentes da utilização da associação neuroleptoanalgésica entre a buprenorfina e diferentes doses de xilazina em equinos.

Justifica-se o estudo proposto uma vez que para o manuseio de equinos, tanto para a realização de exames clínicos como para a preparação do animal frente a um procedimento cirúrgico, há necessidade de uma sedação satisfatória, a fim de auxiliar a conduta exigida.

Os agonistas α_2 -adrenérgicos, como a xilazina, são os mais utilizados nestes casos, por possuírem efeito sedativo e analgésico, embora produzam alterações significativas nos sistemas hemodinâmico e pulmonar.

Em estudo recente (CARREGARO et al., 2006; 2007), investigou-se a atuação da buprenorfina nessa espécie, observando considerável efeito analgésico entretanto, associado à excitação comportamental e conseqüentemente elevação dos parâmetros hemodinâmicos (CARREGARO et al., 2006).

A síndrome cólica na espécie equina geralmente esta associada à dor intensa e acentuada depressão hemodinâmica, inviabilizando o uso isolado da xilazina, pois haveria um agravamento do quadro. Com a diminuição da dose de xilazina associada à buprenorfina, realizando dessa maneira uma neuroleptoanalgesia com sedação satisfatória e mínimo comprometimento circulatório.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal da Universidade Federal de Santa Maria, campus de Santa Maria, em conformidade com as normas internacionais para uso de animais de experimentação sob o protocolo de número 50-2006.

Foram utilizados seis equinos adultos de raças variáveis, machos ou fêmeas, considerados clinicamente sadios após exame clínico e laboratorial, e com peso entre 300 e 500 kg. Os animais foram mantidos a pasto com capim e, adicionalmente, fornecido ração comercial e feno. Os mesmos eram pesados anteriormente ao dia do experimento, evitando alterações nas doses administradas, trimestralmente pulverizados com inseticida piretróide deltametrina 2,5% e desverminados com ivermectina a 1%.

4.1. Delineamento experimental

O estudo constou de quatro grupos experimentais, formados por seis animais autocontroles, eliminando a variação individual. Desse modo, os animais foram dispostos em grupo controle (GC), no qual receberam 10 ml de solução salina IV, e outros três grupos recebendo a associação entre buprenorfina¹ 10 µg/kg IV e xilazina² 0,25 mg/kg IV (BX25), buprenorfina 10 µg/kg IV e xilazina 0,50 mg/kg IV (BX50) e buprenorfina 10 µg/kg IV e xilazina 0,75 mg/kg IV (BX75).

Os animais foram dispostos nos grupos de modo aleatório e por sorteio, a fim de evitar um possível condicionamento dos animais às instalações e condições experimentais. O intervalo entre os tratamentos foi superior a 10 dias.

¹ Temgesic® - Schering-Plough, Rio de Janeiro, RJ, BR.

² Sedazine® - Schering-Plough, Rio de Janeiro, RJ, BR.

Os animais foram submetidos à avaliação sedativa, monitoração cardiopulmonar, termoregulatória e digestória. Para se obter menor alteração possível dos parâmetros analisados, os animais foram dispostos em baias no dia anterior ao tratamento, com alimentação *ad libitum*. Na manhã seguinte, os animais receberam feno e após uma hora, foram conduzidos ao tronco de contenção, onde foi realizada a paramentação dos mesmos. A avaliação sedativa e mensuração dos parâmetros cardiopulmonares, digestório e temperatura corpórea foram realizadas 30 minutos antes, imediatamente antes da administração de qualquer substância para determinação dos valores basais e aos 5 min, 15 min, 30 min, e a cada 15 min até 120 min após o tratamento. A motilidade intestinal foi avaliada pelo mesmo período nos mesmos tempos e a cada duas horas até 12 horas após a administração.

4.2. Avaliação da altura da cabeça

4.2.1. Teste de abaixamento da cabeça

A avaliação sedativa teve o valor registrado estabelecido pela distância entre o lábio inferior e o chão, em centímetros, a qual era realizada com o auxílio de uma régua fixa à parede próxima à cabeça do animal. A intensidade de abaixamento foi determinada como sendo a diferença entre a medida obtida em um dado tempo e o controle do próprio animal, eliminando assim a variação individual devido à diferença de tamanho entre os animais.

Adicionalmente, realizou-se curva dose-resposta para a verificação da relação entre o aumento da dose de xilazina e a resposta sedativa. Para isso utilizou-se a relação de área sob a curva do grupo correspondente, a qual foi formada pela base (grupo controle) e o grupo estudado, obtendo-se o valor em gramas, por meio de balança de precisão.

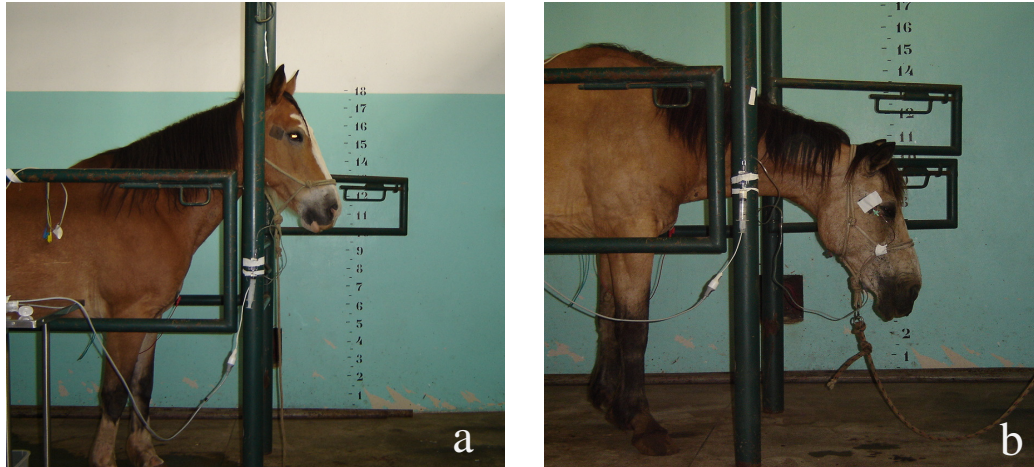


Figura 1 – Régua fixa à parede, em centímetros, para avaliação sedativa (a) e demonstração do abaixamento de cabeça (b).

4.3. Avaliação dos parâmetros fisiológicos

4.3.1. Monitoração hemodinâmica

Os parâmetros hemodinâmicos foram avaliados com auxílio de monitor multiparamétrico³.

Os registros de frequência (FC) e ritmo cardíacos foram determinados por meio de derivação base-ápice, segundo Bonagura & Muir (1991), com auxílio de adesivos dispostos nas regiões da cernelha, axila e porção esquerda pescoço.

As pressões arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram mensuradas, com auxílio de um cateter 20G, por punção da artéria facial transversa. Para isso, realizou-se tricotomia e anti-sepsia com posterior bloqueio anestésico local com 1 ml de lidocaína 2%⁴ SC. Após 10 minutos, cateterizou-se a artéria, conectando-a a um transdutor de pressão, obtendo-se assim as pressões em milímetros de mercúrio (mmHg). O transdutor foi posicionado na altura do coração, alinhado ao cotovelo. Em seqüência, o módulo da pressão arterial foi zerado a fim de se evitar variação gravitacional.

³ Monitor Modular Máximo, Ecafex Industria Comercial, São Paulo, SP, BR.

⁴ Xilestesin 2% - Cristália Prod. Quím. Farm Ltda, Itapira, SP, BR.

4.3.2. Monitoração pulmonar

A frequência respiratória (f) foi mensurada por visualização, em movimentos por minuto.

Os parâmetros hemogasométricos foram obtidos por meio de colheita de sangue da artéria facial transversa. Foi aspirada uma amostra de descarte e logo em seguida, colhido 2 ml de sangue, acondicionado em seringa previamente heparinizada. Imediatamente após a colheita, as amostras foram vedadas e acondicionadas em gelo, impedindo assim alterações nas pressões dos gases nas mesmas.

Os valores foram obtidos por meio de leitor hemogasométrico⁵ nos momentos zero, 30 e 60 minutos. Determinou-se pH, tensão arterial de CO₂ (PaCO₂), tensão arterial de O₂ (PaO₂), bicarbonato (HCO₃⁻), saturação de hemoglobina (SpO₂) e concentrações de sódio (Na⁺) e potássio (K⁺).

4.3.3. Monitoração digestória

A avaliação da motilidade intestinal foi obtida por estetoscopia abdominal, segundo Teixeira-Neto et al. (2004). Para isso, o flanco lateral direito foi dividido em duas porções, avaliando-se a abertura da válvula íleo-cecal, na fossa paralombar (porção dorsal) e o cólon ventral direito, próximo ao rebordo das últimas três costelas. O mesmo foi realizado do lado esquerdo, avaliando-se a motilidade do cólon dorsal, na porção caudal da fossa paralombar e o cólon ventral, na porção ventral do abdome.

Cada quadrante foi auscultado por no mínimo um minuto, com um intervalo de poucos segundos entre eles. Uma pontuação subjetiva foi designada para cada quadrante (0 - ausência de som; 1 - sons tipo crepitação, pouco audíveis e abafados, com frequência de uma vez por minuto; 2 - sons tipo crepitação, pouco audíveis e abafados, com frequência de duas vezes por

⁵ Omni C, Roche Diagnostica Brasil, São Paulo, SP, BR

minuto; 3 - sons tipo borborigmos, bem audíveis, com frequência de uma vez por minuto; 4 - sons tipo borborigmos, bem audíveis, com frequência maior que duas vezes por minuto).

Para uma perfeita padronização, as auscultações foram realizadas por apenas um indivíduo. Após isso, as pontuações eram somadas, podendo receber valores entre 0, ou seja, parada completa dos movimentos intestinais, e 16, atestando motilidade normal.

4.3.4. Temperatura Corpórea

A temperatura corpórea foi mensurada através de termômetro digital³ inserido no reto, em graus Celsius (°C).

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada de acordo com Callegari-Jacques (2003), utilizando-se o programa GraphPad InStat 4⁶.

Para as variáveis paramétricas abaixamento de cabeça, FC, PAM, PAS, PAD, *f*, temperatura corpórea e parâmetros hemogasométricos, utilizou-se análise de variância (ANOVA) para amostras pareadas, com posterior teste de Dunnett para comparações de médias dentro de cada grupo em relação ao tempo 0 minuto. Para comparações entre os grupos, em cada momento, realizou-se ANOVA, seguido de teste de Tukey. Para a variável não-paramétrica motilidade intestinal, foi utilizado o teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

As diferenças foram consideradas significantes quando $P < 0,05$. Todos os resultados paramétricos foram expressos em média \pm desvio padrão. As pontuações correspondentes à motilidade intestinal foram expressas em mediana \pm intervalo interquartil.

⁶ GraphPad InStat, GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA.

5. RESULTADOS

5.1. Atividade sedativa

No grupo controle não se observou nenhuma alteração significativa. Foi observado efeito sedativo significativo no grupo BX25 até os 15 min, em BX50 até aos 30 e em BX75 até aos 45 min em relação ao basal correspondente (Figura 2). Observando a Figura 2, pode-se notar evidente sedação, em que BX25 diferiu do controle aos 5 min. Já BX50 e BX75 diferiram do grupo controle entre 5 e 30 min. Ambos diferiram de BX25, sendo que BX50 diferiu apenas aos 30 min e BX75 diferiu dos cinco aos 30 min. Também foi observada diferença do BX50 com 5 min, como demonstrado na Tabela 1.

Após os 60 min, notaram-se diferenças pelo efeito excitatório, observando-se isso do BX25 em relação ao controle aos 105 min. O BX50 e BX75 diferiram de controle entre 90 e 120, sendo que BX75 diferiu também aos 75 min.

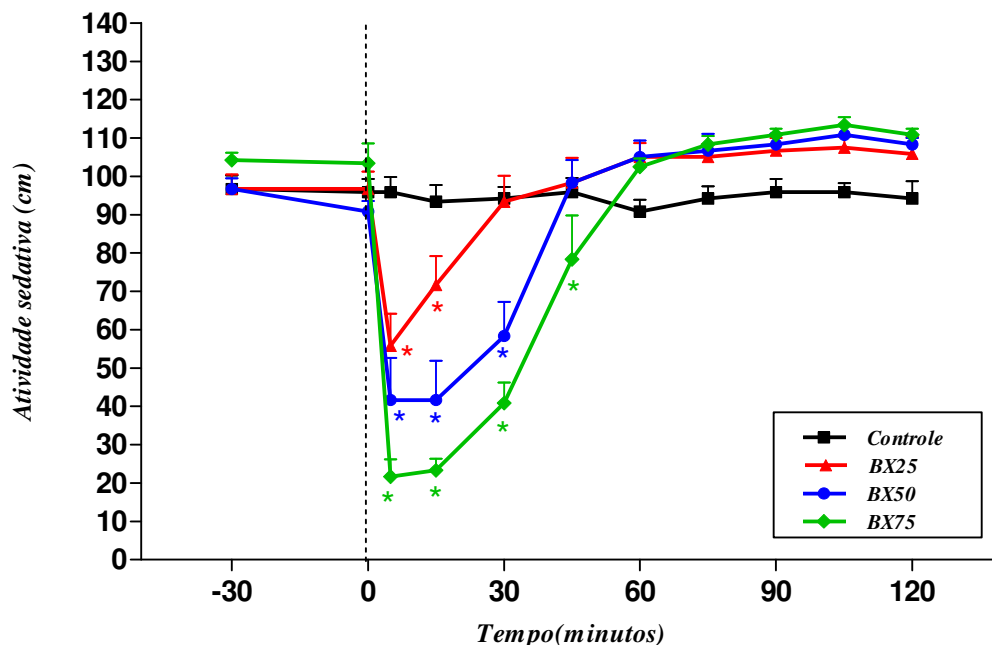


Figura 2- Avaliação da atividade sedativa em equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

Tabela 1- Avaliação da atividade sedativa (centímetros) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média (X) ± desvio padrão (DP).

Grupos	Momentos (minutos)										
	-30	0	5	15	30	45	60	75	90	105	120
GC	97±9	96±9 ^a	96±10 ^a	93±11 ^a	94±7 ^a	96±6 ^a	91±7 ^a	94±8 ^a	96±9 ^a	96±6 ^a	94±11 ^a
BX25	97±9	97±11 ^{ab}	56±20 ^{**b}	72±18 ^{**a}	93±17 ^a	98±16 ^a	105±9 ^a	105±8 ^{ab}	107±8 ^{ab}	108±7 ^b	106±11 ^{ab}
BX50	97±7	91±7 ^a	42±27 ^{**bc}	42±25 ^{**ab}	58±22 ^{**b}	98±14 ^a	105±10 ^a	107±11 ^{ab}	108±7 ^b	111±6 ^b	108±4 ^b
BX75	104±5	103±13 ^{ab}	22±11 ^{**c}	23±8 ^{**b}	41±13 ^{**b}	78±28 ^{**a}	103±5 ^a	108±5 ^b	111±4 ^b	113±5 ^b	111±4 ^b

Médias significantes: * P<0,05; **P<0,01 para comparações intra-grupo, segundo teste de Dunnett.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si, para comparações inter-grupos, segundo teste de Tukey.

5.2. Curva dose-resposta

Na Figura 3 observa-se a curva dose-resposta para o efeito sedativo da xilazina, mostrando que com o aumento da dose, ou seja, doses maiores que 0,25 mg/kg possuem maior efeito sedativo, demonstrando o efeito dose-dependente da xilazina.

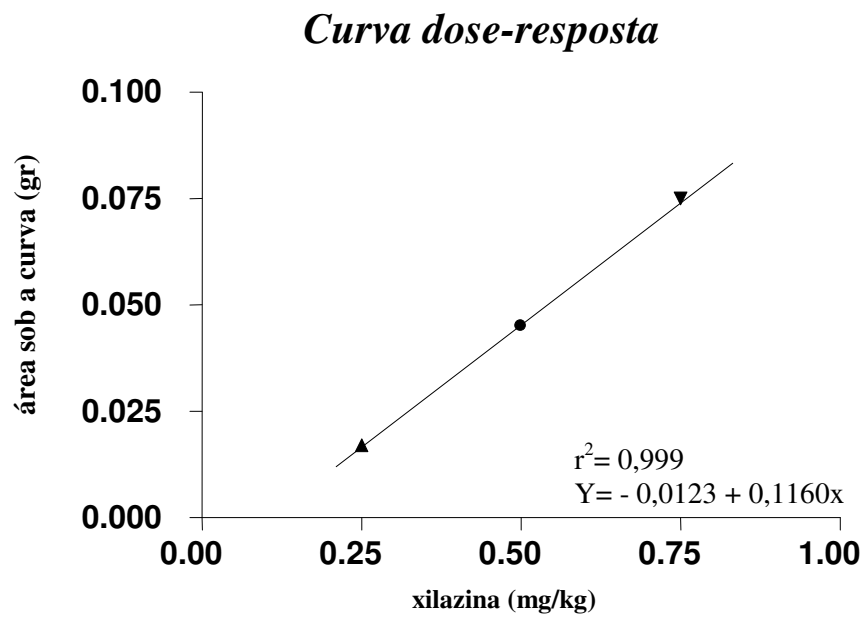


Figura 3- Curva dose-resposta para o efeito sedativo de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75).

5.3. Parâmetros hemodinâmicos

Nenhuma diferença significativa foi observada no grupo controle ao longo do tempo em relação ao basal para frequência cardíaca. No grupo BX25, observou-se taquicardia com diferença significativa a partir dos 45 min e em BX50 e BX75 a diferença significativa ocorreu a partir dos 45 minutos para ambos os grupos (Figura 4). Observando a Tabela 2, quando comparados entre grupos, BX25 diferiu do grupo controle aos 45, 60 e aos 105 min, já BX50 e BX75 diferiram logo aos 5 e depois só com 105 e 120 min. BX75 também diferiu aos 90 min de GC.

Apesar de não disposto na Figura 4, outro fato observado foi a bradicardia intensa nos primeiros dois minutos de avaliação nos grupos com xilazina, com o aparecimento de bloqueio atrioventricular. No BX25 a frequência cardíaca teve uma média de 23 bat/min, BX50 de 21 bat/min e no BX75 16 bat/min com o bloqueio atrioventricular sendo mais persistente no BX75.

Observando as Figuras 5 e 7, a PAS e PAD não apresentaram diferenças significativas em relação ao basal no grupo controle. Já a PAM (Figura 6) foi diferente estatisticamente aos 15 min. Observa-se que aos 5 min houve aumento nos valores das pressões arteriais sem diferença estatística, com os valores voltando próximo do basal já aos 15 min. Aumentos significantes ocorreram a partir dos 30 min, sendo que no BX25 houve diferença na PAS com 45 min e na PAM a partir dos 30 min, ambas perdurando até o final dos momentos, para a PAD a diferença significativa só ocorreu aos 45 min (Figuras 5, 6 e 7).

Comparando-se as Figuras 5, 6 e 7 respectivamente, observa-se que para PAS, PAM e PAD o BX50 diferiu estatisticamente do valor basal a partir dos 45 min até o final dos momentos. Em BX75 houve diferença estatística após 75 min perdurando até os 120 min para PAS, para a PAM a diferença ocorreu a partir dos 60 min, assim como, para a PAD, exceto aos 75 min.

Na comparação entre grupos BX50 diferiu do grupo controle aos 45 e 60 min, BX75 diferiu de BX50 aos 45 min e do grupo controle aos 105 e 120 min em relação à PAS. Na

comparação da PAD, BX25 diferiu de BX75 aos 45 min e BX50 diferiu do grupo controle dos 75 aos 105 min (Tabelas 3 e 5).

A Tabela 4 demonstra que para a PAM, o grupo BX25 diferiu do grupo controle aos 45, 60 e 120 min e BX50 diferindo aos 45 e após 75 min até o final das avaliações e estatisticamente diferente de BX75 aos 45 min. Esse por sua vez, foi diferente de BX25 aos 30 e 45 min e em relação ao grupo controle, aos 75, 105 e 120 min.

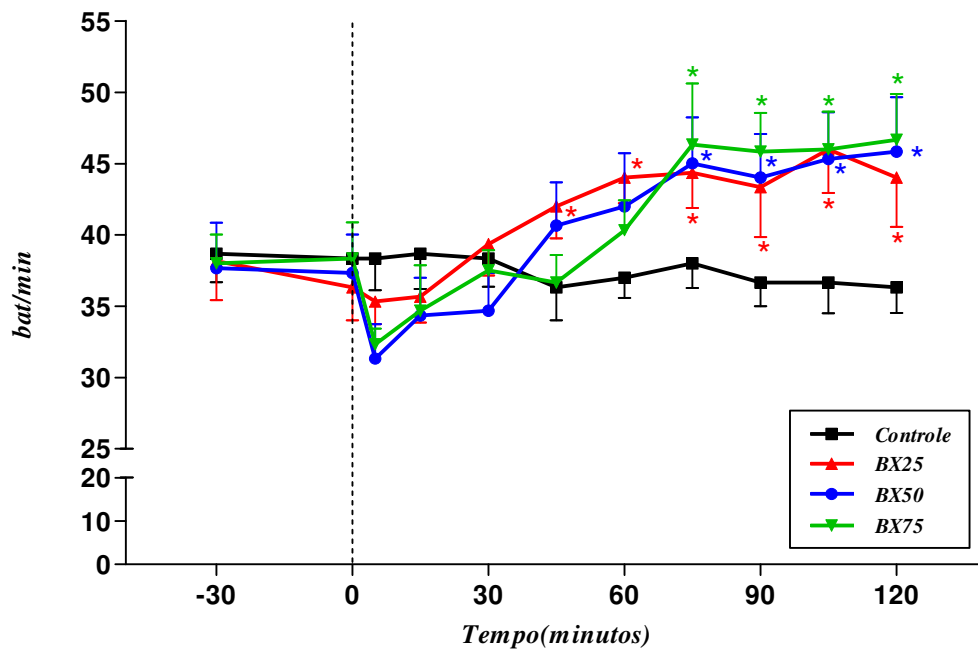


Figura 4- Avaliação da frequência cardíaca (bat/min) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

Tabela 2- Avaliação da frequência cardíaca (bat/min) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (GC) ou 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média ± desvio padrão.

Grupos	Momentos (minutos)										
	-30	0	5	15	30	45	60	75	90	105	120
GC	39±5	38±5 ^a	38±5 ^a	39±6 ^a	38±5 ^a	36±6 ^a	37±4 ^a	38±4 ^a	37±4 ^a	37±5 ^a	35±4 ^a
BX25	38±7	36±6 ^a	35±4 ^{ab}	36±4 ^a	39±5 ^a	42±6 ^{**ab}	44±4 ^{**ab}	44±6 ^{**a}	43±9 ^{**ab}	46±7 ^{**b}	44±8 ^{**ab}
BX50	38±8	37±7 ^a	31±6 ^b	34±7 ^a	35±7 ^a	41±7 ^a	42±9 ^a	45±8 ^{*a}	44±8 ^{*ab}	45±8 ^{*b}	46±9 ^{**b}
BX75	38±5	38±6 ^a	32±3 ^b	35±8 ^a	38±3 ^a	37±5 ^a	40±5 ^a	46±10 ^{*a}	46±7 ^{*b}	46±6 ^{*b}	47±8 ^{*b}

Médias significantes: * P<0,05; **P<0,01 para comparações intra-grupo, segundo teste de Dunnett.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si, para comparações inter-grupos, segundo teste de Tukey.

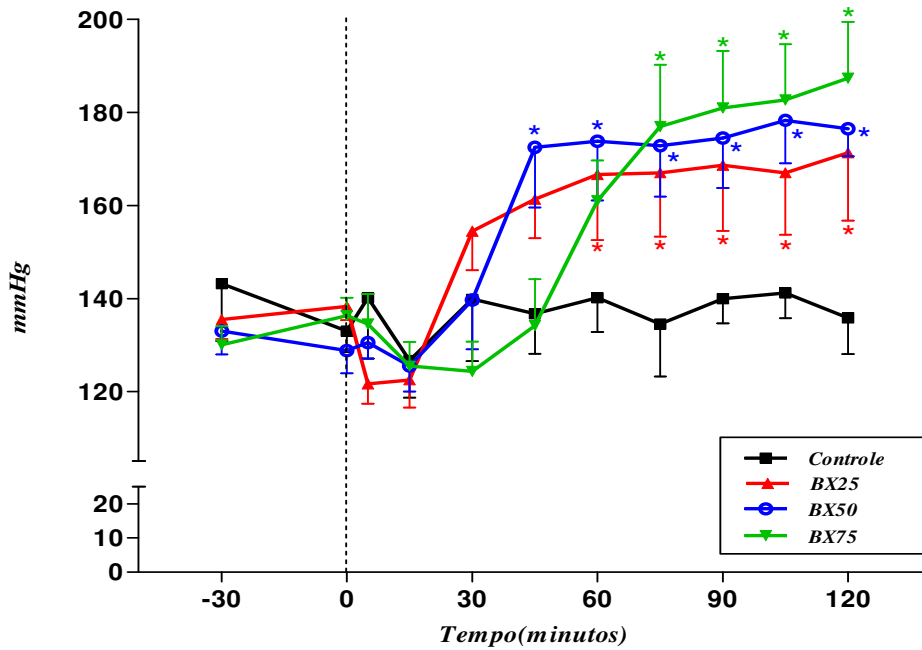


Figura 5- Avaliação da pressão arterial sistólica (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

Tabela 3- Avaliação da pressão arterial sistólica (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média (X) ± desvio padrão (DP).

Grupos	Momentos (minutos)										
	-30	0	5	15	30	45	60	75	90	105	120
GC	143±30	133±11 ^a	140±32 ^a	127±20 ^a	140±33 ^a	137±21 ^a	140±18 ^a	135±28 ^a	140±13 ^a	141±13 ^a	136±19 ^a
BX25	136±10	138±7 ^a	122±10 ^a	123±15 ^a	155±21 ^a	161±20 ^{ab}	167±35 ^{*ab}	167±34 ^{*a}	169±35 ^{*a}	167±32 ^{*ab}	171±36 ^{**ab}
BX50	133±12	129±12 ^a	131±8 ^a	126±13 ^a	140±26 ^a	173±32 ^{**b}	174±31 ^{**a}	173±27 ^{**a}	175±26 ^{**a}	178±23 ^{**ab}	177±15 ^{**ab}
BX75	130±10	136±9 ^a	135±16 ^a	126±13 ^a	124±16 ^a	134±24 ^a	161±21 ^a	177±33 ^{**a}	181±30 ^{**a}	183±29 ^{**b}	187±30 ^{**b}

Médias significantes: * P<0,05; **P<0,01 para comparações intra-grupo, segundo teste de Dunnett.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si, para comparações inter-grupos, segundo teste de Tukey.

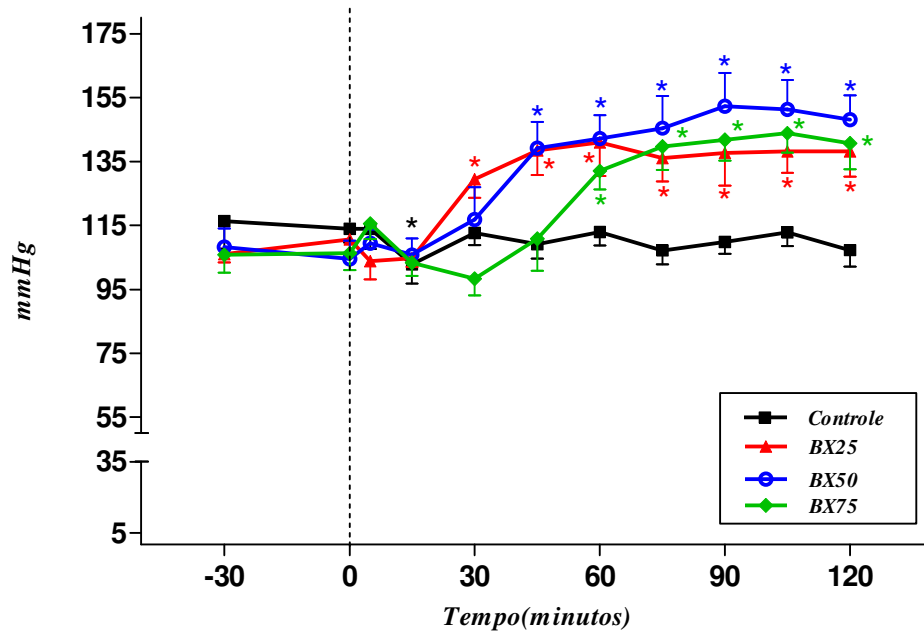


Figura 6- Avaliação da pressão arterial média (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

Tabela 4- Avaliação da pressão arterial média (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média (X) ± desvio padrão (DP).

Grupos	Momentos (minutos)										
	-30	0	5	15	30	45	60	75	90	105	120
GC	116±21	114±10 ^a	114±15 ^a	103±15 ^{**a}	113±9 ^a	109±11 ^a	113±10 ^a	107±11 ^a	110±9 ^a	113±10 ^a	107±13 ^a
BX25	106±6	111±13 ^a	104±14 ^a	105±6 ^a	130±14 ^{*a}	139±19 ^{**b}	141±26 ^{**b}	136±18 ^{**ab}	138±25 ^{**ab}	138±16 ^{**ab}	138±19 ^{**b}
BX50	108±14	105±14 ^a	110±10 ^a	106±13 ^a	117±25 ^{ab}	139±20 ^{**b}	142±18 ^{**ab}	146±25 ^{**ab}	152±26 ^{**b}	151±23 ^{**b}	148±18 ^{**b}
BX75	106±14	106±13 ^a	116±12 ^a	103±10 ^a	98±13 ^{ab}	111±24 ^a	132±14 ^{**ab}	140±18 ^{**ab}	142±16 ^{**ab}	144±15 ^{**b}	141±20 ^{**b}

Médias significantes: * P<0,05; **P<0,01 para comparações intra-grupo, segundo teste de Dunnett.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si, para comparações inter-grupos, segundo teste de Tukey.

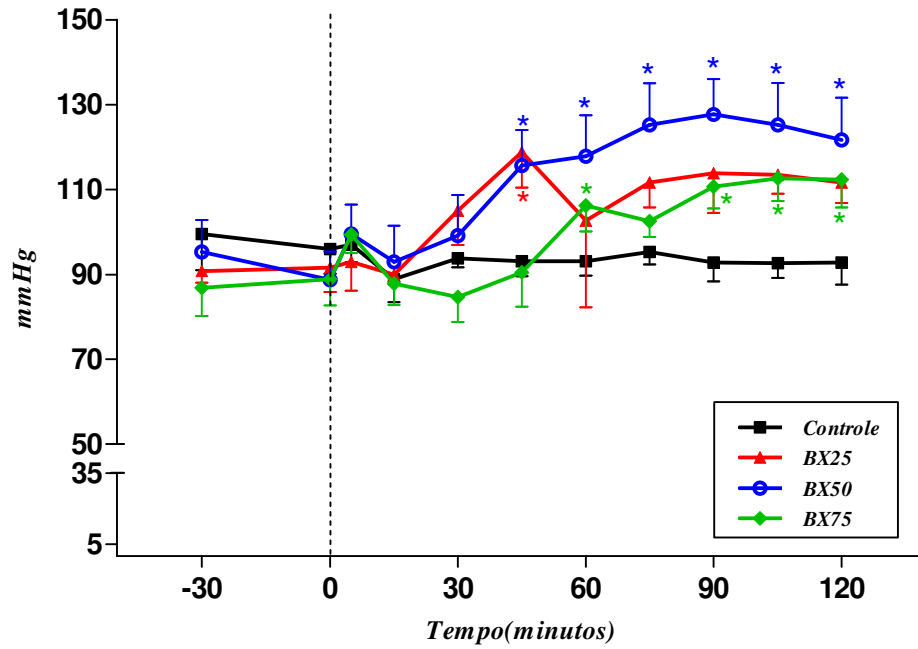


Figura 7- Avaliação da pressão arterial diastólica (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

Tabela 5- Avaliação da pressão arterial diastólica (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média (X) ± desvio padrão (DP).

Grupos	Momentos (minutos)										
	-30	0	5	15	30	45	60	75	90	105	120
GC	100±21	96±14 ^a	97±10 ^a	89±13 ^a	94±5 ^a	93±9 ^a	93±8 ^a	95±7 ^a	93±11 ^a	93±9 ^a	93±13 ^a
BX25	91±7	92±14 ^a	93±17 ^a	90±4 ^a	105±20 ^a	119±20 ^{*a}	103±50 ^a	112±14 ^{ab}	114±23 ^a	114±11 ^a	112±12 ^a
BX50	95±18	89±16 ^a	100±17 ^a	93±21 ^a	99±23 ^a	116±20 ^{**ab}	118±24 ^{**a}	125±24 ^{**b}	128±20 ^{**b}	125±24 ^{**a}	122±24 ^{**a}
BX75	87±16	89±15 ^a	99±11 ^a	88±12 ^a	85±14 ^a	91±20 ^{ab}	106±15 ^{*a}	103±9 ^{ab}	111±16 ^{**ab}	113±13 ^{**a}	112±16 ^{**a}

Médias significantes: * P<0,05; **P<0,01 para comparações intra-grupo, segundo teste de Dunnett.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si, para comparações inter-grupos, segundo teste de Tukey.

5.4. Frequência respiratória

Não foram observadas alterações significativas na f em nenhum dos momentos tanto no grupo controle quanto nos grupos BX50 e BX75. Na Figura 9 observa-se também que depressão respiratória ocorreu em BX50 e BX75, mas sem diferença estatística aos 5 min, perdurando até os 30 e 45 min no BX50 e BX75, respectivamente. Em BX25 foi observado um aumento na frequência respiratória, com diferença estatística aos 90 min.

Comparando-se os grupos, BX25 diferiu do grupo controle dos cinco aos 30 min, assim como BX75, que diferiu até os 45 minutos. Já BX50 foi diferente estatisticamente apenas aos 15 e 30 min do grupo controle (Tabela 7).

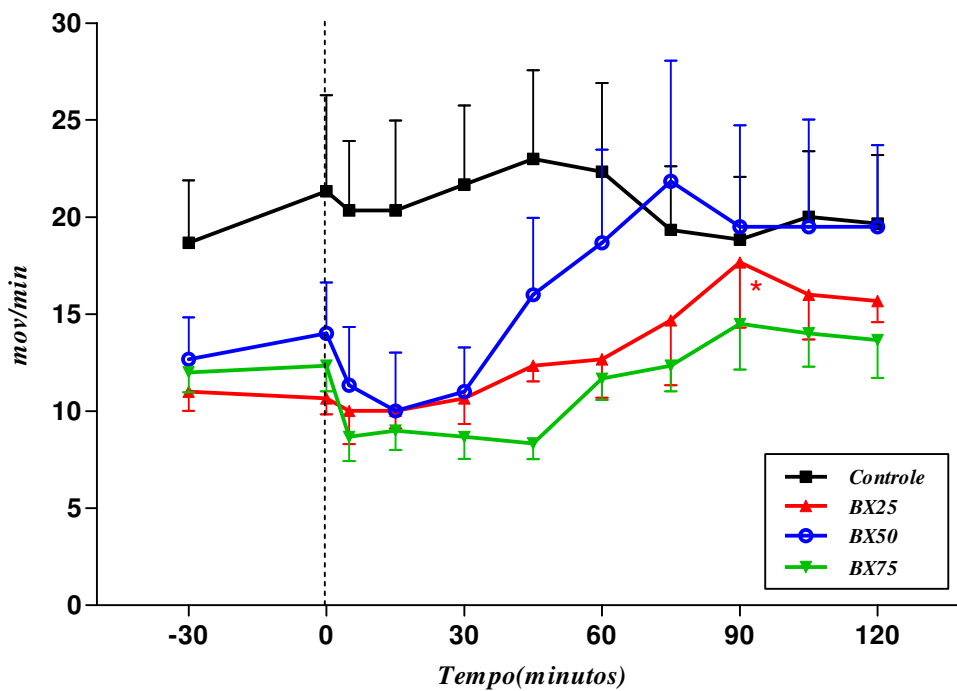


Figura 8- Avaliação da frequência respiratória (mov/min) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

Tabela 6- Avaliação da frequência respiratória (mov/min) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média (X) ± desvio padrão (DP).

Grupos	Momentos (minutos)										
	-30	0	5	15	30	45	60	75	90	105	120
GC	19±8	21±12 ^a	20±9 ^a	20±11 ^a	22±10 ^a	23±11 ^a	22±11 ^a	19±8 ^a	19±8 ^a	20±8 ^a	20±9 ^a
BX25	11±2	11±2 ^a	10±4 ^b	10±2 ^b	11±3 ^b	12±2 ^{ab}	13±5 ^a	15±8 ^a	18±8 ^{a*}	16±6 ^a	16±3 ^a
BX50	13±5	14±6 ^a	11±7 ^a	10±7 ^b	11±6 ^b	16±10 ^{ab}	19±12 ^a	22±15 ^a	20±13 ^a	20±14 ^a	20±10 ^a
BX75	12±3	12±3 ^a	9±3 ^b	9±2 ^b	9±3 ^b	8±2 ^b	12±3 ^a	12±3 ^a	15±6 ^a	14±4 ^a	14±5 ^a

Médias significantes: * P<0,05; **P<0,01 para comparações intra-grupo, segundo teste de Dunnett.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si, para comparações inter-grupos, segundo teste de Tukey.

5.5. Parâmetros hemogasométricos

Houveram poucas alterações nos parâmetros hemogasométricos, tanto em relação aos parâmetros basais quanto entre grupos ao longo das mensurações (Figuras 10 a 16).

Na Figura 11, observa-se que houve aumento do HCO_3^- aos 30 e 60 min no BX75. Apesar de observado aumento na PaO_2 e diminuição da PaCO_2 no BX50 (Figuras 12 e 13), observa-se que os parâmetros pH, SpO_2 , Na^+ e K^+ , permaneceram sem alteração significativa. (Figuras 10, 14, 15 e 16). Não houve diferenças estatísticas na comparação entre grupos, como observado nas Tabelas 8 e 9.

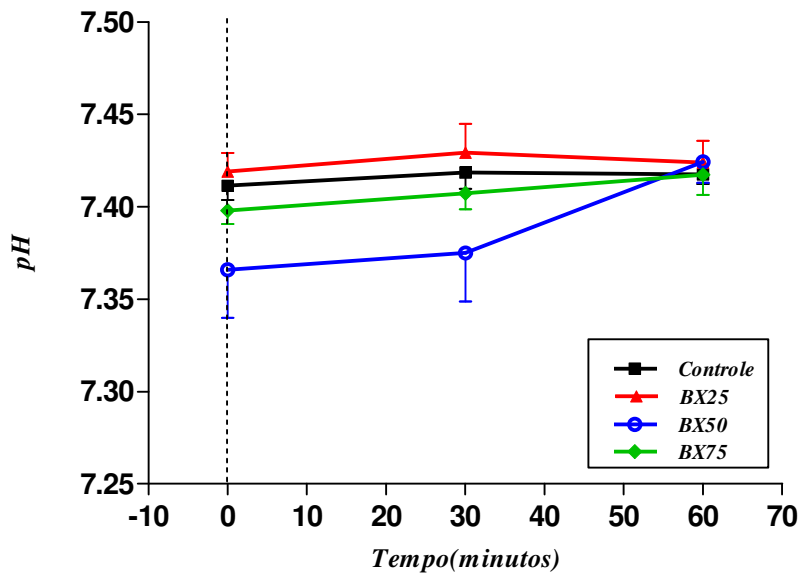


Figura 9- Avaliação do pH sanguíneo de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

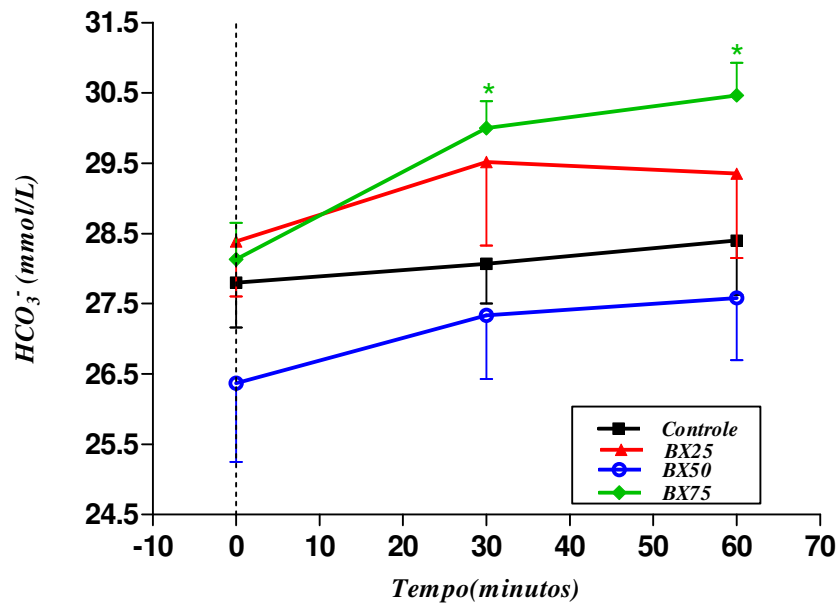


Figura 10- Avaliação do HCO_3^- (mmol/L) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de $10 \mu\text{g/kg}$ de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: $0,25 \text{ mg/kg}$ (BX25), $0,50 \text{ mg/kg}$ (BX50) ou $0,75 \text{ mg/kg}$ (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

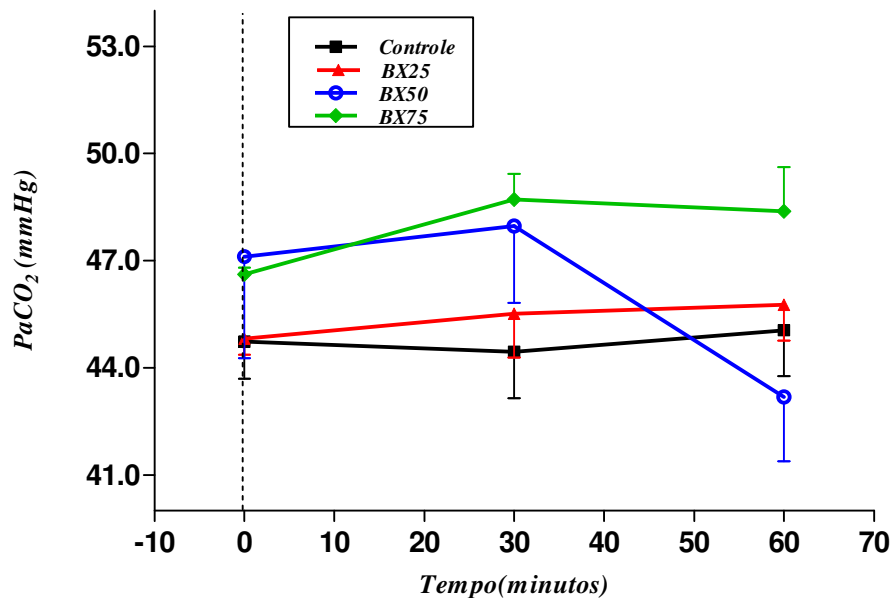


Figura 11- Avaliação da PaCO_2 (mmHg) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de $10 \mu\text{g/kg}$ de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: $0,25 \text{ mg/kg}$ (BX25), $0,50 \text{ mg/kg}$ (BX50) ou $0,75 \text{ mg/kg}$ (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

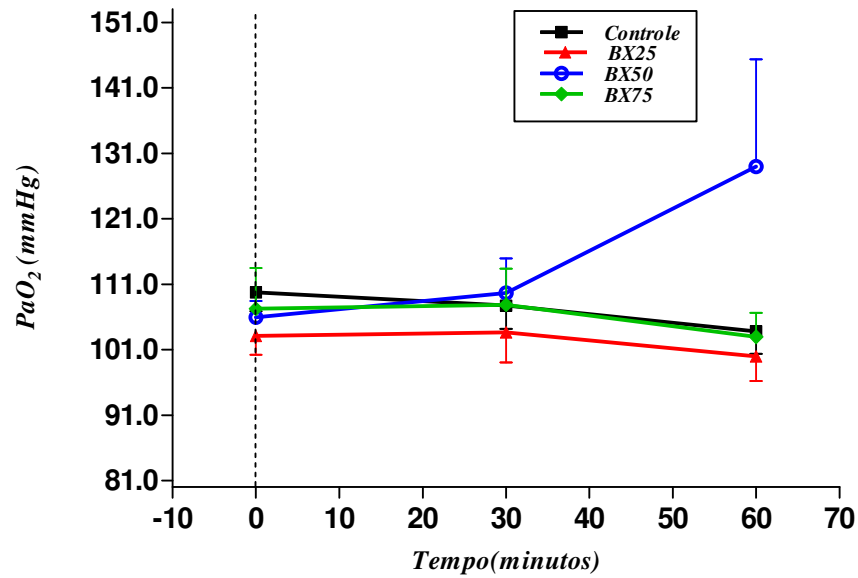


Figura 12- Avaliação da PaO₂ (mmHg) de equinos submetidos á administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

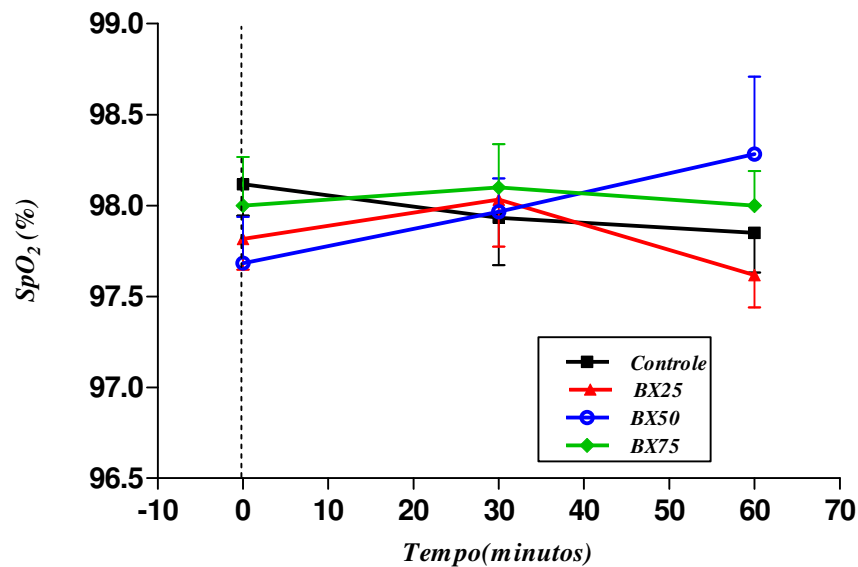


Figura 13- Avaliação da SpO₂ (%) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

Tabela 7- Avaliação do pH, PaO₂ (mmHg), PaCO₂ (mmHg), SpO₂ (%), HCO₃⁻ (mmol/L) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média (X) ± desvio padrão (DP).

Grupos		Momentos (minutos)		
		0	30	60
pH	GC	7,411±0,019 ^a	7,419±0,022 ^a	7,418±0,013 ^a
	BX25	7,419±0,025 ^a	7,429±0,038 ^a	7,424±0,029 ^a
	BX50	7,366±0,063 ^a	7,375±0,064 ^a	7,424±0,028 ^a
	BX75	7,379±0,018 ^a	7,407±0,021 ^a	7,418±0,027 ^a
PaO ₂ (mmHg)	GC	109,8±7,1 ^a	107,7±8,7 ^a	103,8±8,4 ^a
	BX25	100±9,2 ^a	103,7±11,3 ^a	103,1±7,4 ^a
	BX50	106±6,2 ^a	109,7±13 ^a	109±40,1 ^a
	BX75	103±8,8 ^a	107,9±13,4 ^a	107,2±15,2 ^a
PaCO ₂ (mmHg)	GC	45,1±3,1 ^a	48,4±3,0 ^a	43,2±4,4 ^a
	BX25	45,8±2,5 ^a	44,5±3,2 ^a	45,5±3,0 ^a
	BX50	48,0±5,3 ^a	48,7±1,8 ^a	46,6±0,5 ^a
	BX75	47,1±7,0 ^a	44,8±1,1 ^a	44,7±2,5 ^a
SpO ₂ (%)	GC	98,1±0,4 ^a	97,9±0,6 ^a	97,9±0,5 ^a
	BX25	97,6±0,4 ^a	98,0±0,6 ^a	97,8±0,4 ^a
	BX50	97,7±0,6 ^a	98,0±0,5 ^a	98,3±1,0 ^a
	BX75	98,0±0,5 ^a	98,1±0,6 ^a	98,0±0,7 ^a
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	GC	27,8±1,6 ^a	28,1±1,4 ^a	28,4±1,9 ^a
	BX25	29,4±2,9 ^a	29,5±2,9 ^a	28,4±1,9 ^a
	BX50	26,4±2,7 ^a	27,3±2,2 ^a	27,6±2,2 ^a
	BX75	28,1±1,3 ^a	30,0±0,9 ^{**a}	30,5±1,1 ^{**a}

Médias significantes: * P<0,05; **P<0,01 para comparações intra-grupo, segundo teste de Dunnett.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si, para comparações inter-grupos, segundo teste de Tukey.

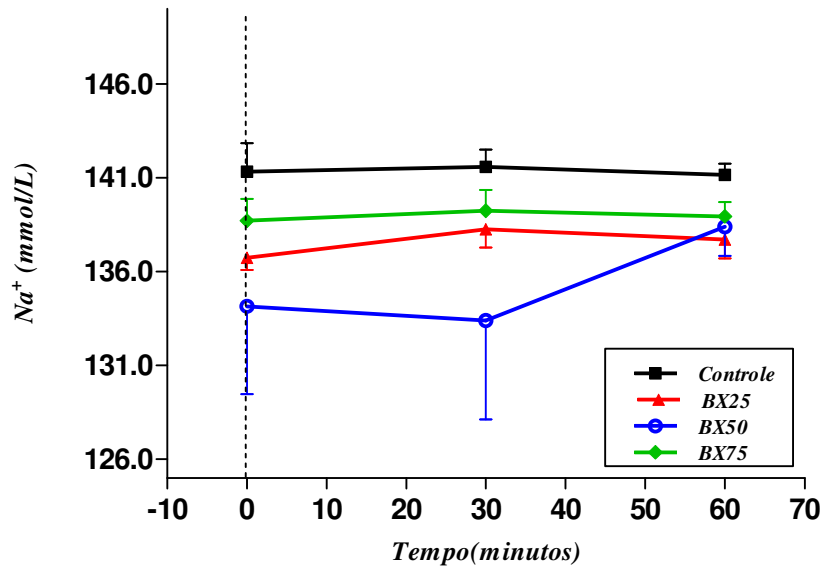


Figura 14- Avaliação do Na⁺ (mmol/L) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

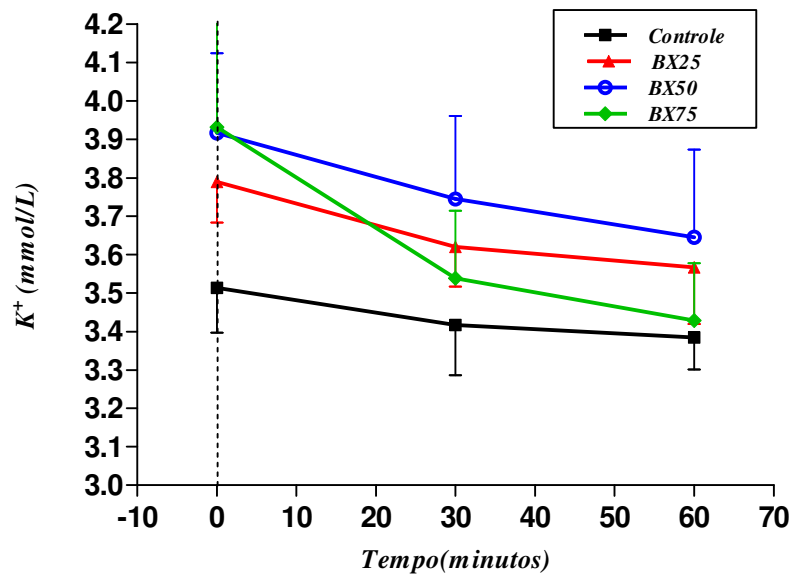


Figura 15- Avaliação do K⁺ (mmol/L) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

Tabela 8- Avaliação do Na⁺ e K⁺ (mmol/L) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média (X) ± desvio padrão (DP).

Grupos		Momentos (minutos)		
		0	30	60
Na ⁺ (mmol/L)	GC	141,3±3,8 ^a	141,6±2,3 ^a	141,2±1,2 ^a
	BX25	136,7±1,6 ^a	138,3±2,2 ^a	137,6±2,2 ^a
	BX50	134,4±11,4 ^a	133,4±12,9 ^a	138,4±3,82 ^a
	BX75	138,7±2,9 ^a	139,3±2,7 ^a	139,0±1,8 ^a
K ⁺ (mmol/L)	GC	3,51±0,29 ^a	3,42±0,32 ^a	3,39±0,20 ^a
	BX25	3,79±0,26 ^a	3,62±0,25 ^a	3,57±0,36 ^a
	BX50	3,92±0,51 ^a	3,75±0,53 ^a	3,65±0,56 ^a
	BX75	3,93±0,72 ^a	3,54±0,43 ^a	3,43±0,37 ^a

Médias significantes: * P<0,05; **P<0,01 para comparações intra-grupo, segundo teste de Dunnett.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si, para comparações inter-grupos, segundo teste de Tukey.

5.6. Motilidade intestinal

Na Figura 16 e Tabela 9 observa-se que não houve nenhuma alteração significativa no grupo controle. Já BX25 apresentou hipomotilidade com diferença em relação ao basal dos primeiros 15 min até 480 min, enquanto que BX50 e BX75 apresentaram diferença significativa a partir dos cinco min com a motilidade voltando ao normal após 360 e 480 min, respectivamente.

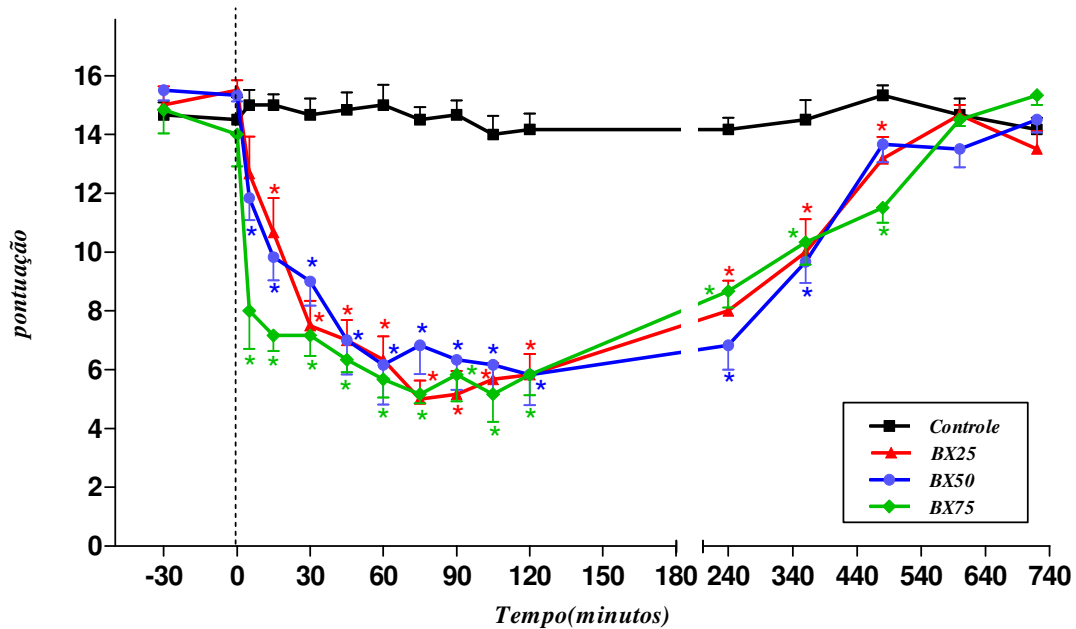


Figura 16- Avaliação da motilidade intestinal de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

Tabela 9- Avaliação da motilidade intestinal (pontuação) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em mediana±intervalo interquartil.

	-30	0	5	15	30	45	60	75
GC	15±1	15±2	15±1	15±1	15±1	15±1	15±2	15±1
BX25	15±2	16±1	13±3	11±3*	8±2*	7±2*	6±2*	5±2*
BX50	16±1	15±1	12±2*	10±2*	9±2*	7±3*	6±3*	7±2*
BX75	15±1	14±3	8±3*	7±1*	7±2*	6±1*	6±2*	5±1*
	90	105	120	240	360	480	600	720
GC	15±1	14±2	14±1	14±1	15±2	15±1	15±1	14±1
BX25	5±2*	6±1*	6±2*	8±3*	10±3*	13±2*	15±1	14±2
BX50	6±3*	6±2*	6±3*	7±2*	10±2*	14±2	14±2	15±1
BX75	6±2*	5±2*	6±2*	9±1*	10±2*	10±1*	15±1	15±1

Médias significantes: * P<0,05; **P<0,01 para comparações intra-grupo, segundo Teste de Wilcoxon

5.7. Temperatura corpórea

Não houve variações significantes em relação à temperatura corpórea, permanecendo estável por todo o período de avaliação, ocorrendo diferença apenas aos 30 min no BX75. Na comparação entre grupos, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes (Figura 17 e Tabela 10).

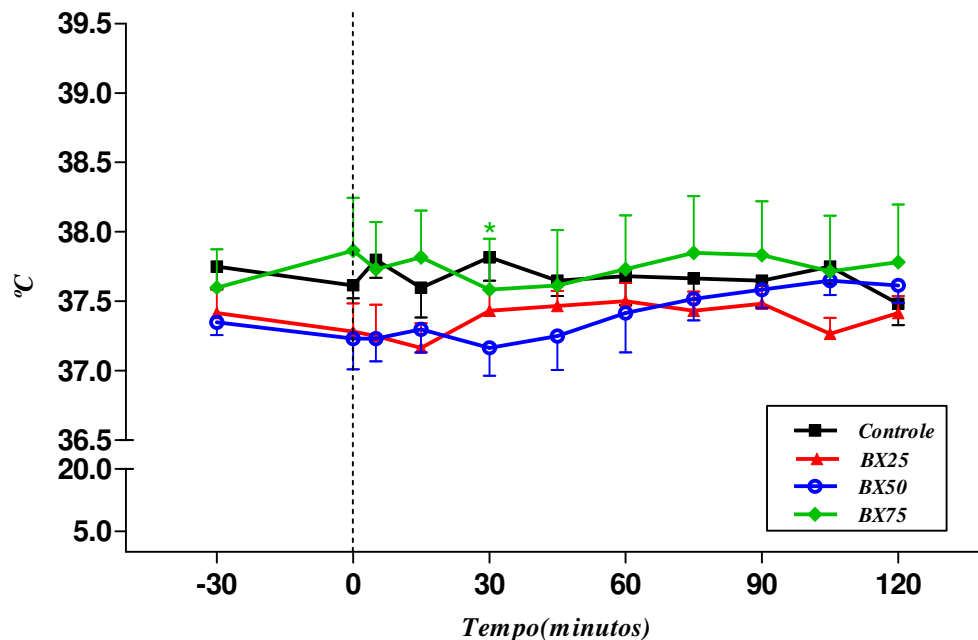


Figura 17- Avaliação da temperatura corpórea (°C) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média e erro padrão. * Diferença entre o momento e seu basal (tempo 0).

Tabela 10- Avaliação da temperatura corpórea (°C) de equinos submetidos à administração IV de solução salina (controle) ou de 10 µg/kg de buprenorfina associada a diferentes doses de xilazina: 0,25 mg/kg (BX25), 0,50 mg/kg (BX50) ou 0,75 mg/kg (BX75). Valores dispostos em média (X) ± desvio padrão (DP).

Grupos	Momentos (minutos)										
	-30	0	5	15	30	45	60	75	90	105	120
GC	38±0 ^a	38±0 ^a	38±0 ^a	38±1 ^a	38±0 ^a	38±0 ^a	38±1 ^a	38±0 ^a	38±0 ^a	38±0 ^a	37±0 ^a
BX25	37±0 ^a	37±0 ^a	37±1 ^a	37±0 ^a	37±0 ^a	37±0 ^a	38±0 ^a	37±0 ^a	37±0 ^a	37±0 ^a	37±0 ^a
BX50	37±0 ^a	37±1 ^a	37±0 ^a	37±0 ^a	37±0 ^a	37±1 ^a	38±0 ^a	38±0 ^a	38±0 ^a	38±0 ^a	38±0 ^a
BX75	38±1 ^a	38±1 ^a	38±1 ^a	38±1 ^a	38±1 ^{*a}	38±1 ^a	38±1 ^a	38±1 ^a	38±1 ^a	38±1 ^a	38±1 ^a

Médias significantes: * P<0,05; **P<0,01 para comparações intra-grupo, segundo teste de Dunnett.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si, para comparações inter-grupos, segundo teste de Tukey.

6. DISCUSSÃO

Geralmente, se fazem necessárias sedação e analgesia de equinos com alguma patologia, para que seja possível a realização de exame clínico diagnóstico. Os agonistas α_2 -adrenérgicos são amplamente empregados na clínica equina, devido suas propriedades sedativas e analgésicas (MOENS et al., 2003), principalmente nos quadros de síndrome cólica por promoverem analgesia visceral (MERRITT et al., 1998), mas as alterações promovidas por esses agentes no sistema cardiopulmonar, acabam por muitas vezes inviabilizando seu uso nos quadros de síndrome cólica (WAGNER et al., 1991).

A sedação em equinos causada pelos agonistas α_2 -adrenérgicos é caracterizada pelo abaixamento de cabeça, ptose palpebral, ptose labial e ataxia (GREENE & THURMON, 1988). Diferentes formas têm sido utilizadas para avaliar a sedação em equinos; um dos métodos é feito através da mensuração do abaixamento de cabeça (QUEIROZ-NETO et al., 1998; CHRISTOVÃO et al., 2006) ou através da escala visual analógica (EVA) (BROWNING & COLLINS, 1994; CORLETTTO et al., 2005). Para avaliação do efeito sedativo da associação neuroleptoanalgésica foi realizada a mensuração do abaixamento de cabeça em centímetros, em relação ao basal de cada animal. No presente estudo, o método utilizado mostrou-se eficiente para a avaliação sedativa da associação entre buprenorfina e diferentes doses de xilazina, como observado.

Em humanos, os agentes agonistas α_2 -adrenérgicos causam sedação dose-dependente (SCHEININ et al., 1987; TALKE, 2000). Observa-se na Tabela 1, que houve diferenças entre os grupos em relação ao grau de sedação ocasionado pelas diferentes doses de xilazina, mostrando uma resposta dose-dependente, que foi confirmado pela curva dose-resposta. De acordo com ENGLAND & CLARK, (1996) e CHRISTOVÃO et al. (2006), o efeito sedativo dos agonistas α_2 -adrenérgicos parece ser pela redução da atividade adrenérgica no *locus coeruleus* localizado na região inferior do tronco cerebral, reduzindo a excitação.

Infelizmente, a xilazina possui um curto período de ação de aproximadamente 30 minutos (LAVOIE et al., 1992a; LAVOIE et al., 1992b; ENGLAND & CLARK, 1996; QUEIROZ-NETO et al., 1998), dependendo da dose utilizada e da intensidade da dor (MALONE & GRAHAM, 2002), o que em muitos casos se torna inviável sua utilização. Vários autores recomendam a utilização da associação neuroleptoanalgésica entre um

agonista α_2 -adrenérgico e um fármaco opióide, tendo um efeito sinérgico e conseguindo dessa maneira maior analgesia e um maior período de ação (BRUNSON & MAJORS, 1987; BROWNING & COLLINS, 1994; MERRITT et al., 1998; HARDY & RAKESTRAW, 2002; MALONE & GRAHAM, 2002; CORLETTO et al., 2005).

Malone & Graham (2002), observaram sedação por um período entre 10 e 40 minutos quando utilizado 1,1 mg/kg de xilazina isolada, citando que o período de ação variou devido o grau de dor apresentado pelos animais. Em outro estudo, QUEIROZ-NETO et al. (1998), observaram efeito máximo com 10 minutos após a administração da mesma dose citada anteriormente, com duração de 30 minutos. No presente estudo foi observado efeito sinérgico, citado anteriormente por outros autores entre os dois fármacos utilizados. Em estudo piloto a dose máxima de xilazina utilizada foi de 1 mg/kg, mas o animal apresentou severa ataxia quase caindo no tronco, sendo essa dose descartada do estudo.

A associação de 10 μ g/kg de buprenorfina e 0,25 mg/kg xilazina utilizada no estudo, demonstrou produzir sedação por um período aproximado de 15 minutos e com 0,75 mg/kg de xilazina o período de sedação foi de aproximadamente 45 minutos, sendo que os animais quando do uso da maior dose, por muitas vezes se apoiavam no tronco de contenção evitando a queda, caracterizando um quadro de ataxia intensa, e essa tem sido reportada como um dos maiores problemas no uso da neuroleptoanalgesia com a associação de agonista α_2 -adrenérgico e opióides em equinos, sendo demonstrado que a ataxia também é dose-dependente (BROWNING & COLLINS, 1994).

Quando utilizada a associação 0,5 mg/kg de xilazina e 0,05 mg/kg de butorfanol, a mesma produziu sedação por aproximadamente 90 minutos, enquanto que a xilazina isolada teve um período máximo de 60 minutos (MERRITT et al., 1998). Acredita-se que o período de sedação não foi ainda maior devido ao efeito excitatório provocado pelo opióide. Segundo Carregaro et al. (2007), a excitação ocorrida nos equinos com a administração de 10 μ g/kg de buprenorfina ocorreu com aproximadamente 5 a 10 minutos, perdurando por um período de até 14 horas, sendo provavelmente resultado da administração intravenosa, da alta lipossolubilidade e pela alta afinidade e atividade intrínseca do fármaco supracitado, causando efeitos dose-dependente. Outro fator que pode ter influenciado no período de ação é a ausência de dor.

Alguns dos efeitos mais marcantes dos agonistas α_2 -adrenérgicos são as alterações hemodinâmicas. No presente estudo observou-se bradicardia intensa nos primeiros dois minutos de monitoração nos grupos tratados com xilazina e, após os 45 minutos no BX25 e após os 75 minutos no BX50 e BX75 observou-se taquicardia. As catecolaminas adrenalina e noradrenalina são importantes neurotransmissores nos sistemas nervosos central e periférico, participando da modulação fisiológica de vários órgãos. As ações desses neurotransmissores são mediadas por receptores adrenérgicos, como α_1 , α_2 e β_1 e β_2 , sendo os receptores α_2 -adrenérgicos os principais receptores nas funções do sistema nervoso central, incluindo a regulação da pressão arterial e atividade nervosa simpática, processamento nociceptivo e controle de alerta (SCHEININ & PIHLAVISTO, 2000). Os resultados observados no presente estudo em relação à frequência cardíaca, são sinais clínicos típicos quando da utilização dos agonistas α_2 -adrenérgicos.

A redução na frequência cardíaca se deve principalmente a redução no tônus do sistema nervoso simpático, e a magnitude dessa alteração irá depender do tônus simpático e da frequência cardíaca basal (KHAN et al., 1999; TALKE, 2000). De acordo com KHAN et al., (1999) os agonistas α_2 -adrenérgicos também podem causar bradicardia por uma atuação vagomimética direta.

A administração dos agonistas α_2 -adrenérgicos pela via intravenosa pode causar bradicardia, mas por outros mecanismos. Essa classe farmacológica possui um efeito bifásico na pressão arterial, sendo dose-dependente e resultado de dois distintos mecanismos agonistas α_2 mediados; efeito simpaticolítico e vasoconstrição (TALKE, 2000). Conforme há o aumento na dose, o efeito simpaticolítico se torna mais evidente reduzindo de maneira significativa a concentração de catecolaminas. Paralelamente ao efeito simpaticolítico, os agonistas α_2 -adrenérgicos estimulam a musculatura vascular lisa periférica, causando vasoconstrição e com o aumento da dose, além da dose terapêutica, a vasoconstrição irá sobrepor o efeito simpaticolítico, causando real hipertensão e conseqüente bradicardia reflexa (TALKE, 2000). Segundo Daunt & Steffey (2002), a hipertensão ocorre de maneira transitória por um período de dois a cinco minutos. Não se pode afirmar no presente estudo que houve quadro de hipertensão inicial, pois a avaliação dos parâmetros ocorreu aos 5 min após a administração, momento em que o efeito hipertensor provavelmente já havia cessado.

Em trabalho realizado por Bryant et al., (1998), os autores observaram hipertensão e bradicardia iniciais seguidos de sustentada bradicardia, hipotensão e redução do débito cardíaco com a utilização de medetomidina em equinos e ovelhas. Um longo período de hipotensão observado após a fase hipertensora parece ser devido à diminuição do tônus simpático (KHAN et al., 1999; MANTZ, 2000) e aumento da atividade vagal (KHAN et al., 1999). A hipotensão e a bradicardia observadas quando da utilização dos agonistas α_2 -adrenérgicos resultam em diminuição do débito cardíaco (MAZE & TRANQUILLI, 1991; WAGNER, 1991). Avaliando-se as alterações hemodinâmicas deste estudo, observa-se que as mesmas diferem das citadas na literatura quando da utilização dos agonistas α_2 -adrenérgicos em relação ao quadro de hipotensão. A diferença se deve provavelmente a estimulação central observada quando da utilização da buprenorfina em equinos (CARREGARO et al., 2006), pois observando os resultados, nota-se que houve hipertensão ao decorrer do experimento a partir dos 30 min.

Para Wilson et al. (2002), a redução do débito cardíaco é consequência da bradicardia e do aumento na pós carga. As alterações cardiovasculares provocadas pelos agonistas α_2 -adrenérgicos também podem ser decorrentes da estimulação dos receptores imidazolinicos centrais (HAMILTON, 1992). Essa informação é importante, pois diversos agonistas e antagonistas α_2 -adrenérgicos possuem em sua estrutura um anel imidazólico (MacMILLAN et al., 1996).

Segundo Aston et al. (1986), o *locus coeruleus*, onde existem receptores α_2 -adrenérgicos, possui diversas conexões eferentes. Além da atividade cortical e transmissão nociceptiva, há fibras eferentes para a formação reticular possuindo conexões com os centros vasomotores, existindo também conexões aferentes da porção do núcleo medular ventrolateral-rostral. As áreas medulares ventromedial (depressora) e ventrolateral-rostral (pressórica) são responsáveis pela regulação central do tônus cardiovascular e pressão arterial, recebendo fibras aferentes da carótida e dos baroreceptores aórticos, formando o *tractus solitarius* (KHAN et al., 1999).

Em outro estudo, foram avaliados os efeitos hemodinâmicos da xilazina e detomidina em equinos, também sendo observado bradicardia, redução do débito cardíaco, bloqueio atrioventricular e aumento na resistência vascular pulmonar e sistêmica (WAGNER et al., 1991). Os autores relataram que a bradicardia e o bloqueio atrioventricular são dose-

dependentes, e causados principalmente pela redução do tônus simpático do sistema nervoso central e pelo reflexo vagal, como resposta dos baroreceptores à hipertensão.

Na maioria das espécies observa-se depressão do sistema cardiovascular, verificando-se hipotensão, bradicardia e diminuição do débito cardíaco com a utilização dos opióides, decorrentes da liberação de histamina, aumento do tônus vagal e redução do tônus simpático (BENNETT & STEFFEY, 2002; SOUZA et al., 2004b; GUEDES et al., 2006; BATEMAN, 2007). Em equinos, taquicardia, hipertensão e aumento do débito cardíaco são alterações encontradas, resultantes da estimulação central (KALPRAVIDH et al., 1984b; CARREGARO et al., 2006)

Quando avaliados os parâmetros deste estudo, observou-se aumento das variáveis hemodinâmicas, ocorrendo aumento da frequência cardíaca a partir dos 45 min no BX25 e a partir dos 75 min no BX50 e BX75. Acredita-se que esse aumento nos valores hemodinâmicos seja decorrente da excitação, como observado nos estudos realizados por Szoke et al. (1998) e Carregaro et al. (2006). Os agonistas α_2 -adrenérgicos possuem efeitos sedativos dose-dependente (ENGLAND & CLARKE, 1996; TALKE, 2000) que podem perdurar de 15 a 60 minutos, dependendo da dose utilizada, e atingindo o efeito máximo com aproximadamente cinco minutos (ENGLAND & CLARKE, 1996). Valores esses similares aos encontrados no presente estudo, em que a sedação ocorreu por aproximadamente 30 min no BX25, aumentando gradativamente entre os grupos, sendo que no BX50 a sedação ocorreu até os 45 min e perdurando por até 60 min no BX75.

A frequência cardíaca se manteve estável nos animais do grupo controle, atingindo um pico máximo de 39 batimentos por minuto, mantendo-se próximo a esses valores até o final das mensurações. Apesar de observada taquicardia significativa nos grupos tratados com buprenorfina, os valores não diferiram muito do grupo controle atingindo 47 batimentos por minuto, ficando próximo dos valores fisiológicos considerados por Bonagura & Muir (1991), ao redor de 40. Houve um aumento de 27,7% em BX25, 24,32% no BX50 e de 23,68% no BX75. A PAM também demonstrou um aumento gradual em relação aos grupos, ocorrendo aos 30 min no BX25, aos 45 min no BX50 e a partir dos 60 min no BX75. Como demonstrado nos resultados da sedação, percebe-se que há uma relação entre o retorno dos valores basais da sedação com o aumento das pressões arteriais, mostrando a perda do efeito sedativo e início da excitação promovida pela buprenorfina.

Outro fator que por vezes inviabiliza a utilização dos agonistas α_2 -adrenérgicos e dos opióides é a depressão respiratória comum quando os fármacos citados anteriormente são utilizados. A xilazina promove depressão respiratória em equinos, sem promover alterações no pH sanguíneo, PaO₂ ou PaCO₂ (GREENE & THURMON, 1988). De acordo com Moens (2000), os agonistas α_2 -adrenérgicos causam redução da PaO₂ e aumento da PaCO₂. Em outro estudo, Lavoie et al. (1992a), também observaram bradipnéia na utilização da xilazina para sedação de equinos. Os autores relataram que a dose de 1,1 mg/kg causou bradipnéia entre 30 e 60 minutos, já a dose de 0,5 mg/kg entre 20 e 50 e na dose de 0,3 mg/kg os menores valores da frequência respiratória foram entre 10 e 30 minutos. Não houve diferenças significativas na frequência respiratória, apesar de observada bradipnéia inicial que foi mais acentuada no BX75 que é provavelmente decorrente da associação neuroleptoanalgésica, ocorrendo aumento dos valores após 30 minutos, mas não sendo considerado taquipnéia.

Em ovelhas a utilização da xilazina tem resultado em hipoxemia, sendo correlacionada com uma constrição das vias aéreas por atuação em receptores α_2 -adrenérgicos (GREENE & THURMON, 1988). Segundo Maze & Tranquilli (1991), os efeitos dos agonistas α_2 -adrenérgicos sobre o sistema respiratório são diminuição da frequência respiratória e broncodilatação. Segundo Skarda et al. (1990), a depressão respiratória está associada à inibição da atividade dos centros respiratórios superiores. Os agonistas α_2 -adrenérgicos também parecem causar relaxamento da musculatura laríngea e da cartilagem alar, predispondo a estridor respiratório e obstrução das vias aéreas superiores (DAUNT & STEFFEY, 2002). Moore & Trims (1992), não observaram alterações no pH sanguíneo e na PaCO₂ e PaO₂ na utilização de xilazina em equinos. Em cães a bradipnéia foi um achado comum nos animais tratados com xilazina (MONTEIRO et al., 2008).

Os valores de pH, PaCO₂ e PaO₂ não sofreram alterações ao longo dos momentos, com exceção no BX50 onde ocorreu uma diminuição da PaCO₂ e aumento da PaO₂ e SatO₂, mas provavelmente devido a um animal, o qual teve valores discrepantes em relação aos outros animais do mesmo grupo. Entretanto, os opióides são conhecidos por sua habilidade em causar depressão respiratória dose-dependente em outras espécies.

Em equinos os resultados são conflitantes sobre as alterações na frequência respiratória. Carregaro et al. (2006), relatam que houve taquipnéia, aumento do pH, mas dentro dos valores fisiológicos em animais tratados com buprenorfina, não havendo alterações

na PaCO₂, PaO₂ e SatO₂. De acordo com Szoke et al. (1998), a buprenorfina quando utilizada isoladamente em doses clínicas, não causa depressão respiratória, efeito também observado por Van Dijk et al. (2003), em que a utilização da buprenorfina na dose de 6 µg/kg não promoveu nenhuma alteração na frequência respiratória. Somente aos 90 minutos de avaliação, a frequência respiratória teve diferença significativa em relação ao basal no BX25, podendo ser decorrente da excitação pela buprenorfina.

Para Bennett & Steffey (2002), a influência dos opióides sobre a frequência respiratória em equinos é extremamente variável e está relacionada ao fato desses medicamentos estarem ou não associados a outros fármacos. Van Dijk et al. (2003), utilizaram a buprenorfina associada a detomidina e nenhuma alteração na PaO₂ e PaCO₂ foi observada, resultado de uma ventilação adequada. Em outro estudo, Corletto et al. (2005), avaliaram a associação de romifidina ao butorfanol ou morfina e em ambos os grupos não houve alterações significativas, havendo ainda tendência de aumento na frequência respiratória durante o procedimento.

Os resultados obtidos podem ser decorrentes da associação farmacológica, ocorrendo um equilíbrio entre a depressão causada pelos agonistas α₂-adrenérgicos e pelo aumento da frequência respiratória ocasionada pela excitação com o uso dos opióides, mas não sendo observadas alterações que comprometessem o quadro do animal, mantendo os valores próximos da normalidade.

O HCO₃⁻ apresentou oscilação em todos os grupos, mas somente em BX75 em que houve aumento significativo aos 30 e aos 60 minutos. Provavelmente esse fato ocorreu em resposta ao aumento da PaCO₂ observada no BX75 apesar da diferença não ser estatisticamente significativa, pois os valores encontrados para PaCO₂ no BX75 foram acima de 45mmHg.

Os valores encontrados para os eletrólitos não apresentaram alterações significativas, variando sempre dentro dos parâmetros aceitáveis (SEELER, 2007). Observou-se diminuição no K⁺ ao longo dos tempos. De acordo com Greene & Thurmon, (1988), a xilazina aumenta a excreção de K⁺ e Cl⁻ na urina, explicando talvez o porquê da diminuição do K⁺. No presente estudo a frequência de micção não foi avaliada, mas notou-se um aumento na mesma.

A avaliação da motilidade intestinal foi realizada por meio de auscultação dos borboríngas. Estudos prévios em que se realizou avaliação da motilidade intestinal utilizaram métodos invasivos, através de eletrodos (RUTKOWSKI et al., 1989; MERRITT et al., 1998) ou por métodos não invasivos, através da auscultação dos borboríngas (QUEIROZ-NETO et al., 2000). De acordo com Freeman & England (2001), a avaliação através da auscultação possui limitações na sensibilidade e especificidade. No presente estudo, a avaliação se mostrou eficiente na determinação da motilidade intestinal, em relação à sensibilidade. Como não era o intuito do trabalho em determinar quais porções exatas estavam sendo afetadas, a mesma não interferiu nos resultados.

A motilidade intestinal foi outra variável que sofreu alteração, com redução já aos cinco minutos no BX75 e a partir dos 15 minutos em BX25 e BX50. A hipomotilidade já era esperada, visto que os agonistas α_2 -adrenérgicos e os opióides promovem esse efeito. Os receptores α_2 -adrenérgicos periféricos possuem algumas funções como, a inibição da liberação de neurotransmissores e inibição das secreções do TGI e da motilidade (SCHEININ & PIHLAVISTO, 2000).

Os efeitos depressores dos receptores agonistas α_2 -adrenérgicos parecem ser mediados pela ativação de receptores no plexo mioentérico (Auerbach's), alterando a contração muscular gastrointestinal pela inibição na liberação de acetilcolina (GREENE & THURMON, 1988; FREEMAN & ENGLAND, 2001). Segundo Grandy & Hodgson (1988), a xilazina em baixas doses parece aumentar a resistência vascular intestinal, motilidade e consumo de oxigênio, não sendo indicado em casos onde haja suspeita de inviabilidade intestinal.

De acordo com Merritt et al. (1998), a hipomotilidade também é decorrente da inibição da atividade colinérgica pós-ganglionar no sistema nervoso entérico e parece ser dose dependente, pois utilizando 0,5 mg/kg de xilazina a hipomotilidade teve duração de 30 minutos. Já Adams et al. (1984), observaram um período de aproximadamente uma hora com a dose de 1,1 mg/kg. Outro estudo avaliou a atividade da xilazina sobre o intestino grosso, demonstrando que o fármaco reduziu a atividade mecânica do ceco por aproximadamente duas horas (RUTKOWSKI et al., 1991). Os agonistas α_2 -adrenérgicos parecem reduzir a motilidade no intestino grosso em maior grau do que no intestino delgado, quando administrações repetidas ou doses elevadas são utilizadas (DRIESSEN, 2007). Como

demonstrado nos resultados, observou-se uma hipomotilidade por um período de até 8 horas, um período mais extenso do que os citados por outros autores.

Em contrapartida, os opióides também possuem um efeito depressor sobre o TGI. Em estudo realizado por Carregaro et al. (2006), a buprenorfina causou hipomotilidade por um período de até seis horas. Em ratos, a buprenorfina causou constipação na dose de 10 µg/kg, sendo de interesse, pois os roedores possuem o trato digestório, como o ceco, similar aos equinos. Na comparação à morfina, a buprenorfina, em doses equipotentes, apresentou efeitos menos deletérios (COWAN et al., 1977). Embora os opióides agonistas possam causar aumento no tônus da musculatura lisa intestinal, há uma depressão dos mecanismos envolvidos na propulsão intestinal (DAVIES & GERRING, 1983; ROGER et al., 1994).

De Luca & Coupar (1996), relatam que os opióides induzem hiperpolarização e redução na liberação de acetilcolina e outros neurotransmissores pela ativação dos canais de K⁺ ou inibição dos canais de Ca⁺ tipo N, mediados pelos receptores pré-sinápticos nos neurônios intrínsecos no plexo mioentérico.

No presente estudo, o período prolongado de hipomotilidade observado se deveu, provavelmente, ao sinergismo obtido com a associação neuroleptoanalgésica, mas ausentes de sintomatologia de cólica durante todo o período. O efeito sinérgico observado com a utilização dos agonistas α_2 -adrenérgicos e opióides pode ser resultado da interação farmacocinética ou pelo aumento dos mecanismos mediados pelos receptores ligados a proteína G, por ambos os grupos (VALVERDE & GUNKEL, 2005). Segundo Rios et al. (2004), os opióides e os agonistas α_2 -adrenérgicos pertencem a família A dos receptores ligados a proteína G, que se ligam a proteína Gi/Go, inibindo a adenilato ciclase, canais de cálcio e ativando os canais de potássio. Tem sido demonstrado ainda, que o receptor opióide μ e agonistas α_2 -adrenérgicos podem ser isolados como complexos interativos e que há aumento na sinalização do receptor μ pela morfina na presença de um agonista α_2 -adrenérgico (SULLIVAN et al., 1987).

A hipomotilidade, apesar de transitória, poderia agravar quadros de síndrome cólica, tanto clínica quanto no pós-cirúrgico, sendo necessária a utilização de agentes pró-cinéticos, como a lidocaína, para manutenção da motilidade, evitando assim alterações no trânsito do trato gastrointestinal.

A temperatura corpórea não apresentou alterações significativas, sendo observada apenas aos 30 minutos no BX75 uma redução na temperatura. Em outro estudo, foi observado aumento na temperatura corpórea com a utilização da buprenorfina em equinos, sendo relacionado à excitação dos animais, comprovado pelo aumento na atividade locomotora espontânea e conseqüentemente aumentando o metabolismo (CARREGARO et al., 2007).

7. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente estudo permitiram concluir que em animais hípidos:

- A associação neuroleptoanalgésica promoveu sedação satisfatória na dose de 0,5 mg/kg de xilazina por um período de até 30 minutos, demonstrando sinergismo entre os fármacos, com menores alterações fisiológicas.
- A curva dose-resposta comprovou que a xilazina promove seus efeitos de forma dose-dependente.
- A associação promoveu hipomotilidade intestinal, perdurando por 8 horas, fato importante quando do uso em equinos com distúrbios gastrintestinais.
- A neuroleptoanalgesia entre buprenorfina e xilazina elevou os parâmetros hemodinâmicos, proporcionando estabilidade do sistema.
- A associação não promoveu alterações dignas de nota em relação a frequência respiratória e aos parâmetros hemogasométricos.

Em resumo, a associação neuroleptoanalgésica reduziu os efeitos excitatórios observados com a buprenorfina isoladamente, promovendo estabilidade hemodinâmica e pulmonar, mostrando-se segura para utilização em animais debilitados.

8. BIBLIOGRAFIA

ADAMS, S.B.; LAMAR, C.H.; MASTY, J. Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: effects of six drugs. **Am. J. Vet. Res.** v.49, p.795-799, 1984.

ASTON-JONES, G.; ENNIS, M.; PIERIBONE, V.A.; NICOLL, W.T.; SHIPLEY, M.T. The brain nucleus locus coeruleus; restricted afferent control of a broad efferent network. **Science.** v.234, p.734-737, 1986.

BATEMAN, D.N. Opioids. **Medicine.** v.35, n.12, p. 640-642, 2007.

BENNETT, R.C.; STEFFEY, E.P. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. **Vet. Clin. N. Am. – Equine Practice**, v.18, p.47-60, 2002.

BONAGURA, J.D.; MUIR, W.W. The cardiovascular system. In: MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. **Equine Anesthesia – Monitoring and emergency therapy.** St. Louis: Mosby Year Book, 1991, p.39-104.

BOSTRÖM, I.M.; NYMAN, G. HOPPE, A.; LORD, P. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. **Vet. Anaesth. Analg.** v.33, p.62-69, 2006.

BROWNING, A.P.; COLLINS, J.A. Sedation of horses with romifidine and butorphanol. **Vet. Rec.** v.22, p.90-91, 1994.

BRUNSON, D.B.; MAJORS, L.J. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. **Am. J. Vet. Res.** v.48, n.7, p.1087-1091, 1987.

BRYANT, C.E.; THOMPSON, J.; CLARKE, K.W. Characterisation of the cardiovascular pharmacology of medetomidine in the horse and sheep. **Res. Vet. Sci.** v.65, p.149-154, 1998.

BRYANT, C.E.; ENGLAND, G.C. ; CLARKE, K.W. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. **Vet. Rec.** v.129, p.421-23, 1991.

CALLEGARI-JACQUES, S.M. **Bioestatística – Princípios e aplicações.** 1ª ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2003, 255p.

- CARREGARO, A.B.; TEIXEIRA-NETO, F.J.; BEIER, S.L.; LUNA, S.P.L. Cardiopulmonary effects of buprenorphine in horses. **AJVM**, v.67, n.10, p.1675-1680, 2006.
- CARREGARO, A.B.; TEIXEIRA-NETO, F.J.; BEIER, S.L.; LUNA, S.P.L. Effects of buprenorphine on nociception and spontaneous locomotor activity in horses. **AVJR**, v.68, n.3, p.246-250, 2007.
- CLARK, J.O.; CLARK, T.P. Analgesia. **Vet. Clin. N. Am. – Equine Practice**. v.15, p.705-723, 1999.
- CLARKE, K.W.; TAYLOR, P.M. Detomidine: a new sedative for horses. **Equine Vet. J.**, v.18, p.366-70, 1986.
- CORLETTO, F.; RAISIS, A.A.; BREARLEY, J.C. Comparison of morphine and butorphanol as pre-anesthetic agents in combination with romifidina for field castration in ponies. **Vet. Anaesth. Analg.** v.32, p.16-22, 2005.
- COWAN, A.; DOXEY, J.C.; HARRY, E.J. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. **Brit. J. Pharmacol**, v. 60, p.547-54, 1977.
- CHRISTOVÃO, F.G.; ZAMUR, G.; MATAQUEIRO, M.I.; QUEIROZ-NETO, A. Sedative and antinociceptive effects of romifidine and xylazine in thoroughbred mares. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.58, n.6, p.1030-1036, 2006.
- DAVIES, J.V.; GERRING, E.L. Effect of spasmolytic analgesic drugs on the motility patterns of the equine small intestine. **Res. Vet. Sci.** v.34, p.334-339, 1983.
- DAUNT, D.A.; STEFFEY, E.P. Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses. **Vet. Clin. N. Am.-Equine Practice**. v.18, p.39-46, 2002.
- DRIESSEN, B. Pain: Systemic and local/regional drug therapy. **Clin. Tech. Equine Pract.** v.6, p.135-144, 2007.
- ELKADER, A.; SPROULE, B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. Review Article. **Clin. Pharmacokinetic**, v.44, n.7, p.661-680, 2005.

ENGLAND, G.C.; CLARK, K.W.; GOOSSENS, L. A comparison of the sedative effects of three alpha-2-adrenoreceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** v.15, p.194-201, 1992.

ENGLAND, G.C.W.; CLARKE, K.W. Alpha₂ adrenoceptor agonists in the horse – a review. **Br. Vet. J.** v.152, p.641-654, 1996.

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

FLECKNELL, P. Advances in the assessment and alleviation of pain in laboratory and domestic animals. **J. Vet. Anaesth.** v.21, p.98-105, 1994.

FLECKNELL, P.A. **Laboratory Animal Anaesthesia.** 1st ed. London: Academic Press Lim. 1996, 274p.

GREENE, S.A.; THURMON, J.C. Xylazine – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** v.11, p. 295-313, 1988.

GADES, N.M.; DANNEMAN, P.J.; WIXSON, S.K.; TOLLEY, E.A. The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rats and mice. **Contemp. Top. Lab. Anim.** v.39, p.8-13, 2000.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. **The Pharmacological Basis of Therapeutics,** 9th ed. New York: McMillan Publishing Co. Inc. 1996, 1881p.

GRANDY, J.L.; HODGSON, D.S. Anesthetic considerations for emergency equine abdominal surgery. **Vet. Clin. N. Am. – Equine Practice.** v.4, n.1, p.63-78, 1988.

GUEDES, A.G.P.; RUDÉ, E.P.; RIDER, M.A. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.** v.33, p.28-35, 2006.

HALL, L.W.; CLARKE, K.W. **Veterinary Anesthesia,** 9th ed. London: Ballière-Tindal, 1991, p.230-1.

HAMILTON, C.A. The role of imidazoline receptors in blood pressure regulation. **Pharmacol. Therap.** v.54, p.231-248, 1992.

HARDY, J.; RAKESTRAW, P.C. Postoperative management for colics. **Clin. Tech. Eq. Pract**, v.1, n.3. p.188-197, 2002.

HARKINS, J.D.; QUEIROZ-NETO, A.; MUNDY, G.D.; WEST, D.; TOBIN, T. Development and characterization of an equine behaviour chamber and the effects of amitraz and detomidine on spontaneous locomotor activity. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** v.20, p.396-401, 1997.

HASKINS, S.C.; PATZ, J.D.; FARVER, T.B. Xylazine and xylazine/ketamine in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.47, p.636-41, 1986.

HAY, W.P.; MOORE, J.N. Management of pain in horses with colic. **The compendium – Equine** 987, august, 1997.

HELLEBREKERS L.J. **Dor em animais**. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2002, 166p.

HELLYER, P.W.; ROBERTSON, S.A.; FAILS, A.D. Pain and its management. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4ª ed. Blackwell Publishing, p.31-57, 2007.

HOOSGOOD, G. Pharmacology features of butorphanol in dogs and cats: Topics in drug therapy. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** v.196, p.135-136, 1990.

INGVAST-LARSSON, C.; SVARTBERG, K.; HYDBRING-SANDBERG, E.; BONDESSON, U.; OLSSON, K. Clinical pharmacology of buprenorphine in healthy, lactating goats. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** v.30, p.249-256, 2007.

JARAMILLO, L.A.G.; MURRELL, J.; HELLEBREKERS, L.J. Investigation of the interaction between buprenorphine and sulfentanil during anaesthesia for ovariectomy in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.** v.33, p.399-407, 2006.

JOHNSON, C.B.; TAYLOR, P.M.; YOUNG, S.S.; BREARLEY, J.C. Postoperative analgesia using phenylbutazone, flunixin or carprofen in horses. **Vet. Rec.**, v.133, p.336-8, 1993.

KALPRAVIDH, M.; LUMB, W.V.; WRIGHT, M.; HEATH, R.B. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies. **Am. J. Vet. Res.**, v.45, p.217-23, 1984a.

KALPRAVIDH, M.; LUMB, W.V.; WRIGHT, M.; HEATH, R.B. Analgesic effects of butorphanol in horses: dose-response studies. *Am. J. Vet. Res.*, v.45, p.211-216, 1984b.
KENAKIN, T. Drugs and receptors. An overview of the current state of knowledge. *Drugs*, v.40, p.666-87, 1987.

KHAN, Z.P.; FERGUSON, C.N.; JONES, R.M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*, v.54, p.146-165, 1999.

KÖGEL, B.; CHRISTOPH, T.; STRAßBURGER, W.; FRIDERICHS, E. Interaction of μ -opioid receptor agonists and antagonists with the analgesic effect of buprenorphine in mice. *Eur. J. Pain*. v. 9, p.599-611, 2005.

LASCELLES, B.D.X. Farmacologia clínica de agentes analgésicos. In: HELLEBREKERS, L.J. *Dor em animais*. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole Ltda., 2002, 166p.

LAVOIE, J.P.; PASCOE, J.R.; KUPERSHOEK, C.J. Effects of xylazine on ventilation in horses. *Am. J. Vet. Res.* v.53, n.6, p.916-920, 1992a.

LAVOIE, J.P.; PASCOE, J.R.; KUPERSHOEK, C.J. Effect of head and neck position on respiratory mechanics in horses sedated with xylazine. *Am. J. Vet. Res.* v.53, n.9, p.1652-1657, 1992b.

LEES, P.; LANDONI, M.F.; GIRAUDEL, J.; TOUTAIN, P.L. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* v. 27, p. 479-490, 2004.

LOWE, J.E.; HILFIGER, J. Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using i.v. and i.m. routes of administration. *Acta Vet. Scand. Suppl*, v.82, p.85-95, 1986.

DE LUCA, A.; COUPAR, I.M. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol. Ther.* v.69, p. 103-115, 1996.

MacMILLAN, L.B.; HEIN, L.; SMITH, M.S.; PAISCIK, M.T.; LIMBIRD, L.E. Central hypotensive effect of the alpha (2_A) adrenergic receptor subtype. *Science*. v.273, p.801-803, 1996.

MAMA, K.R.; PASCOE, P.J.; STEFFEY, E.P. Evaluation of the interaction of mu and kappa opioid agonists on locomotor behavior in the horse. *Can. J. Vet. Res.*, v.57, p.106-9, 1993.

MAZE, M.; TRANQUILLI, W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. **Anesthesiology**. v.74, p.581-605, 1991.

MALONE, E.; GRAHAN, L. Management of gastrointestinal pain. **Vet. Clin. N. Am. – Equine Practice**. v.18, p.133-158, 2002.

MANTZ, J. Alpha₂-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning. **Bailliere's Clin. Anesth.** v.14, n.2, p.433-448, 2000.

MARTINEZ, E.A.; HARTSFIELD, S.M.; MELENDEZ, L.D.; MATTHEWS, N.S.; SLATER, M.R. Cardiovascular effects of buprenorphine in anesthetized dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.58, p.1280-4, 1997.

MEE, A.M.; CRIPPS, P.J.; JONES, R.S. A Retrospective study of mortality associated with general anaesthesia in horses: emergency procedures. **Vet. Rec.** v.143, p.307-309, 1998.

MERRITT, A.M.; CAMPBELL-THOMPSON, M.L.; LOWREY, S. Effect of butorphanol on equine antroduodenal motility. **Equine Vet. J.** v.7(suppl), p.21-23, 1989.

MERRITT, A.M.; BURROW, J.A.; HARTLESS, C.S. Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. **AJVR**, v.59, n.5 p. 619-623, 1998.

MOENS, Y. The veterinary experience. **Bailliere's Clin. Anesth.** v.14, n.2, p.293-304, 2000.

MOENS, Y.; LANZ, F.; DOHERR, M.G.; SCHATZMANN, U. A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. **Vet. Anaesth. Analg.** v.30, p.183-190, 2003.

MONTEIRO, E.R.; FIGUEROA, C.D.N.; CHOMA, J.C.; CAMPAGNOL, D.; BETTINI, C.M. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.** Ahead of print, 2008.

MOORE, R.M.; TRIMS, C.M. Effect of xylazine on cerebrospinal fluid pressure in conscious horses. **Am. J. Vet. Res.** v.53, n.9, p.1558-1561, 1992.

MOSES, V.S.; BERTONE, A.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Vet. Clin. N. Am. Equine Practice**, v.18, p.21-37, 2002.

MUIR, W.W.; ROBERTSON, J.T. Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v.46, p.2081-4, 1985.

NOLAN, A.M.; HALL, L.W. Combined use of sedatives and opiates in horses. **Vet. Rec.**, v.114, p.63-7, 1984.

OHTANI, M. Basic pharmacology of buprenorphine. **Eur. J. Pain Suppl.** v.1, p.69-73, 2007.

OTTO, K.A.; SHORT, C.E. Pharmaceutical control of pain in large animals. **Appl Anim Behav Sci**, v.59, p.157-69, 1998.

OTTO, K.A.; STEINER, K.H.S.; ZAILSKAS, F.; WIPPERMANN, B. Comparison of the postoperative analgesic effects of buprenorphine and piritramide following experimental orthopaedic surgery in sheep. **J. Exp. Anim. Sci.** v.41, p. 133-143, 2000.

PASCOE, P.J.; BLACK, W.D.; CLAXTON, J.M.; SANSOM, R.E. The pharmacokinetics and locomotor activity of alfentanil in the horse. **J. Vet. Pharmacol. Ther**, v.14, p.317-25, 1993.

PENDERIS, J.; FRANKLIN, R.J.M. Effects of pre- versus post-anaesthetic buprenorphine on propofol-anaesthetized rats. **Vet. Anaesth. Analg.** v.32, p.256-260, 2005.

QUEIROZ-NETO, A.; ZAMUR, G.; GONÇALVES, S.C.; CARREGARO, A.B.; MATAQUEIRO, M.I.; HARKINS, J.D.; TOBIN, T. Characterization of the antinociceptive and sedative effect of amitraz in horses. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** v.21, p. 400-405, 1998.

QUEIROZ-NETO, A.; CARREGARO, A.B.; ZAMUR, J.D.; HARKINS, J.D.; TOBIN, T.; MATAQUEIRO, M.I. Effect of amitraz and xylazine on some physiological variables of horses. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, v.52, n.1, p.27-32, 2000.

RAEKALLIO, M.; TAYLOR, P.M.; BENNETT, R.C. Preliminary investigations of pain and analgesia assessment in horses administered phenylbutazone or placebo after arthroscopic surgery. **Vet. Surg.**, v.26, p.150-5, 1997.

RIOS, C.; GOMES, I.; DEVI, L.A. Interactions between δ opioid receptors and α_{2a} -adrenoceptors. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.** v.31, p.833-836, 2004.

ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M.; SEAR, J.W. Systemic uptake of buprenorphine by cats after oral mucosal administration. **Vet. Rec.** v. 31, p.675-678, 2003.

ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M. Pain management in cats – Past, Present and Future. Part II. Treatment of pain – Clinical Pharmacology. **J. Feline Med. Surg.** v.6, p.321-333, 2004.

ROGER, T.; BRANDON, T.; RUCKENBUSH, Y. Comparative effects of mu and kappa opiate agonists on the cecocolic motility in the pony. *Can. J. Vet. Res.* v. 58, p. 163-166, 1994.

ROUGHAN, J.V.; FLECKNELL, P.A. Effects of surgery and analgesic administration on spontaneous behaviour in singly housed rats. **Res. Vet. Sci.**, v.69, p.283-8, 2000.

ROUGHAN, J.V.; FLECKNELL, P.A. Buprenorphine: a reappraisal of its antinociceptive effects and therapeutic use in alleviating post-operative pain in animals. **Lab. Anim.** v.36, p.322-343, 2002.

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

RUTKOWSKI, J.A.; EADES, S.C.; MOORE, J.N. Effects of xylazine butorphanol on cecal arterial blood flow, cecal mechanical activity, and systemic hemodynamics in horses. **Am. J. Vet. Res.** v.52, p.1153-1158, 1991.

SCHEININ, M.; KALLIO, A.; KOULU, M.; VIKARI, J.; SCHEININ, H. Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective alpha 2-adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. **Br J Clin Pharmacol.** v.24, n.4, p.443-451, 1987.

SCHEININ, M.; PIHLAVISTO, M. Molecular pharmacology of alpha₂-adrenoceptor agonists. **Bailliere's Clin. Anesth.** v.14, n.2, p.247-260, 2000.

SCOTT, D.H.; ARTHUR, G.R.; SCOTT, D.B. Haemodynamic changes following buprenorphine and morphine. **Anaesthesia**, v.35, p.957-61, 1980.

SEELER, D.C. Fluid, Electrolyte, and blood component therapy. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia.** 4^a ed. Blackwell Publishing, p.31-57, 2007.

SHORT, C.E. Fundamentals of pain perception in animals. **Appl. Anim. Behav. Sci.** v.59, p.125-33, 1998.

SJOKA, J.E.; ADAMS, S.B.; LAMAR, C.H.; ELLER, L.L. Effect of butorphanol, pentazocine, meperidine or metoclopramide on intestinal motility in female ponies. **Am. J. Vet. Res.** v. 49, p.527-529, 1988.

SKARDA, R.T.; St. JEAN, G.; MUIR III, W.W. Influence of tolazoline on caudal epidural administration of xylazine in cattle. **Am. J. Vet. Res.**, v.51, p.556-560, 1990.

SKARDA, R.T.; MUIR, W.W. Comparison of eletroacupuncture and butorphanol on respiratory and cardiovascular effects and rectal pain threshold after controlled rectal distention in mares. **Am. J. Vet. Res.** v.63, p.137-144, 2003.

SOUZA, A.P.; NISHIMORI, C.T.; SANTOS, P.S.P.; PAULA, D.P.; NUNES, N.; REZENDE, M.L.; HENAO-GUERRERO, P.N. Avaliação da buprenorfina pelas vias intravenosa ou intramuscular em cães anestesiados pelo desflurano. **Ciência Rural**, v.34, n.3, p.809-814, 2004a.

SOUZA, A.P.; REZENDE, M.L.; NUNES, N.; NISHIMORI, C.T.; SANTOS, P.S.P.; PAULA, D.P. Alterações cardiovasculares e intracranianas promovidas pela buprenorfina em cães anestesiados com desflurano. **Ciência Rural**, v.34, p.815-20, 2004b.

STEPIEN, R.L.; BONAGURA, J.D.; BEDNARSKI, R.M.; MUIR, W.W. Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. **Am. J. Vet. Res.** v.56, p.78-84, 1995.

SULLIVAN, A.F.; DASHWOOD, M.R.; DICKENSON, A.H. α_2 Adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: Location, effects and interactions with morphine. **Eur. J. Pharmacol.** v.138, n.169-177, 1987.

SZOKE, M.O.; BLAIS, D.; CUVELLIEZ, S.G.; LAVOIE, J.P. Effects of buprenorphine on cardiovascular and pulmonary function in clinically normal horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease. **Am. J. Vet. Res.** v.59, p.287-291, 1998.

TALKE, P. Pharmacodynamics of alpha₂-adrenoceptor agonists. **Bailliere's Clin. Anesth.** v.14, n.2, p.271-283, 2000.

TAYLOR, P.M. Effect of postoperative pethidine on the anaesthetic recovery period in the horse. **Equine Vet. J.** v. 18, p.70-72, 1986.

TAYLOR, P.M.; ROBERTSON, S.A.; DIXON, M.J.; RUPRAH, M.; SEAR, J.W.; LASCELLES, B.D.X.; WATERS, C.; BLOOMFIELD, M. Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** v.24, p.391-398, 2001.

TEIXEIRA NETO, F.J.; MCDONELL, W.N.; BLACK, W.D.; duronghphongtorn, s. Effects of glycopyrrolate on cardiorespiratory function in horses anesthetized with halothane and xylazine. **Am. J. Vet. Res.** v.65, p.456-63, 2004.

TOBIN, T.; COMBIE, J.; SHULTS, T.; DOUGHERTY, J. The Pharmacology of narcotic analgesics in the horse III. Characteristics of the locomotor effects of fentanyl and apomorphine. **J. Equine Med. Surg.**, v.3, p.284-8, 1979a.

TOBIN, T.; COMBIE, J.; SHULTS, T. Pharmacology review: Actions of central stimulant drugs in the horse II. **J. Equine Med. Surg.**, v.3, p.102-9, 1979b.

VADIVELU, N.; HINES, R.L. Buprenorphine pharmacology and clinical applications. Seminars in Anesthesia, **Periop. Med. Pain.** v.24, n.3, p.281-290, 2004.

VALVERDE, A.; GUNKEL, C.I. Pain management in horses and farm animals. **J. Vet. Emerg. Critical Care.** v.15, p.295-307, 2005.

van DIJK, P.; LANKVELD, D.P.K.; RIJKENHUIZEN, A.B.M. JONKER, F.H. Hormonal, metabolic and physiological effects of laparoscopic surgery using a detomidine-buprenorphine combination in standing horses. **Vet. Anaesth. Analg.** v.30, p.71-79, 2003.

WAGNER, A.E.; MUIR III, W.W.; HINCHCLIFF, K.W. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. **Am. J. Vet. Res.** v.52, n.5, p.651-657, 1991.

WILSON, D.V.; BOHART, G.V.; EVANS, A.T.; ROBERTSON, S.; RONDENAY, Y. Retrospective analysis of detomidina infusion for standing chemical restraint in 51 horses. **Vet. Anaesth. Analg.** v.29, p.54-57, 2002.

ZIMMEL, D.N. How to manage pain and dehydration in horses with colic. In: 49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners. **International Veterinary Information Service**, Ithaca, NY, 2003.