



**ÉRIKA RIBEIRO GOMES**

**EFEITOS FARMACODINÂMICOS DE MIDAZOLAM NA  
ASSOCIAÇÃO COM DETOMIDINA EM EQUINOS**

**LAVRAS-MG  
2023**

**ÉRIKA RIBEIRO GOMES**

**EFEITOS FARMACODINÂMICOS DE MIDAZOLAM NA ASSOCIAÇÃO COM  
DETOMIDINA EM EQUINOS.**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Fisiologia e Metabolismo Animal, para a obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Marcos Ferrante. UFLA  
Orientador

Prof. Dr. Rodrigo Norberto Pereira. UFLA  
Profa. Dra. Marilda Onghero Taffarel. UEM  
Coorientadores

**LAVRAS-MG  
2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha  
Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com dados  
informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Gomes, Érika Ribeiro.

Efeitos farmacodinâmicos de midazolam na associação com  
detomidina em equinos / Érika Ribeiro Gomes. - 2023.

52 p. : il.

Orientador(a): Marcos Ferrante.

Coorientador(a): Rodrigo Norberto Pereira, Marilda Onghero  
Taffarel.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de  
Lavras, 2023.

Bibliografia.

1. Equinos. 2. Sedação. 3. Agonistas  $\alpha$ -2 Benzodiazepínicos. I.  
Ferrante, Marcos. II. Pereira, Rodrigo Norberto. III. Taffarel,  
Marilda Onghero. IV. Título.

# **ÉRIKA RIBEIRO GOMES**

**EFEITOS FARMACODINÂMICOS DE MIDAZOLAM NA ASSOCIAÇÃO COM  
DETOMIDINA EM EQUINOS**

**PHARMACODYNAMIC EFFECTS OF MIDAZOLAM IN ASSOCIATION WITH  
DETOMIDINE IN EQUINES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Fisiologia e Metabolismo, para a obtenção do título de Mestre.

Aprovada em 8 de agosto de 2023

Prof. Dr. Rodrigo Norberto Pereira - Universidade Federal de Lavras

Prof. Dr. Gonzalo Suárez Veirano - Universidad De La República, Montevideo

Profa. Dra. Rubia Mitalli Tomacheuski - North Carolina State University

Documento assinado digitalmente



MARCOS FERRANTE

Data: 10/11/2023 15:06:15-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. O Dr. Marcos Ferrante. UFLA  
Orientador

Prof. Dr. Rodrigo Norberto Pereira. UFLA  
Profa. Dra. Marilda Onghero Taffarel. UEM  
Coorientadores

**LAVRAS-MG  
2023**

*Esse trabalho dedico à minha avó, Alda Ribeiro do Prado.  
Obrigada por acreditar em mim, mesmo quando nem eu mesmo acredito.  
Obrigada por me permitir sonhar.  
Obrigada por ser a base da mulher que sou hoje!*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, pois os planos que ele escolheu para mim, sempre foram maiores do que eu um dia sonhei e sei que se estou aqui, é porque Ele me quis neste lugar!

À minha Família, em especial minha avó Alda, minha tia Fernanda e minha mãe Carla, que não mediram esforços para me ajudar a conquistar tudo que tenho. Agradeço à minha irmã Maria Fernanda, por todo carinho e apoio.

Ao meu namorado Robson Ferreira, por todo amor, companheirismo, paciência, carinho e cuidado. Se cheguei até aqui, é porque tive você ao meu lado, superando todas as dificuldades. Obrigada por dividir esse fardo comigo.

À minha amiga/irmã Larissa Félix, por ter estado ao meu lado desde a residência, por nunca ter soltado minha mão, por ter dividido comigo todas as emoções do mestrado, obrigada por me suportar, sei que foi difícil.

As minhas amigas e irmãs de alma Ana Gabriela e Camila Lebani, por mesmo na distância terem sido minhas maiores incentivadoras, cúmplices e alicerces. Obrigado por nunca terem me deixado!

Ao meu orientador Marcos Ferrante, por todo carinho, paciência, dedicação e ensinamentos, o senhor foi fundamental para todo o meu desenvolvimento, sempre me instigando a evoluir e me tornar uma profissional cada vez melhor. Obrigada por não desistir de mim.

Ao meu coorientador Rodrigo Norberto por sempre ser um bom amigo que posso contar, obrigada por me amparar e ser esse paizão, o senhor foi fundamental no meu crescimento pessoal e profissional.

À minha coordenadora Marilda Taffarel, por aceitar colaborar com nosso projeto.

Aos funcionários do Departamento de Medicina Veterinária (DMV), em especial o professor Chico, por sempre me ajudar e estar comigo desde a residência, obrigada por todo carinho e apoio.

À equipe do Hospital de Grandes Animais da UFLA, em especial os residentes da cirurgia e anestesiologia de grandes animais, obrigada por todo apoio, ajuda, carinho e cumplicidade.

À minha R2 Gabriela Souza (Zica), obrigada por todas as vezes que me senti perdida, você teve uma palavra amiga para me ajudar.

À todas as pessoas que colaboraram com esse projeto, em especial a equipe dos alunos da iniciação científica, NEFARM e os companheiros da pós. Obrigada pela paciência, por toda ajuda e dedicação, vocês foram fundamentais para realização desse projeto, pelo meu

crescimento pessoal e profissional. Se hoje sou uma pessoa melhor, é graças a vocês. Levo cada um em meu coração, vocês são nota mil.

Aos animais que passaram por mim durante essa trajetória. Eles são as criações mais puras feitas por Deus, sou extremamente grata e feliz, por aprender com eles e através deles.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias - UFLA e à Universidade Federal de Lavras.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES), pelo apoio financeiro, código de financiamento 001.

Eu sinto uma imensa gratidão a todos que estiveram comigo nessa jornada. Os meus mais sinceros **MUITO OBRIGADA!**

## RESUMO

A utilização de fármacos sedativos é de grande importância para realização de procedimentos diagnósticos e/ou cirúrgicos em animais em estação. Nesse contexto, a avaliação do efeito sedativo de diferentes fármacos e combinações farmacológicas tem sido um desafio para médicos veterinários anestesistas. O objetivo deste trabalho foi avaliar, a partir de estudo duplo cego *crossover in vivo*, o efeito sedativo da associação da detomidina e do midazolam em equinos. Foram realizados quatro protocolos experimentais: 15µg/kg de detomidina; associação de detomidina (15µg/kg) com 25µg/kg (DM25), 50µg/kg (DM50) e 75µg/kg (DM75) de midazolam, administrados pela via intravenosa. Avaliou-se o efeito sedativo, miorelaxante e os parâmetros fisiológicos dos animais. Para comparar os protocolos foram realizadas análises estatísticas, usando uma variância de medidas repetidas bidirecionais (ANOVA) para os dados paramétricos e para dados não paramétricos, foi realizado o teste de Friedman (significância  $P < 0,05$ ). Todos os protocolos apresentaram queda na altura da cabeça, apesar de não haver diferença significativa entre eles. O estímulo acústico apresentou diferença estatística ( $P < 0,05$ ) no tempo 10 minutos para os protocolos DM25 e DM50. Em relação ao miorelaxamento, houve diferença estatística ( $P < 0,05$ ) para os efeitos de instabilidade postural (DM75 tempo 10) e relaxamento lingual (DM50 tempo 20). Quanto aos parâmetros fisiológicos, houve oscilação na frequência cardíaca e respiratória, porém, estes permaneceram dentro do valor de normalidade para a espécie. A diminuição dos movimentos do trato gastrointestinal foi evidente, porém não houve diferença significativa entre os protocolos. Diante do exposto, acredita-se que o midazolam tenha potencializado os efeitos miorelaxantes (postural e tônus lingual), mas não os efeitos sedativos da detomidina. Como limitações deste trabalho, destaca-se o pequeno número amostral, sem variabilidade racial, além dos efeitos a longo prazo que não foram investigados.

**Palavras-chave:** Sedação multimodal. Agonistas  $\alpha$ -2. Benzodiazepínicos. Contenção química.



## ABSTRACT

Sedative drugs are essential for performing diagnostic and surgical procedures in standing animals. In this context, assessing the sedative effect of different drugs and pharmacological combinations has been challenging for veterinary anesthesiologists. The objective of this study was to evaluate, from a double-blind in vivo crossover study, the sedative effect of the combination of detomidine and midazolam in horses. Four experimental protocols were performed: 15µg/kg of detomidine; association of detomidine (15µg/kg) with 25µg/kg (DM25), 50µg/kg (DM50), and 75µg/kg (DM75) of midazolam, administered intravenously. The sedative, myorelaxant effect, and animal physiological parameters were evaluated. Statistical analyzes were performed to compare the protocols, using a variance of bidirectional repeated measures (ANOVA) for parametric data, while for non-parametric data, the Friedman test was performed (significance  $P < 0.05$ ). All protocols showed a decrease in head height, although there was no significant difference between them. The acoustic stimulus showed a statistical difference ( $P < 0.05$ ) at 10 minutes for the DM25 and DM50 protocols. Regarding myorelaxation, there was a statistical difference ( $P < 0.05$ ) for the effects of postural instability (DM75 time 10) and lingual relaxation (DM50 time 20). As for the physiological parameters, there was oscillation in the heart and respiratory rates; however, these remained within the normal range for the species. The decrease in gastrointestinal tract movements was evident, although there was no significant difference between the protocols. In this context, midazolam potentiated the myorelaxant effects (postural and lingual tonus) but not the sedative effects of detomidine. As a limitation of this work, the small sample size stands out, without racial variability, and the long-term effects were not investigated.

**Keywords:** Multimodal sedation.  $\alpha$ -2 agonists. Benzodiazepines. Chemical containment

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Delineamento experimental: (D15) 15µg/kg de detomidina; (DM25) 15µg/kg de detomidina associada a 25µg/kg de midazolam; (DM50) 15µg/kg de detomidina 15µg/kg associada a 50µg/kg de midazolam; (DM75) 15µg/kg detomidina associada a 75µg/kg de midazolam; (AC) Altura da cabeça. .... 37
- Figura 2 – Gráficos de efeitos sedativos: (A) Média dos valores da altura de cabeça (AC); (B) Mediana dos valores do estímulo acústico; (C) Mediana dos valores do estímulo visual; (D) Mediana dos valores do estímulo tátil. Os valores foram registrados antes e após a administração dos protocolos de detomidina 15µg/kg (D15), e detomidina 15µg/kg associada a 25µg/kg (DM25), 50µg/kg (DM50) e 75µg/kg de midazolam (DM75). Diferenças estatisticamente significativas ( $P < 0,05$ ) estão marcadas com asterisco (\*). .... 40
- Figura 3 – Gráficos dos efeitos de miorelaxamento: (A) Mediana dos valores de instabilidade postural; (B) Mediana dos valores de tônus anal; (C) Mediana dos valores de relaxamento lingual. Os valores foram registrados antes e após a administração dos protocolos de detomidina 15µg/kg (D15), e detomidina 15µg/kg associada a 25µg/kg (DM25), 50µg/kg (DM50) e 75µg/kg de midazolam (DM75). Diferenças estatisticamente significativas ( $P < 0,05$ ) estão marcadas com asterisco (\*). .... 41
- Figura 4 - Mediana da soma dos valores da escala de borborismos intestinais dos quatro quadrantes, as avaliações ocorreram antes e após a administração dos protocolos de detomidina 15µg/kg (D15), e detomidina 15µg/kg associada a 25µg/kg (DM25), 50µg/kg (DM50) e 75µg/kg de midazolam (DM75). .... 42

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

- Tabela 1 - Escala numérica de sedação em cavalos, com escores para instabilidade postural e respostas comportamentais, para os estímulos visual, acústico e tátil, e para os parâmetros de miorelaxamento lingual e tônus anal..... 38
- Tabela 2 - Escala numérica de classificação da motilidade intestinal em cavalos, adaptada de Gomes e Ribeiro Filho..... 39
- Tabela 3 - Média e desvio padrão para os valores da frequência cardíaca e mediana e quartil (1-3) da frequência respiratória na avaliação de alguns parâmetros fisiológicos, os valores foram registrados antes e após a administração dos protocolos detomidina 115µg/kg e detomidina 15µg/kg associada a 25µg/kg, 50µg/kg e 75µg/kg de midazolam (n=5). ..... 43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GABA	Ácido $\gamma$ -amino butírico
$\alpha$	Alfa
AC	Altura de cabeça
ANOVA	Análise de variância
Bpm	Batimentos cardíacos por minuto
$\beta$	Beta
Cm	Centímetro
NaCl	Cloreto de sódio
DC	Débito cardíaco
D15	Detomidina 15 $\mu$ g/kg
DM25	Detomidina 15 $\mu$ g/kg associada 25 $\mu$ g/kg Midazolam
DM50	Detomidina 15 $\mu$ g/kg associada 50 $\mu$ g/kg Midazolam
DM75	Detomidina 15 $\mu$ g/kg associada 75 $\mu$ g/kg Midazolam
EA	Estímulo acústico
EV	Estímulo visual
ET	Estímulo tátil
PK	Farmacocinética
PKPD	Farmacocinética e Farmacodinâmica
PD	Farmacodinâmica
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
$\Gamma$	Gama
IP	Instabilidade postural
IV	Intravenoso

Kg	Quilograma
$\mu\text{g/Kg}$	Microgramas por quilograma de peso vivo
Mg/Kg	Miligrama por quilograma de peso vivo
mL	Mililitro
Min	Mínutos
Mpm	Movimentos respiratórios por minuto
%	Porcentagem
RL	Relaxamento lingual
SNC	Sistema nervoso central sistema nervoso periférico
SNP	Sistema nervoso periférico
TA	Tônus anal
TPC	Tempo de preenchimento capilar
TGI	Trato gastrointestinal
UFLA	Universidade Federal de Lavras

## SUMÁRIO

Sumário	
PRIMEIRA PARTE .....	14
1 INTRODUÇÃO .....	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1 Sedação em equinos.....	15
2.1.1 Sedação multimodal.....	17
2.2 Alfa 2 Agonistas ( $\alpha$ -2 Agonistas) .....	18
2.2.1 Detomidina.....	19
2.3 Benzodiazepínicos .....	21
2.3.1 Midazolam.....	23
2.4 Estudos de farmacodinâmica .....	24
REFERÊNCIAS .....	25
SEGUNDA PARTE .....	33
ARTIGO - EFEITOS FARMACODINÂMICOS DE MIDAZOLAM NA ASSOCIAÇÃO COM DETOMIDINA EM EQUINOS .....	33

## PRIMEIRA PARTE

### 1 INTRODUÇÃO

Existe uma grande demanda na clínica e anestesia de equinos por fármacos e técnicas analgésicas que possam proporcionar alívio e auxiliar na prevenção da dor, relacionados à contenção química de qualidade (CASTRO *et al.*, 2023). Uma das maiores preocupações de anestesistas de equinos é o alto risco de mortalidade associado a anestesia geral nesses animais (GOZALO-MARCILLA *et al.*, 2021). Assim, procedimentos cirúrgicos realizados com os equinos em estação torna-se uma alternativa para reduzir os riscos perioperatórios e a taxa de mortalidade. (DUGDALE, TAYLOR, 2016).

Uma outra vantagem associada a sedação, é possibilitar a manutenção do cavalo em estação, trazendo benefícios no acesso com visibilidade e manipulação de estruturas anatômicas em procedimentos específicos, como cirurgias do trato respiratório, por exemplo cirurgias dos seios paranasais ou cirurgias odontológicas (CRAMP *et al.*, 2014).

Os fármacos  $\alpha_2$ - são os mais utilizados em protocolos de sedação em equinos, sendo a detomidina e a xilazina os principais representantes dessa classe nesta espécie. A detomidina apresenta uma afinidade de 100 vezes maior que a xilazina pelo receptor  $\alpha_2$ , sendo 50 vezes mais potente, além de apresentar um efeito mais prolongado (GRIMSRUD *et al.*, 2009; JAROSINSKI *et al.*, 2021).

Em alguns procedimentos, como na cavidade oral, em que há constante estimulação de língua e outras estruturas bucais, a sedação algumas vezes pode não ser suficiente, sendo recomendado a associação de um relaxante muscular, de forma a auxiliar e conseqüentemente, melhorar a qualidade do procedimento (GOZALO-MARCILLA *et al.*, 2019). A detomidina até pode promover relaxamento muscular necessário para esses procedimentos, porém, mediante doses elevadas. Conseqüentemente, resulta em uma sedação mais profunda, com possíveis efeitos adversos como a diminuição da motilidade intestinal, incoordenação motora, bloqueio átrio-ventricular e bradicardia (GOZALO-MARCILLA *et al.*, 2017). Como alternativa, pode ser realizado a associação de um sedativo com um relaxante muscular, por exemplo, o midazolam, fármaco da classe dos benzodiazepínicos. A associação de benzodiazepínico a  $\alpha_2$ -agonistas reduz a necessidade de doses altas do fármaco, diminuindo os efeitos adversos deste, e produz uma sedação com o miorelaxamento adequado.

Alguns estudos foram realizados com a associação destas classes farmacológicas, como o de Castro e colaboradores, (2023), Marques e colaboradores, (2009), que avaliou os efeitos sedativos da detomidina administrada isoladamente ou associada um benzodiazepínico.

Em virtude do crescimento da medicina equina faz-se necessário a elaboração e o estudo de protocolos sedativos multimodais seguros e eficazes. Assim, este trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos da associação da detomidina e midazolam em equinos em diferentes protocolos.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Sedação em equinos**

A utilização de fármacos sedativos é de grande importância para realização de procedimentos cirúrgicos e/ou diagnósticos com o animal em estação (DUGDALE, 2016). A sedação possui diferentes características avaliadas, podendo ser observadas partir da resposta individual de cada animal, como a qualidade e grau de sedação, a ataxia e resposta aos estímulos externos. A avaliação do efeito sedativo de diferentes fármacos e combinações farmacológicas tem sido um desafio para médicos veterinários anestesistas (DE VRIES; *et al.*, 2016).

A sedação facilita o manejo de equinos estressados e de difícil contenção, o que aumenta a segurança tanto do profissional quanto do animal, além de minimizar os riscos da anestesia geral (DUGDALE, 2016). Em um estudo observacional multicêntrico realizado pelo *Confidential Inquiry into Perioperative Equine Fatalities* (CEPEF4) publicado em 2021, foi avaliada a mortalidade de equinos submetidos a anestesia geral e sedação em posição quadrupedal, por um período de até 7 dias após o procedimento. A taxa de mortalidade na anestesia geral foi de 1,0%, enquanto para as sedações em estação a mortalidade foi de 0,2%. Este resultado sugere um menor risco anestésico em sedar e manter o cavalo em estação, quando comparado com anestesia geral (GOZALO *et al.*, 2021).

Uma das principais vantagens da sedação é possibilitar a manutenção do cavalo em estação, trazendo benefícios no acesso com visibilidade e manipulação de estruturas anatômicas em procedimentos específicos, como cirurgias do trato respiratório superior, empiema e patologias na bolsa gútural, aprisionamento epiglótico e proliferações teciduais nasofaríngeas (CRAMP *et al.*, 2014). Na área oftalmológica, a sedação é necessária no exame físico quando o animal se mostra agitado e/ou agressivo e que apresentam muita dor, ou mesmo em procedimentos mais complexos, como remoção de corpos estranhos da córnea, cirurgias de terceira pálpebra, reparo palpebral e excisão tumoral também podem ser realizados com o



animal corretamente sedado (CARASTRO, 2004). A sedação também pode ser associada a técnicas anestésicas regionais, como a anestesia epidural, para facilitar a realização de outros procedimentos em estação (VIGANI; GARCIA-PEREIRA, 2014), como cirurgias do trato urinário, incluindo cistotomia para a retirada de cálculos císticos e uretrais por abordagens laparoscópicas e perineais e nefrectomias laparoscópicas (FUBINI; DELCO, 2022).

A contenção química é frequentemente necessária para realizar exames odontológicos em animais, pois grande parte do exame oral requer movimentação da cabeça e, especialmente, da cavidade oral. A sedação é indicada para facilitar o manejo do animal, permitindo um exame clínico e procedimentos cirúrgicos na cavidade oral de forma eficiente, além de proporcionar maior segurança para a equipe e reduzir o estresse do animal. Os agentes sedativos oferecem diversas vantagens, como reduzir parcialmente os estímulos do ambiente, diminuir a agressividade, aliviar o estresse, relaxar os músculos e reduzir a movimentação da cabeça. Contudo, em alguns procedimentos, a sedação pode não ser suficiente, tornando-se necessário o uso de analgesia multimodal e bloqueios locorreionais. Para realizar com sucesso essas técnicas, é fundamental contar com a presença de um profissional qualificado, que possua amplo conhecimento sobre os fármacos utilizados e compreenda as particularidades anatomo-fisiológicas da espécie (MENZIES e EASLEY, 2014)

Além de procedimentos cirúrgicos, a sedação também é aplicada em técnicas diagnósticas, como em ecocardiografias em equinos, apesar de, nesses casos, ser utilizada apenas quando absolutamente necessária por promover alterações em algumas das dimensões cardíacas (VITALE *et al.*, 2022). Além disso, exames que envolvem coleta de líquido cerebrospinal também utilizam sedação, facilitando o manejo do animal, reduzindo estresse e diminuindo o tempo de coleta. (COCK *et al.*, 2022). Em avaliações de claudicações, a contenção química pode também ser utilizada em animais que apresentam comportamento difícil, onde é feita a sedação para que posteriormente possa ser realizada a anestesia local no membro avaliado (MOORMAN *et al.*, 2019).

Os agonistas dos receptores  $\alpha_2$  são os principais fármacos sedativos indicados para manutenção equinos anestesiados em estação (FEITOSA *et al.*, 1990, VALVERDE 2010, VIGANIAND GARCIA-PEREIRA, 2014). Dentro dessa classe, destaca-se a detomidina, que produz um efeito sedativo mais satisfatório, além de produzir analgesia e miorrelaxamento (FEITOSA, *et al.*, 1990, LAMONT E MARTINEZ, 2006).

### 2.1.1 Sedação multimodal

A escolha de um protocolo de contenção química depende de variáveis importantes como o tempo de sedação desejado, procedimento a ser realizado, orçamento disponível e condição do animal a ser contido (QUSE e SANTOS, 2014). O conhecimento sobre a segurança e a eficiência farmacológica é importante para que os médicos veterinários possam escolher o protocolo mais adequado para o paciente (MURREL e HELLEBREKERS, 2005).

Várias associações de fármacos têm sido recomendadas em equinos para manter os animais sob sedação. Em geral, o uso da neuroleptoanalgesia, caracterizada por analgesia e insensibilização que pode ser utilizada na forma de infusões contínuas para manutenção da analgesia e sedação, têm sido utilizadas na rotina clínica (FEITOSA *et al.*, 1990; VALVERDE, 2010; VIGANI E GARCIA-PEREIRA, 2014).

A associação de agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico com outros fármacos, principalmente opioides, é comum e capaz de induzir o estado de neuroleptoanalgesia, promovendo maior grau de sedação e analgesia, além de efeito mais prolongado (GOZALO-MARCILLA *et al.*, 2017).

Estudo realizado por Mama *et al.*, (2009) observou que os efeitos sedativos e analgésicos da detomidina, administrada na dose de 20 $\mu$ g/kg, pela via IV, apresentou pico de ação entre 5 e 10 minutos e duração aproximada de 60 minutos. No mesmo estudo, quando essa mesma dose foi administrada pela via intramuscular, os efeitos gerais foram menores e o efeito máximo ocorreu com 30 minutos, com duração dos efeitos sedativos de até uma hora após sua administração. Entretanto, no estudo associativo realizado por Evangelista *et al.*, (2018), com uso de detomidina 60 $\mu$ g/kg e butorfanol 50 $\mu$ g/kg pela via intramuscular em 16 burros submetidos a lavagem broncoalveolar, constatou-se efeito sedativo em todos os animais com a latência de 10 minutos e tempo médio de sedação de 38,8  $\pm$  5,2 minutos, observando-se resultados mais satisfatórios com associação entre fármacos.

O estudo de Castro e colaboradores (2023) concluiu que não há diferença significativa nos protocolos sedativos com uso de detomidina sozinha ou associada ao diazepam em procedimentos de correção de arcada dentária. Porém, neste estudo foram utilizados 2 grupos de 6 animais, o que poderia ter comprometido as análises estatísticas. Portanto, considerando este estudo não é possível confirmar que o uso de benzodiazepínicos associados à  $\alpha_2$  agonistas em protocolos sedativos não tem potencial de uso. Ademais, considerando que estudos em humanos (NUOTTO. *et al.*, 1992) e pôneis (DE VRIES *et al.* 2016) mostram a maior potência do midazolam em relação ao diazepam. Outra característica do midazolam é poder ser administrado por via intramuscular. Estas qualidades colocam ao midazolam como o fármaco

com maiores possibilidades de integrar um protocolo de associação a com sucesso (GRIMM *et al.*, 2017).

Em equinos, os benzodiazepínicos produzem efeitos cardiovasculares discretos, diminuem a dose dos demais agentes sedativos e promovem bom relaxamento muscular, podendo fazer parte de protocolos de sedação intensa para procedimentos realizados a campo, com associação de agentes dissociativos e  $\alpha 2$  agonistas (YAMASHITA *et al.*, 2007).

## **2.2 Alfa 2 Agonistas ( $\alpha$ -2 Agonistas)**

Os agonistas  $\alpha$ -2-adrenérgicos foram sintetizados no início da década de 1960 e começaram a ser usados clinicamente como descongestionantes nasais e anti-hipertensivos em humanos (BALDO; NUNES, 2003). No estudo de Doze *et al.* (1989), foi demonstrado que esses fármacos apresentavam características suficientes para serem utilizadas como anestésicos, devido a depressão causada por estímulo dos receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP). Na Medicina Veterinária o uso de  $\alpha$ -2 agonistas teve início com a utilização da xilazina a partir dos anos 70 (BALDO e NUNES, 2003).

Os efeitos sedativos e analgésicos induzidos pelos agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos são decorrentes da interação com receptores  $\alpha$ -adrenérgicos pré e pós-sinápticos, centrais ou periféricos (SOUZA *et al.*, 2011). De acordo com Scheinin e Macdonald (1989), os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos são classificados em duas classes,  $\alpha$ -1 e  $\alpha$ -2, com base em suas funções fisiológicas. Os receptores  $\alpha$ -1-adrenérgicos periféricos localizam-se mais frequentemente na parte pós-sináptica e são responsáveis, por exemplo, pela vasoconstrição, enquanto os receptores  $\alpha$ -2 localizam-se tanto na membrana pré quanto na pós-juncional (ELFENBEIN *et al.*, 2009).

A ativação do receptor  $\alpha$ -2 pré-sináptico do sistema nervoso simpático desencadeia a inibição da liberação de noradrenalina na fenda sináptica, autorregulando a sua ação nas células efectoras e consequentemente modulando a resposta simpática do sistema nervoso (VALVERDE, 2010). O tronco cerebral é a região com maior presença de células noradrenérgicas, localizadas bilateralmente em um pequeno núcleo neural conhecido como *Locus coeruleus*. Esta estrutura é um importante modulador do estado de alerta, sendo o principal local de ação dos agonistas adrenérgicos  $\alpha$ -2 (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005; ELFENBEIN *et al.*, 2009). Como resultado da interação desses fármacos com os receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 observam-se analgesia, sedação e alterações cardiovasculares, todos dependentes da dose (SOUZA *et al.*, 2011).

Os principais representantes da classe dos  $\alpha$ -2 são: xilazina, detomidina, dexmedetomidina, romifidina, medetomidina e clonidina. Estes podem ser administrados por diferentes vias e passíveis de uso em quase todas as espécies domésticas e selvagens, o que os torna muito úteis e versáteis (SELMÍ *et al.*, 2001). São substâncias simpatomiméticas, não catecolaminérgicas, de ação direta nos receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2, mas, também, do tipo  $\alpha$ -1. O efeito analgésico ocorre pela estimulação de receptores  $\alpha$ -2 pré e pós-juncionais no corno dorsal da medula espinhal enquanto a sedação decorre da ativação destes receptores em localização supraespinhal, o que resulta na redução da liberação central de noradrenalina (CORTOPASSI; FANTONI, 2010).

A sedação por estes fármacos, no equino, é caracterizada pela manutenção da posição quadrupedal, afastamento do apoio dos membros, redução de resposta aos estímulos externos, redução na altura da cabeça, ptoses labial e palpebral, ataxia e exposição peniana (MURREL; HELLEBREKERS, 2005). Adicionalmente, os agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos conferem analgesia visceral e somática e efeito miorrelaxante (HOLLIS *et al.*, 2019).

Esses fármacos promovem alterações cardiovasculares caracterizadas por um reflexo de bradicardia, além de diminuição do tônus simpático à pressão arterial sistêmica causada pela vasoconstrição periférica (SINCLAIR, 2003). Esse aumento transitório da pressão arterial se deve à ação nos receptores pós-sinápticos localizados no músculo liso vascular, causando vasoconstrição. Em resposta à hipertensão estabelecida, ocorre bradicardia reflexa, resultando na diminuição do débito cardíaco. Isso é seguido por hipotensão, que é mantida pela estimulação de receptores adrenérgicos pré ou pós-sinápticos centrais e periféricos (MUIR, 2009).

Os agonistas  $\alpha$ -2-adrenérgicos apresentam efeitos colaterais diversos, como a diminuição da motilidade gastrointestinal, diminuem a liberação de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e cortisol e aumentam a diurese pela inibição da secreção do hormônio anti-diurético. Passado o efeito sedativo, pode-se observar sudorese a depender da temperatura ambiente. A duração desses efeitos colaterais é dependente da dose administrada e varia de acordo com o fármaco utilizado (CORTOPASSI; FANTONI, 2010).

### 2.2.1 Detomidina

A detomidina {4-[(2,3-dimethylphenyl) methyl]-1H-imidazole} é um derivado imidazólico alcaloide disposto sobre a fórmula de cloridrato, com relação seletividade entre receptor  $\alpha$ -2/ $\alpha$ -1 (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2023). Quanto as características farmacocinéticas (PK), apresenta rápida absorção, ampla distribuição,

devido sua lipofilicidade, tendo ampla distribuição para o SNC, e possui um tempo de meia vida de 60 minutos (HOLLIS, 2019). Após a administração intravenosa (IV), a detomidina demora aproximadamente cinco minutos, para apresentar sinais de sedação (TRABACH *et al.*, 2011).

Por ser um agonista de receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, a detomidina é capaz de reduzir a liberação de norepinefrina na fenda sináptica, gerando diminuição da descarga simpática e, conseqüentemente, promovendo sedação e analgesia (ROSA, 2014). O grau de ataxia causado pela detomidina é menos profundo do que o da xilazina (RINGER *et al.*, 2013). Os efeitos analgésicos da detomidina ocorrem por mecanismos centrais e periféricos, pela ativação de receptores medulares e supramedulares. Os efeitos sedativos e adversos observados com a administração de detomidina em equinos são relacionados à dose e via de administração do fármaco (GOODRICH *et al.*, 2002).

A inibição da liberação de neurotransmissores excitatórios observada com a administração da detomidina promove relaxamento muscular, ataxia, diminuição da altura da cabeça, da motilidade intestinal e dos movimentos respiratórios. Estudo realizado por OWENS *et al.*, (1996) demonstrou a eficiência da detomidina para o tratamento da dor em laminites crônicas e lesões crônicas de tendão em equinos. Outro modelo demonstrou que o fármaco também é uma boa opção para o tratamento da dor no abdômen agudo em equinos (ELFENBEIN *et al.*, 2009).

A detomidina pode induzir o desenvolvimento de intensas alterações fisiológicas e comportamentais (FISCHER *et al.*, 2009). Efeitos colaterais associados ao uso da detomidina, especialmente quando administrada pela via intravenosa, incluem ataxia, arritmias, como bradicardia e bloqueio atrioventricular de segundo grau, alterações hemodinâmicas, como aumento da resistência vascular sistêmica e redução do débito cardíaco, aumento da produção de urina, sudorese e redução da frequência respiratória e da motilidade gastrointestinal (VALVERDE, 2010; GOZALO-MARCILLA *et al.*, 2017).

Os efeitos colaterais no sistema cardiovascular, podem ocorrer dose dependente, induzindo bradicardia, redução no DC, aumento da resistência vascular sistêmica (RVS) e hipertensão arterial inicial seguida de hipotensão. Autores descrevem redução significativa da FC e do DC com a administração de doses de 10 a 40  $\mu$ g/kg de detomidina, pela IV. Como no caso de outros agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos, a bradicardia ocorre pelo aumento do tônus vagal e a resposta reflexa, via barorreceptores, à vasoconstrição periférica (LOOMES e LOURO 2022).

No sistema respiratório, a atividade dos agonistas alfa-2 adrenérgicos nos centros respiratórios superiores promove depressão respiratória, que é caracterizada por diminuição dos

movimentos respiratórios, diminuição da pressão parcial arterial de oxigênio e aumento da pressão parcial de dióxido de carbono sanguíneo (GOZALO-MARCILLA, *et al.*, 2019)

Devido à redução do débito cardíaco, ocorre diminuição do fluxo sanguíneo via artéria cecal que, unida à ativação de fibras entéricas pré-sinápticas, gera redução da motilidade intestinal, o que pode predispor os equinos a disfunção e desconforto gastrointestinal. (HOLLIS, 2019).

### 2.3 Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são uma das classes de drogas psicotrópicas mais prescritas na atualidade. Consistem em uma classe de moléculas com um núcleo composto por anéis fundidos de benzeno e diazepina. Eles têm como alvo, a proteína moduladora no canal de GABA (ácido  $\gamma$ -amino butírico), o principal receptor de neurotransmissor inibitório em todo o sistema nervoso central (GOLDSCHEN, 2022). Por tanto, os benzodiazepínicos não ocupam o mesmo sítio de ligação que o GABA, mas agem de maneira semelhante (WHITWAM, 1987). Eles são potencializadores do receptor endógeno GABA, que é uma proteína multimérica que funciona como um canal de íons cloreto. Ou seja, quando o seu ligante endógeno, o GABA se liga em seu sítio de ligação, o canal passa a permitir a entrada de íons negativos para dentro da membrana celular do neurônio, causando uma hiperpolarização que impossibilita a condução do impulso nervoso (DA SETTIMO *et al.*, 2007).

A função do sistema nervoso é regida pelo balanço entre a sinalização excitatória e inibitória. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Os receptores GABA são encontrados em 20 a 50% das sinapses do cérebro; eles respondem à ligação do GABA numa escala de tempo de milissegundos, abrindo um canal transmembrana que é permeável a cloreto o que suprime a atividade neuronal em cérebros (ZHU *et al.*, 2018).

Os efeitos desejáveis dos benzodiazepínicos são alcançados pela modulação do sistema nervoso central por meio do receptor GABA; um canal iônico seletivo de cloreto controlado por ligante composto por cinco subunidades: dois  $\alpha$ , dois  $\beta$  e um  $\gamma$ . Enquanto o neurotransmissor endógeno se liga às subunidades  $\beta$ , os benzodiazepínicos são moléculas alostéricas positivas que utilizam as subunidades  $\alpha$  e  $\gamma$ . O GABA induz um efeito inibitório em todo o sistema nervoso central, incluindo efeitos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, amnésicos e relaxantes musculares (MÖHLER, 2022). Os efeitos físicos específicos são determinados pelo tipo de subunidade  $\alpha$  à qual a droga se liga. Os receptores GABA com uma subunidade  $\alpha 1$  são responsáveis por ações sedativas, amnésicas anterógradas, anticonvulsivantes e efeitos aditivos.

Os receptores GABA com uma subunidade  $\alpha 2$  são responsáveis pelos efeitos ansiolíticos, e as ações miorelaxantes requerem as subunidades  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  e  $\alpha 5$  (AMATO *et. al.*, 2010).

O clordiazepóxido foi o primeiro benzodiazepínico, sintetizado em 1957. Atualmente, os benzodiazepínicos têm uma variedade de usos terapêuticos como sedativos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, hipnóticos, indutores de anestesia, analgésicos, adjuvantes na neuroleptoanalgesia e miorelaxamento, mas podem causar amnésia e alterações psicomotoras. efeitos mínimos na frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade. No entanto, podem causar depressão respiratória leve, especialmente quando usados em combinação com outras drogas, como anestésicos dissociativos e agonistas  $\alpha 2$  adrenérgicos (SHINI, 2000).

Os benzodiazepínicos não possuem propriedades analgésicas e são fármacos altamente lipossolúveis e rapidamente absorvidos, atravessando a barreira hematoencefálica com facilidade (LAMONT e MARTINEZ, 2006). São frequentemente utilizados como sedativos para procedimentos desconfortáveis e de curta duração em humanos. São utilizados para aliviar espasmos musculares, bem como a espasticidade muscular associada a distúrbios degenerativos neuromusculares (CASTRO *et al.*, 2023).

Os principais benzodiazepínicos empregados em grandes animais são o diazepam e o midazolam. Na contenção química de equinos adultos, o uso isolado dessa classe não produz efeitos ansiolíticos evidentes (AGUIAR, 2004). De acordo com a Associação Brasileira de Psiquiatria, o diazepam é classificado como de ação prolongada, com efeitos de até 24 horas, já o midazolam é classificado como de ação ultracurta, com efeitos de aproximadamente 6 horas ou menos (SOUSA, 2015).

Müller *et al.* (2017) compararam o efeito do butorfanol, midazolam ou cetamina na sedação de equinos com romifidina durante um procedimento odontológico e conclui que a combinação de romifidina com midazolam e cetamina melhorou a qualidade da sedação e as condições cirúrgicas.

Estudo realizado por De Vries *et al.* (2016) fazendo a comparação do entre midazolam e diazepam como agente anestésico na indução com cetamina em ponês castrados a campo, demonstrou que o midazolam pode ser potencialmente mais potente do que o diazepam em cavalos, como é o caso em humanos.

Embora haja informações limitadas disponíveis sobre benzodiazepínicos, muitos deles provavelmente têm maior potencial de dose dependente, correlacionando sua meia-vida curta e alta potência. Como existe muito pouca informação a respeito dessa classe, sua latência, duração e dosagem são baseadas em poucos estudos disponíveis (SOYKA, 2017).

### 2.3.1 Midazolam

O midazolam, sintetizado em 1975 por Walser, foi inicialmente empregado apenas como hipnótico para indução do sono de ação curta (NASCIMENTO, 2007). Classificado como benzodiazepínico, possui efeito ansiolítico, tranquilizante, hipnótico e miorrelexante (GRIMM *et al.*, 2017).

O seu mecanismo de ação decorre da sua interação com sítios específicos de ligação para os benzodiazepínicos em estruturas do SNC, como o sistema límbico. Ao se ligarem aos receptores, facilitam a ação do GABA, que é um neurotransmissor inibitório do SNC. Após esta ligação o midazolam, pode gerar o efeito depressor na resposta simpática, produzindo a abertura dos canais de cloreto da membrana dos neurônios. O influxo aumentado desse ânion para dentro das células resulta na diminuição da propagação de impulsos excitatórios, ocorrendo então, uma hiperpolarização neuronal, produzindo assim, os seus efeitos (FRAZÃO, 2020).

Possuem um substituinte halogênio eletronegativo, indispensável para proporcionar efeitos sedativos e hipnótico e contém um átomo de nitrogênio alcalino, do sistema de anéis imidazobenzodiazepínicos, o que facilita a formação de sais solúveis em água. Devido à sua lipofilicidade, seu início de ação é rápido (1,5 a 15 minutos) após uma única dose administrada por via intravenosa ou intramuscular (ZAPOROWSKA-STACHOWIAK, 2019).

O midazolam é um fármaco benzodiazepínico hidrossolúvel capaz de promover relaxamento muscular em diferentes espécies. Em humanos as vias de administração dessa medicação incluem a intravenosa, intramuscular, oral, intranasal e a retal. Todas essas vias possuem vantagens e desvantagens específicas, sendo que grande parte dos profissionais que realizam sedação ainda prefere a via intravenoso ou a oral, apesar da variabilidade na absorção encontrada nesta última (NASCIMENTO, 2007).

O estudo realizado por Hubbell *et al.*, (2013), descreveu a farmacocinética (PK) do midazolam em equinos adultos, após a administração intravenoso das doses 50µg/kg e 100µg/kg, eles relataram que não foi possível evidenciar efeitos sedativos, entretanto, foram capazes de notar que os animais reduziram a altura da cabeça, apresentaram ataxia moderada e oscilação postural de curta duração, com efeitos cardiopulmonares mínimos.

Em geral, os efeitos colaterais do midazolam são: depressão cardiovascular e respiratória mínima em animais saudáveis. No entanto, produz efeitos comportamentais paradoxais e sedativos nas espécies suína, caprina e camelídeos, enquanto nas espécies equina, canina, felina e ovina podem desenvolver excitação, portanto é recomendada sua associação com outros fármacos (SIMON, 2022; CORTOPASSI e FANTONI, 2010).



## 2.4 Estudos de farmacodinâmica

O conhecimento em relação à farmacocinética e farmacodinâmica, são de extrema importância para médicos veterinários compreenderem os efeitos, para que possam estabelecer doses seguras para diferentes fármacos (GADDINI *et al.*, 2018). Os estudos de farmacodinâmica objetivam avaliar como a concentração do fármaco se altera ao longo do tempo. Por outro lado, os estudos de farmacodinâmica avaliam os efeitos obtidos de acordo com a dose administrada, assim, faz-se possível comparar doses e determinar os melhores protocolos terapêuticos de acordo com o objetivo desejado (VENKATAKRISHNAN e ECSEDY, 2017).

Avaliar o efeito sedativo de diferentes fármacos e combinações farmacológicas tem sido um desafio para médicos veterinários anestesiologistas, o que dificulta o ajuste de taxas de infusões ou de administração de bolus subsequentes. Uma alternativa para avaliar o efeito sedativo pode ser o uso de escalas descritivas simples, escalas de classificação numérica, escalas visuais analógicas e escalas multifatoriais de sedação. A altura da cabeça acima do solo tem sido um parâmetro muito utilizado por muitos clínicos para avaliar a profundidade de sedação (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021; DE VRIES; *et al.*, 2016; RISBERG *et al.*, 2014; ROHRBACH *et al.*, 2009; SCHAUVLIEGE *et al.*, 2019; WOJTASIAK-WYPART *et al.*, 2012).

A avaliação da altura da cabeça acima do chão (AC) em equinos, descrita em um estudo PK/PD ou apenas PD, tem como propósito avaliar a intensidade da sedação, que é considerado o método objetivo, realizando a mensuração em centímetros ou porcentagem a relação da AC basal registrada, sem que o animal tenha recebido qualquer estímulo prévio, e a altura da AC após a sedação (RINGER *et al.*, 2013). Por outro lado, a qualidade da sedação vem sendo realizada com diferentes escalas, aplicando-se diferentes estímulos: mecânicos, auditivos e visuais, essas avaliações são feitas por diferentes métodos de mensuração no que concerne à tipos de escalas e estímulos (BRYANT, ENGLAND, CLARKE, 1991; CLARKE, ENGLAND, GOOSSENS, 1991; ENGLAND, CLARKE, GOOSSENS, 1992).

Os dados obtidos em estudos clínicos de farmacocinética e/ou farmacodinâmica podem ser modelados, ou seja, pode ser construído um modelo matemático que permite prever e simular novos protocolos. Assim, pode-se estimar o qual efeito teria em uma dose mais alta ou mais baixa, sem a necessidade de um estudo clínico para cada protocolo planejado. Conseqüentemente, há redução de tempo, utilização de animais e gastos com o experimento. Além disso, pode ser construído um modelo farmacocinético/farmacodinâmico (PKPD), o qual permite prever o efeito de acordo com a concentração do fármaco ao longo do tempo (GABRIELSSON *et al.*, 2010).

O presente trabalho apresenta um estudo farmacodinâmico, por questões financeiras não houve a possibilidade de realização de um estudo farmacocinético. Porém, pensando na abordagem PKPD, o que poderia ser feito é utilizar nossos dados PD para construir um modelo PD e acoplar a um modelo PK construído a partir de dados de concentração plasmática em outra espécie, de forma que seja possível prever a concentração e o efeito nessa segunda espécie. Essa abordagem é chamada de translacional (SONG, *et al.*, 2021).

## REFERÊNCIAS

- AGUIAR, A. Contenção química de equinos e ruminantes. In: FEITOSA, F.L.F. *Semiologia veterinária: A arte do diagnóstico*. São Paulo: **Roca**, 2004. p. 2-3.
- AMATO, L.; MINOZZI, S.; VECCHI, S.; DAVOLI, M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 3, 2010.
- BALDO, F.; NUNES, N. C. Dexmedetomidine, a new option in **veterinary anesthesia**. *Semina Ci. Agr.*, v. 24, n. 2, p. 155-162, 2003.
- BRYANT, C. E.; ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W. A Comparison of the Sedative Effects of Medetomidine and Xylazine in the Horse. ***Veterinary Anaesthesia and Analgesia***, v. 18, p. 55–57, 1991.
- CARASTRO S. M. Equine ocular anatomy and ophthalmic examination. ***The Veterinary clinics of North America. Equine practice***, v20, n2, p285–299, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2004.04.013>
- CASTRO, M. L. et al. Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da detomidina associada ou não ao diazepam em equinos submetidos ao exame odontológico. ***Research, Society and Development***, v. 12, n. 3, p. 1-10, 2023. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i3.38283>.
- CLARKE, K. W.; ENGLAND, G. C. W.; GOOSSENS, L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. ***Veterinary Anaesthesia and Analgesia***, v. 18, n. 1, p. 25–29, 1991.
- COCK, GEMMA, ZACHARY BLAKENEY, JORGE A. HERNANDEZ, AND SALLY DENOTTA. "Opioid-free Sedation for Atlantoaxial Cerebrospinal Fluid Collection in Adult Horses." ***Journal of Veterinary Internal Medicine*** v36, n5, 2022. Web. DOI: 10.1111/jvim.16450
- CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: Fantoni DT, Cortopassi SRG. ***Anestesia em Cães e Gatos***. São Paulo: Editora Roca, 2010. p.108-158.
- CRAMP, P. A., PRANGE, T., & NICKELS, F. A. Standing equine surgery of the upper respiratory tract. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, v30 n1, p111–141, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2013.11.009>

CRUZ, F. S.; CARREGARO, A. B.; MACHADO, M.; ANTONOW, R. R. Sedative and cardiopulmonary effects of buprenorphine and xylazine in horses. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v. 75, n. 1, p. 35-41, 2011.

DA SETTIMO, F. *et al.* GABAA/Bz Receptor Subtypes as Targets for Selective Drugs. *Current Medicinal Chemistry*, v. 14, n. 25, p. 2680–2701, 2007

DE OLIVEIRA, A. R.; GOZALO-MARCILLA M.; RINGER S. K.; SCHAUVLIEGE S.; FONSECA M.W. *et al.* Development and validation of the facial scale (FaceSed) to evaluate sedation in horses. *Plos one*, v. 16, n. 6, p. e0251909, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251909>

DE VRIES, A.; PAKKANEN, S. A.; RAEKALLIO, M. R.; EKIRI, A. *et al.* Clinical effects and pharmacokinetic variables of romifidine and the peripheral  $\alpha(2)$ -adrenoceptor antagonist MK-467 in horses. *Vet Anaesth Analg*, v. 43, n. 6, p. 599-610, Nov 2016.

DE VRIES, Annemarie de; THOMSON, Sarah; TAYLOR, Polly M. Comparison of midazolam and diazepam as co-induction agents with ketamine for anaesthesia in sedated ponies undergoing field castration. *Veterinary Anaesthesia And Analgesia*, [S.L.], v. 42, n. 5, p. 512-517, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/vaa.12230>.

DOZE, Van A.; CHEN, Bing-Xue; MAZE, Mervyn. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central alpha-2 adrenoceptors. *Anesthesiology*, v. 71, n. 1, p. 75-79, 1989.

DUGDALE, A. H.; TAYLOR, P. M. Equine anaesthesia-associated mortality: where are we now? *Vet Anaesth Analg*, v. 43, n. 3, p. 242-255, May 2016.

ELFENBEIN, Johanna R. *et al.* Efeito da detomidina na nocicepção visceral e somática e na motilidade duodenal em cavalos adultos conscientes. *Anestesia e Analgesia Veterinária*, v. 36, n. 2, pág. 162-172, 2009.

ENGLAND, G. C.; CLARKE, K. W.; GOOSSENS, L. A comparison of the sedative effects of three alpha 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, v. 15, n. 2, p. 194–201, jun. 1992.

EVANGELISTA, F. *et al.* Sedative and respiratory effects of intramuscular detomidine and butorphanol in donkeys sedated for bronchoalveolar lavage, *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 69, p. 96-101, 2018. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2018.06.011>>. Accessed: January 23 2023. doi: 10.1016/j.jevs.2018.06.011.

FEITOSA, F. L. F.; MARCONDES, M.; MASSONE, F. **Avaliação farmacológica da detomidina: um novo agente hipno-analgésico para uso em equinos.** *Comun. cient. Fac. Med. Vet. Zootec. Univ. São Paulo*, p. 167-73, 1990.

FEITOSA, Francisco Leydson F. **Semiologia Veterinária: a Arte do Diagnóstico: Cães, Gatos, Equinos**, 4 edição, Editora Roca. São Paulo 2020.

FISCHER B. L.; LUDDERS J. W.; ASAKAWA M; FORTIER L. A.; FUBINI S. L.; NIXON A.J.; RADCLIFFE R. M.; ERB HN. A comparison of epidural buprenorphine plus detomidine with morphine plus detomidine in horses undergoing bilateral stifle arthroscopy, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. v. 36, p. 67-76, 2009.

FRAZÃO, V. T. Midazolam: aspectos farmacológicos e seu uso em diferentes níveis de sedação. **Revista de Saúde**, v. 11, n. 1, p. 36-41, 2020.

FUBINI, S. L., & DELCO, M. Surgery of the Equine Urinary Tract. **The Veterinary clinics of North America. Equine practice**, v38, n1, p141–153, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2021.11.010>

GABRIELSSON, Johan; GREEN, A. Richard; VAN DER GRAAF, Piet H. Optimising in vivo pharmacology studies—practical PKPD considerations. **Journal of pharmacological and toxicological methods**, v. 61, n. 2, p. 146-156, 2010.

GADDINI, L. V.; KOMATSU, C. R.; AZEVEDO, K.; PEREIRA, T. L.; LIMA, G. G.; TOMACHEUSKI, R. M.; FERRANTE, M; TAFFAREL, M. O.; Sedative effect and physiological changes in horses treated with intramuscular injection of detomidine and morphine. **Ciência Rural**, v. 52, n. 8, p. 1-7, 28 Aug. 2022. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20200828>.

GADDINI, L, V.; TAFFAREL, M, O.; FERRANTE, M. Simulação do efeito sedativo de doses altas de detomidina em equinos. **PUBVET**, v. 12, n. 11, a218, p. 1-5, 2018. doi:10.31533/pubvet. v12 n11 a218.1-5.

GOLDSCHEN-OHM, M.P. Benzodiazepine Modulation of GABAA Receptors: A Mechanistic Perspective. **Biomolecules**, v. 12, n. 12, p. 1784, 2022. <https://doi.org/10.3390/biom12121784>.

GOMES, C. L. N.; RIBEIRO FILHO, J. D. Efeitos laxativos do polietilenoglicol 3350 e de soluções eletrolíticas em equinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 64, n. 4, p. 833-840, ago. 2012.

GOODRICH L. R.; NIXON A. J.; FUBUNI S. L.; DUCHARME N. G.; FORTIER L. A.; WARNICH L. D.; LUDDERS J.; Epidural morphine and detomidine decrease postoperative hindlimb lameness in horses after bilateral stifle arthroscopy. **Veterinary Surgery**, n. 31, p. 232-239, 2002.

GOZALO-MARCILLA, Miguel et al. Data collection for the fourth multicentre Confidential Enquiry into Perioperative Equine Fatalities (CEPEF4) study: new technology and preliminary results. **Animals**, v. 11, n. 9, p. 2549, 2021.

GOZALO-MARCILLA, Miguel et al. Sedative and antinociceptive effects of different combinations of detomidine and methadone in standing horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 5, p. 1116-1127, 2017.

GOZALO-MARCILLA, M. et al. Sedative and antinociceptive effects of different detomidine constant rate infusions, with or without methadone, in standing horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 51, n. 4, p. 530-536, 2019.

GRIMSRUD, K. N.; MAMA, K. R.; THOMASY, S. M.; STANLEY, S. D. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. **Equine Vet J**, 41, n. 4, p. 361-365, Apr 2009.

GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**, 5<sup>o</sup> edição, Rio de Janeiro: Roca, 2017.

GUEDES, A. G. P.; NATALINI, C. Anestesia em eqüinos com síndrome cólica: análise de 48 casos e revisão de literatura. **Ciência Rural**, v. 32, p. 535-542, 2002.

HOLLIS, Anna R.; PASCAL, Manuela; VAN DIJK, Jan; JOLLIFFE, Colette; KAARTINEN, Johanna. Behavioural and cardiovascular effects of medetomidine constant rate infusion compared with detomidine for standing sedation in horses. **Veterinary Anaesthesia And Analgesia**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 76-81, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2019.06.009>.

HUBBELL, J. A. E.; KELLY, E. M.; AARNES, T. K.; BEDNARSKI, R. M.; LERCHE, P.; LIU, Z.; LAKRITZ, J. Pharmacokinetics of midazolam after intravenous administration to horses. **Equine Veterinary Journal**, [S.L.], v. 45, n. 6, p. 721-725, 04 jan. 2013.

HUBBELL, J. A. E.; AARNES, T. K.; LERCHE, P.; BEDNARSKI, R. M. Avaliação de uma infusão de midazolam-cetamina-xilazina para anestesia intravenosa total em cavalos, **American Journal of Veterinary Research**, 73 (4), 470-475, 2012. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.4.470>

JAROSINSKI, S. K.; SIMON, B. T.; HATFIELD, R.; MATTHEWS, N. S. et al. The effects of xylazine or detomidine when used as a pre-anesthetic sedative on recovery quality and duration in horses undergoing elective equine castration. **Can Vet J**, 62, n. 9, p. 982-986, Sep 2021.

JOHNSTON, G. M.; EASTMENT, J. K.; WOOD, J.; TAYLOR, P. M. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. **Vet Anaesth Analg**, 29, n. 4, p. 159-170, Oct 2002.

JONES, Diana L. Clinical effects of detomidine with or without atropine used for arthrocentesis in horses. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 34, n. 5, p. 296, 1993.

KAMERLING S. G. Dose related effects of fentanyl on autonomic and behavioral responses in performance horse. **General Pharmacology**; v16, n1, p253-258 1988.

LAMONT, L., MARTINEZ, E. A. 2006. Pharmacology of Drugs Used in **Equine Anesthesia. Manual of Equine Anesthesia and Analgesia**, p. 128-174.

LOOMES, K., & LOURO, L. F. Recovery of horses from general anaesthesia: A systematic review (2000–2020) of the influence of anaesthetic protocol on recovery quality. **Equine Veterinary Journal**, 54(2), 219-26, 2022.

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 Veterinaria Scandinavica Supplementum**, 82, p. 85-95, 1986.

MAMA, K. R. et al. Plasma concentrations, behavioural and physiological effects following intravenous and intramuscular detomidine in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, n. 8, p. 772-777, 2009.

MARLY, C.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; NUSSBAUMER, P.; MOINE, S.; RINGER, S, K. Evaluation of a romifidine constant rate infusion protocol with or without butorphanol for dentistry and ophthalmologic procedures in standing horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, p. 491-497, 2014.

MARQUES, J.A.; PEREIRA, D.A.; MARQUES, I.C.s.. Associação entre midazolam e detomidina na medicação pré-anestésica para indução da anestesia geral com cetamina em potros. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, [S.L.], v. 61, n. 6, p. 1290-1296, dez. 2009. FapUNIFESP (SciELO).

MENZIES, R. A.; EASLEY, J. Standing equine dental surgery. *Veterinary Clinics: **Equine Practice***, v. 30, n. 1, p. 63-90, 2014.

MÖHLER, H.; FRITSCHY, J. M.; RUDOLPH, U. A new benzodiazepine pharmacology. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 300, n. 1, p. 2-8, 2022.

MOORMAN, V. J., BASS, L., & KING, M. R. Evaluation of the effects of commonly used  $\alpha$ 2-adrenergic receptor agonists alone and in combination with butorphanol tartrate on objective measurements of lameness in horses, **American Journal of Veterinary Research**, v80, n9, p868-877, 2019. <https://doi.org/10.2460/ajvr.80.9.868>

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

MULLER, T. M.; HOPSTER, K.; BIENERT-ZEIT, A. et al. Effect of butorphanol, midazolam or ketamine on romifidine based sedation in horses during standing cheek tooth removal. **BMC veterinary research**, v. 13, n. 1, p. 2-10, 2017.

MURRELL, J.C.; HELLEBREKERS, L.J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 3, p. 117-127, 2005.

MUIR, W. Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy. In: MUIR, W.W.; HUBELL, J.A.E. **Standing chemical restraint in horses**. St. Louis: Mosby Year Book, 2009. p. 650-673.

MUIR, W. W.; SAMS, R. A.; HUFFMAN, R. H.; NOONAN, J. S. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of diazepam in horses. *American journal of veterinary research*, v. 43, n. 10, p. 1756-1762, 1982.

NASCIMENTO, J.C. **Efeitos sedativos e cardiovasculares do midazolam e do diazepam associados ou não à clonidina, em pacientes submetidos a estudos hemodinâmicos por suspeita de doença arterial coronariana**. 2007. 70 p. Monografia (Pós-graduação em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2007.

NIELSEN, E. I.; CARS, O.; FRIBERG, L. E. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PKPD model: A step toward modelbased dose optimization. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 10, p. 4619-4630, Oct. 2011.

NUOTTO, E. J.; KORTTILA, K. T.; LICHTOR, L. J.; ÖSTMAN, P. L., & RUPANI, G.; Sedation and recovery of psychomotor function after intravenous administration of various doses of midazolam and diazepam. **Anesthesia & Analgesia**, v. 74, n. 2, p. 265-271, 1992.

OWENS, J. G.; KAMERLING, S. G.; STANTON, S. R.; Evaluation of detomidine-induced analgesia in horses with chronic hoof pain. **Journal Pharmacology and Experimental Therapeutic**; v. 78, n. 1, p. 179-184, 1996.

QUSE V.; SANTOS, RCF. **Manual de Medicina Veterinária de antas**. IUCN/SSC Tapir Specialist Group (TSG), 165p, 2014.

RINGER, S. K.; PORTIER, K. G.; FOUREL, I.; BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, n. 39, p. 1-11, 2012.

RINGER, S, K., et al. Os efeitos de uma dose de ataque seguida de infusão de velocidade constante de xilazina em comparação com romifidina em sedação, ataxia e resposta a estímulos em cavalos. **Anestesia e Analgesia Veterinária**, v. 40, p. 157-165, 2013. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2012.00784.x>

RISBERG, A.; SPADAVECCHIA, C.; RANHEIM, B.; KRONTVEIT, R. et al. Antinociceptive effects of three escalating dexmedetomidine and lignocaine constant rate infusions in conscious horses. *Vet J*, v. 202, n. 3, p. 489-497, Dec 2014.

ROHRBACH, H.; KORPIVAARA, T.; SCHATZMANN, U.; SPADAVECCHIA, C. Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. **Vet Anaesth Analg**, v. 36, n. 4, p. 384-395, July 2009.

ROSA, A. C. **A farmacocinética e os efeitos sedativos e comportamentais dos cloridratos de xilazina e de detomidina, administrados por diferentes vias, em asininos Nordestinos (*Equus asinus*)**. 2014. 117 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

ROSCOE, M. P. **Avaliação de seis protocolos de sedação para procedimentos odontológicos em equinos**. 2007. 65f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

SCHEININ, M.; MACDONALD, E. An introduction to the pharmacology of alpha 2-adrenoceptors in the central nervous system. **Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum**, v. 85, p. 11-19, 1989.

SCHAUVLIEGE, S.; CUYPERS, C.; MICHIENSEN, A.; GASTHUYS, F. et al. How to score sedation and adjust the administration rate of sedatives in horses: a literature review and introduction of the Ghent Sedation Algorithm. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46, n. 1, p. 4-13, Jan. 2019.

SCHAUVLIEGE, S.; MARCILLA, M. G.; VERRYKEN, K.; DUCHATEAU, L. et al. Effects of a constant rate infusion of detomidine on cardiovascular function, isoflurane requirements and recovery quality in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 6, p. 544-554, Nov. 2011.

SELMI, A. L. et al. Utilização de alfa-2 agonistas na contenção farmacológica de felídeos selvagens: Revisão de Literatura. **Arquivo de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 4, n. 2, p. 195-202, 2001.

SHINI, S. A review of Diazepam and its use in the horse. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 20, n. 7, p. 443-449, 2000.

SINCLAIR, M. D. A review of the physiological effects of  $\alpha$ -2 agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 11, n. 44, p. 885-897, nov. 2003.

SINGH, S.; YOUNG, S. S.; MCDONELL, W. N.; O'GRADY, M.. Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses. *Canadian journal of veterinary research*, v. 61, n. 2, p. 99, 1997.

SONG, L.; XUE, J.; ZHANG, J., LI, S.; LIU, D.; & ZHOU, T. Mechanistic prediction of first-inhuman dose for bispecific CD3/EpCAM T-cell engager antibody M701, using an integrated PK/PD modeling method. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 158, p. 105584, 2021.

SOUZA, J. F. F.; MONTEIRO, E. R.; CAMPAGNOL, D.; RAMOS, R. C.; FRASSON, A. M. F. Evaluation of nociception, sedation, and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of xylazine alone or in combination with lidocaine in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**. v. 1, p. 1-7, 2011.

SOUZA, R. **O uso de psicotrópicos no ambiente hospitalar com enfoque nos benzodiazepínicos**. 2015. 22f. Dissertação (Mestrado em Farmácia Hospitalar e Clínica) - Faculdade Santa Emília e Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2015.

SOYKA, M. Treatment of benzodiazepine dependence. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 12, p. 1147-1157, 2017.

TRABACH TC.; BARROS R. J. S.; MENDES V. R. A.; DRAGO M. A.; LUCAS F. A. Avaliação clínica do cloridrato de detomidina em ovinos. *Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia*. Londrina: **Pubvet**, 14p, 2011.

UPTON, R. N.; LUDBROOK, G. L.; GRANT, C.; MARTINEZ, A. In vivo cerebral pharmacokinetics and pharmacodynamics of diazepam and midazolam after short intravenous infusion administration in sheep. **J Pharmacokinetic Pharmacodyn**, v. 28, n. 2, p. 129-153, Apr. 2001.

UPTON, R. N.; MOULD, D. R. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development: Part 3-introduction to pharmacodynamic modeling methods. **CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology**, v. 3, n. 1, p. e88, Jan., 2014.

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary clinics of North America. Equine practice, Guelph**, v. 26, n. 3, p. 515-532, 2010.

VENKATAKRISHNAN, K.; ECSEDY, J. A. Enhancing value of clinical pharmacodynamics in oncology drug development: an alliance between quantitative pharmacology and translational science. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 101, n. 1, p. 99-113, 2017.



VIGANI, A.; GARCIA-PEREIRA, F. L. Anestesia e analgesia para cirurgia de equinos em pé. *Veterinario. Clin. Norte Am. Prática Equina*, v. 30, p. 1-17, 2014.

VITALE V, VEZZOSI T, DI FRANCO C, BRIGANTI A, TOGNETTI R, CONTE G, BUCCHIONI E, SGORBINI M. Can dobutamine infusion correct alterations due to sedation with alpha-2 agonists? *Equine echocardiography*; v10 p18;17, 2022. doi: 10.1371/journal.pone.0276256.

WHITWAM, J. G. Benzodiazepines. *Anaesthesia*, v. 42, n. 12, p. 1255-1257, 1987.

WOJTASIAK-WYPART, M.; SOMA, L. R.; RUDY, J. A.; UBOH, C. E. et al. Pharmacokinetic profile and pharmacodynamic effects of romifidine hydrochloride in the horse. *J Vet Pharmacol Ther*, v. 35, n. 5, p. 478-488, Oct. 2012.

YAMASHITA K.; TIKIRI P. W.; TOKIKO K.; MOHAMMED A. U.; KIYOSHI T.; WILLIAM W. M. Anesthetic and cardiopulmonary effects of total intravenous anesthesia using a midazolam, ketamine and medetomidine drug combination in horses. *Journal of veterinary medical science*, v. 69, p. 7-13, 2007.

ZAPOROWSKA-STACHOWIAK, Iwona et al. Midazolam: Safety of use in palliative care: A systematic critical review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 114, p. 108838, 2019.

ZHU, S. et al. Structure of a human synaptic GABA(A) receptor. *Nature*, v. 559, n. 7712, p. 67–72, July. 2018.

**SEGUNDA PARTE****ARTIGO - EFEITOS FARMACODINÂMICOS DE MIDAZOLAM NA ASSOCIAÇÃO  
COM DETOMIDINA EM EQUINOS**

Artigo elaborado de acordo com as normas do periódico *Equine Veterinary Journal*.  
A tradução será realizada pelo PAPC - PROGRAMA DE APOIO A PUBLICAÇÃO  
CIENTÍFICA EM PERIÓDICOS DE ALTO IMPACTO, edital 76/2023.

## EFEITOS FARMACODINÂMICOS DE MIDAZOLAM NA ASSOCIAÇÃO COM DETOMIDINA EM EQUINOS

Érika Ribeiro Gomes<sup>1</sup> | Larissa Aleksandra Félix<sup>1</sup> | Lucas Wamser Fonseca Gonzaga<sup>1</sup> | Naira Fernanda Dias da Silva<sup>1</sup> | Bruna Cristina Fernandes | João Vitor Fernandes Cotrim de Almeida<sup>1</sup> | Gabriela Pereira Souza<sup>1</sup> Soares<sup>1</sup> | Rodrigo Norberto Pereira<sup>1</sup> | Marilda Onghero Taffarel<sup>2</sup> | Marcos Ferrante<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil.

Correspondente

Marcos Ferrante. Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil.

Email: marcos.ferrante@ufla.br

### Resumo

**Background:** A detomidina é um dos sedativos mais usados em equinos possuindo efeito miorelaxante em doses elevadas. Entretanto, seus efeitos adversos estão diretamente associados a maiores doses. O midazolam, por sua vez, é um relaxante muscular para equinos que apresenta efeitos colaterais mínimos. Assim, a associação de ambos permite uma sedação mais segura e com ação miorelaxante, o que é necessário principalmente em procedimentos em região de cabeça.

**Objetivos:** Avaliar o efeito sedativo e miorelaxante da associação de detomidina e midazolam em equinos por meio de um estudo farmacodinâmico.

**Desenho do estudo:** Estudo rondonizado, duplo cego *crossover in vivo*.

**Métodos:** Foram utilizados 05 equinos, submetidos a quatro protocolos experimentais: 15µg/kg de detomidina (D15); associação de detomidina (15µg/kg) com 25µg/kg (DM25), 50µg/kg (DM50) ou 75µg/kg (DM75) de midazolam, administrados pela via intravenosa. Avaliou-se o efeito sedativo, miorelaxante, parâmetros fisiológicos. Para comparar os protocolos foram realizadas análises estatísticas, da área sob curva (AUC) e o tempo de efeito dos protocolos. Para realização dessas comparações foram utilizadas análise de variância (ANOVA) de medidas bidirecionais para os dados paramétricos e para dados não paramétricos, foi realizado o teste de Friedman (significância  $P < 0,05$ ).

**Resultados:** Todos os protocolos apresentaram queda na altura da cabeça, apesar de não haver diferença significativa entre elas. O estímulo acústico apresentou diferença estatística na AUC no protocolo DM25 quando comparado ao protocolo D15. Em relação ao miorelaxamento, houve diferença estatística da AUC no Tônus lingual no protocolo DM75 quando comparado

ao protocolo D15 e DM25. Já os parâmetros fisiológicos, houve oscilação na frequência cardíaca e respiratória, porém, estes permaneceram dentro do valor de normalidade para a espécie. A diminuição dos movimentos do trato gastrointestinal foi evidente, porém não houve diferença significativa entre os protocolos.

**Principais limitações:** Pequeno número amostral, sem variabilidade racial e os efeitos a longo prazo não foram investigados.

**Conclusões:** Diante do exposto, acredita-se que o midazolam tenha potencializado o efeito miorrelaxante sobre o tônus lingual, mas não os efeitos sedativos da detomidina.

**Palavras chaves:** sedação, agonistas  $\alpha 2$ , benzodiazepínicos, contenção química.

## Introdução

Uma das maiores preocupações anestésicas em equinos é o alto risco de mortalidade associado à anestesia geral, de modo que um dos métodos de redução de riscos perioperatórios é a realização de intervenções com animais em estação<sup>1,2</sup>.

Para se alcançar uma boa anestesia, deve-se levar em conta os efeitos analgésicos, hipnóticos e miorrelaxantes de um protocolo<sup>3</sup>. Os  $\alpha 2$ -agonistas, em doses clínicas, são os fármacos mais indicados para manutenção de procedimentos em estação, garantindo analgesia somática e visceral<sup>4</sup>. No entanto, só produzem o miorrelaxamento necessário para intervenções mais invasivas mediante doses elevadas, que podem cursar com sedação mais profunda e efeitos adversos, como bloqueio átrio-ventricular e bradicardia<sup>5</sup>. Os benzodiazepínicos, em compensação, são capazes de promover hipnose e relaxamento muscular esquelético com efeitos cardiorrespiratórios mínimos<sup>6</sup>.

A associação de fármacos com diferentes ações permite redução de doses e efeitos colaterais individuais, no entanto, ainda se faz necessária a busca de maiores evidências e esclarecimentos em relação ao manejo em estação no geral. Com falta de estudos precisos, a opção por esse modo operacional ainda é mais embasada em tradição, escolha particular do profissional e preferência institucional do que em dados científicos<sup>4</sup>.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar de forma crítica, através de um estudo farmacodinâmico, a associação de detomidina, um dos principais fármacos representantes dos agonistas  $\alpha 2$ <sup>7</sup>, e midazolam em diferentes protocolos sedativos em equinos. O estudo baseou-se na pesquisa PK/PD do midazolam<sup>8</sup> que demonstrou a capacidade do fármaco de reduzir a altura da cabeça e produzir ataxia com efeitos cardiopulmonares mínimos. Com isso, este

trabalho contribui para a compreensão e a aplicação segura de diversas abordagens sedativas em equina.

## 2 Materiais e métodos.

### 2.1 Animais

Foram utilizados cinco equinos saudáveis sem raça definida, provenientes do plantel da Universidade Federal de Lavras, com uma média de idade e peso de  $11 \pm 4$  anos e  $382 \pm 50$  kg, respectivamente, sendo três machos castrados e quatro fêmeas. Realizou-se um estudo *crossover* duplo-cego com um período de *wash-out* de sete dias. Durante o experimento, os animais permaneceram dentro do tronco por aproximadamente 120 minutos, e, ao fim das avaliações, foram colocados em piquetes e monitorados por duas horas aproximadamente. Foram excluídos dois animais da análise estatística, sendo uma fêmea que não completou todos os protocolos de sedação e um macho que veio a decúbito no protocolo detomidina  $15\mu\text{g}/\text{kg}$  associado a  $75\mu\text{g}/\text{kg}$  de midazolam.

### 2.2 Delineamento experimental

Previamente ao experimento, os animais foram submetidos a jejum alimentar de seis horas, também foi realizada avaliação

clínica basal, pesagem e cateterização venosa com cateter calibre 16G (DESCARPACK®). Neste delineamento *crossover*, os animais foram submetidos aos protocolos: D15 ( $15\mu\text{g}/\text{kg}$  de detomidine) (DETTO Vet® 5%, JA Saúde Animal); DM25 ( $15\mu\text{g}/\text{kg}$  de detomidina associada a  $25\mu\text{g}/\text{kg}$  de midazolam) (Dormium® 0,05%, União química); DM50 ( $15\mu\text{g}/\text{kg}$  de detomidina  $15\mu\text{g}/\text{kg}$  associada a  $50\mu\text{g}/\text{kg}$  de midazolam) e DM75 ( $15\mu\text{g}/\text{kg}$  de detomidina associada a  $75\mu\text{g}/\text{kg}$  de midazolam), sendo ambos os medicamentos administrados por via intravenosa. Por se tratar de um estudo duplo-cego, o protocolo D15 foi associado a administração de 10mL de solução NaCl 0,9% em uma seringa separada. Nos protocolos com a associação do midazolam, as seringas que continham o fármaco foram completadas até o volume de 10 ml com solução NaCl 0,9%, de forma que os avaliadores não soubessem qual era o protocolo administrado. Os efeitos sedativos, miorelaxantes e as variáveis fisiológicas foram avaliados na pré-sedação (basal) e após a administração dos fármacos nos seguintes momentos: -5, 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60 e 90 minutos. O delineamento experimental pode ser observado na figura 1.

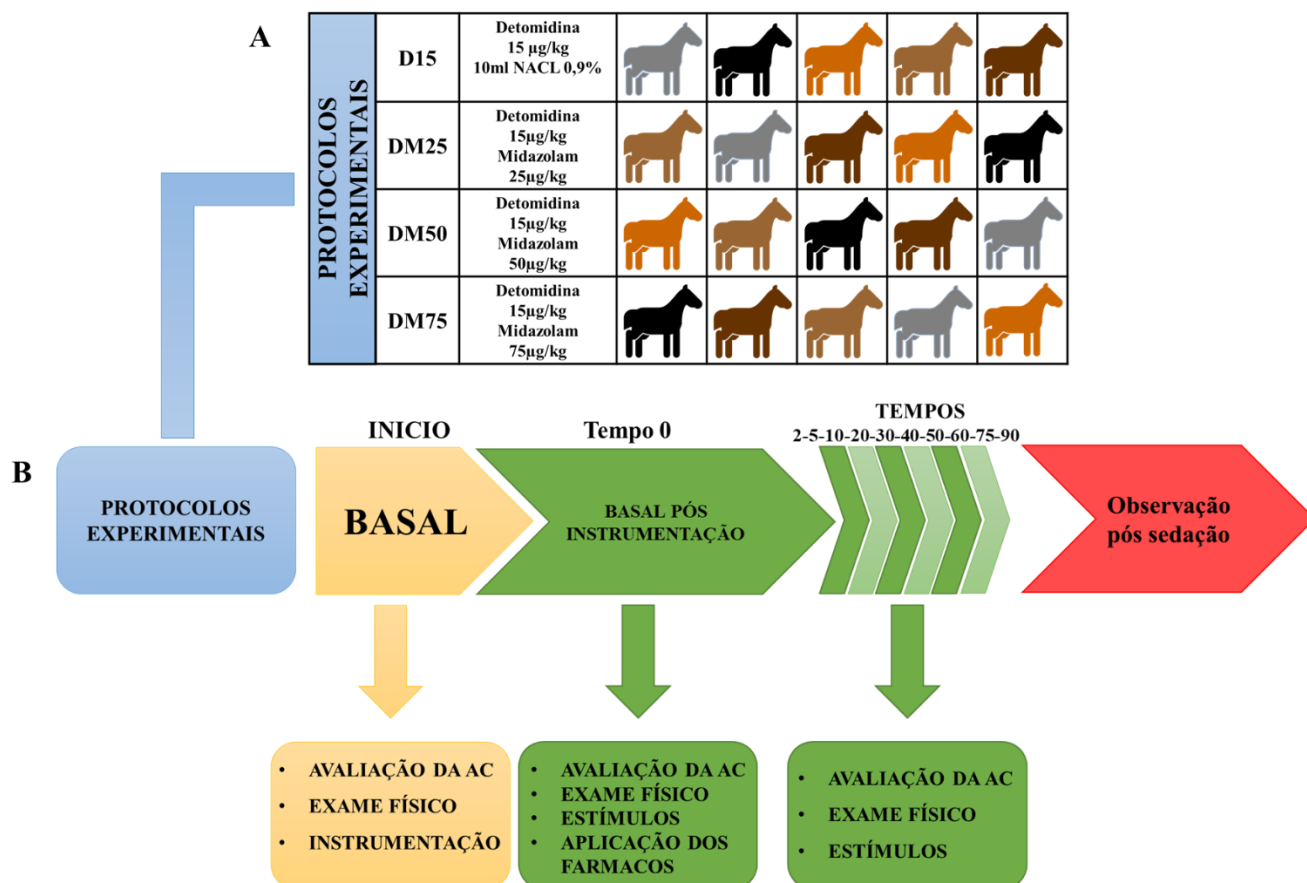


Figura 1 - Delineamento experimental: (A) Protocolos experimentais e delineamento *crossover*. (D15) 15µg/kg de detomidina; (DM25) 15µg/kg de detomidina associada a 25µg/kg de midazolam; (DM50) 15µg/kg de detomidina associada a 50µg/kg de midazolam; (DM75) 15µg/kg detomidina associada a 75µg/kg de midazolam. (B) Tempo de execução das avaliações. (AC) Altura da cabeça.

### 2.3 Avaliação dos efeitos sedativos

Os efeitos sedativos foram avaliados por meio da altura da cabeça (AC), mensurada através de uma fita acoplada ao lado do tronco que media a altura do lábio inferior ao chão. Enquanto os estímulos auditivos (EA), tátil (ET) e visual (EV) foram mensurados por meio de uma adaptação da escala numérica de sedação<sup>9</sup>, como demonstrado na tabela 1.

### 2.4 Avaliação do miorelaxamento

Os efeitos no miorelaxamento foram avaliados por meio da instabilidade postural (IP), relaxamento lingual (RL) e do tônus anal (TA). A IP foi mensurada de uma adaptação da escala numérica de sedação<sup>9</sup>, enquanto o RL por meio da escala numérica adaptada<sup>10</sup>, como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 - Escala numérica de sedação em cavalos, com escores para instabilidade postural e respostas comportamentais, para os estímulos visual, acústico e tátil, e para os parâmetros de miorelaxamento lingual e tônus anal.

EN	Estímulo visual	Estímulo acústico	Estímulo o tátil	Instabilidade postural	Relaxamento lingual	Tônus Anal
0	Reação inalterada, o animal se afasta vigorosamente	Reação inalterada, o animal gira vigorosamente	Reação exagerada após leve pressão: movimento rápido da perna	Sem sinais de instabilidade	Língua em movimento, com reação ao toque e impossibilidade de realizar tração manual.	Presença
1	Reação levemente mais lenta, o animal se afasta após estímulo	Reação significativamente reduzida com movimentos moderados	Animal eleva a perna após pressão normal	Estável, mas balançando levemente	Língua relaxada com reação ao toque, com reação a tração manual.	Reduzido
1,5	Reação silenciosa, reação e movimentos moderados	Reação leve, com apenas movimentos moderados de cabeça.	Reação ligeiramente diminuída, mas com presenças de movimentos, após pressão normal a forte	Estável, mas balançando levemente e apoiando ao trocando	N/A	
2	Reação significativamente moderada eleva ligeiramente a cabeça	Reação silenciosa, mas com evidência de audição (movimento das orelhas)	Reação ligeiramente diminuída com pressão normal	Balançando claramente	Língua relaxada com reação ao toque, sem reação a tração manual	Ausência
2,5	Reação silenciosa, apresentando apenas alguns sinais de movimento de cabeça	Reação tardia, mas apresenta evidência de audição (movimento das orelhas)	Reação apenas com movimentos de alguma parte da cabeça.	Balançando claramente, apoiando ao tronco	N/A	
3	Sem sinais de excitação visual	Nenhum sinal de reconhecimento de ruído	Nenhuma resposta mesmo com forte pressão	Quase caindo, apoiando ao tronco	Língua relaxada sem reação ao toque, sem reação a tração manual	
3,5	N/A	N/A	N/A	Perda do equilíbrio constante	N/A	
4	N/A	N/A	N/A	Animal ao chão	N/A	

Escala Numérica (EN); N/A Não Aplicável.

Fonte: Adaptada de Ringer et al. (2013) e Roscoe (2007).

## 2.5 Avaliação dos parâmetros

### fisiológicos

Os parâmetros fisiológicos foram avaliados através da aferição da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e da motilidade intestinal, sendo o último mensurado a partir da adaptação da escala numérica<sup>11</sup>, demonstrada na **tabela 2**.

utilizado foi o teste de NEMENYI para comparações pareadas entre os protocolos.

Tabela 2 - Escala numérica de classificação da motilidade intestinal em cavalos, adaptada de Gomes e Ribeiro Filho<sup>[36]</sup>.

Escala numérica	Auscultação da motilidade intestinal
0	Ausente
1	Diminuída Pouco diminuído
3	Sem alteração
4	Aumentada

## 2.6 Análise de dados

Foram realizados testes de Shapiro Wilk para avaliar a normalidade dos dados. Para os dados paramétricos foi realizado o teste ANOVA de duas vias para amostras repetidas, analisando a diferença entre os protocolos. O post-hoc utilizado foi o teste de TUKEY.

Para os dados não paramétricos foi aplicado o teste de Friedman, comparando o impacto do protocolo no efeito, em cada tempo avaliado. Neste caso, o teste post-hoc



### 3 Resultados

#### 3.1 Efeitos sedativos

Os parâmetros altura de cabeça, estímulo visual, acústico e tátil foram utilizados para avaliar a qualidade da sedação. Todos os protocolos apresentaram queda na altura da cabeça, sem diferença

significativa entre eles. Os estímulos visual e tátil também não apresentaram diferença significativa entre os protocolos. Contudo, o estímulo acústico apresentou diferença estatística ( $P < 0,05$ ), no tempo 10 minutos, nos protocolos D25 e D50.

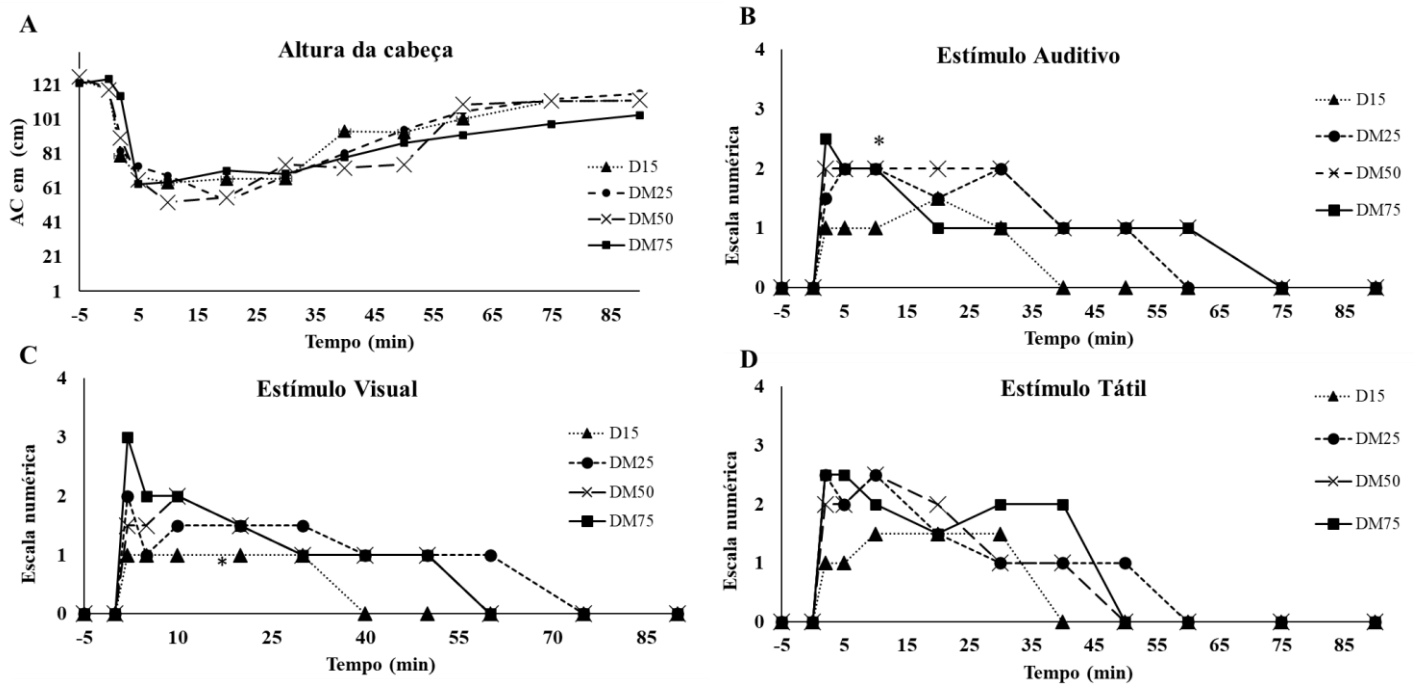


Figura 2 – Gráficos de dispersão representando os valores na avaliação dos efeitos sedativos: (A) Média dos valores da altura de cabeça (AC); (B) Mediana dos valores do estímulo acústico; (C) Mediana dos valores do estímulo visual; (D) Mediana dos valores do estímulo tátil. Os valores foram registrados antes e após a administração dos protocolos de detomidina 15 $\mu$ g/kg (D15), e detomidina 15 $\mu$ g/kg associada a 25 $\mu$ g/kg (DM25), 50 $\mu$ g/kg (DM50) e 75 $\mu$ g/kg de midazolam (DM75). Diferenças estatisticamente significativas ( $P < 0,05$ ) estão marcadas com asterisco (\*).

### 3.2 Efeito no miorrelaxamento

A instabilidade postural, tônus anal e relaxamento lingual foram os parâmetros utilizados para se avaliar a qualidade do miorrelaxamento. A instabilidade postural foi evidenciada nos protocolos com associação de detomidina e midazolam, entretanto, apenas o protocolo DM75, no

tempo 10, apresentou diferença estatística ( $P < 0,05$ ) comparada com o protocolo D15. O mesmo ocorreu com o relaxamento lingual, que apresentou diferença estatística significativa ( $P < 0,05$ ) no protocolo DM50 no tempo 20 minutos. Contudo o tônus anal não demonstrou diferença estatística significativa entre os protocolos.

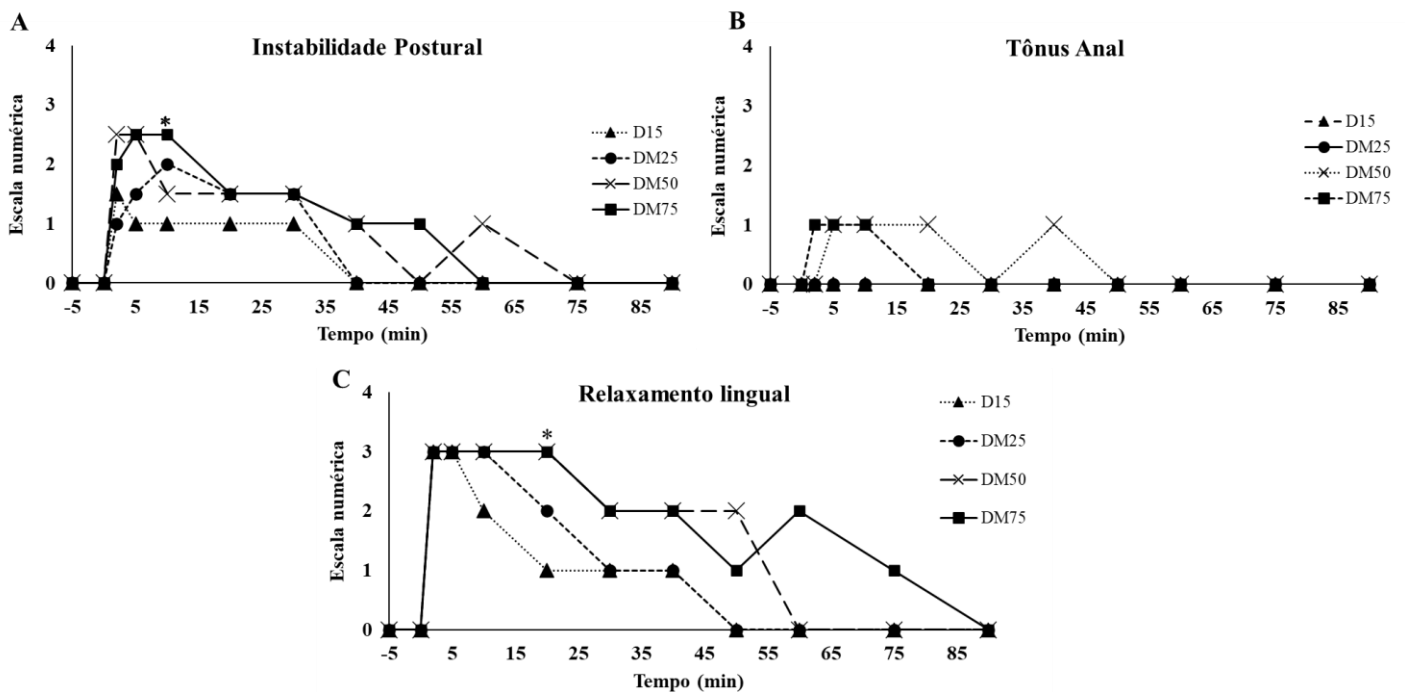


Figura 3 – Gráficos dispersão representando os valores na avaliação dos efeitos de miorrelaxamento: (A) Mediana dos valores de instabilidade postural; (B) Mediana dos valores de tônus anal; (C) Mediana dos valores de relaxamento lingual. Os valores foram registrados antes e após a administração dos protocolos de detomidina 15 $\mu$ g/kg (D15), e detomidina 15 $\mu$ g/kg associada a 25 $\mu$ g/kg (DM25), 50 $\mu$ g/kg (DM50) e 75 $\mu$ g/kg de midazolam (DM75). Diferenças estatisticamente significativas ( $P < 0,05$ ) estão marcadas com asterisco (\*).

### 3.3 Efeitos nos parâmetros fisiológicos

As frequências cardíaca e respiratória não diferiram dos valores basais e não apresentaram alterações ao longo de 90 minutos após administração dos fármacos, além disso permanecendo também dentro

do valor de normalidade estabelecido para a espécie. A motilidade intestinal diminuiu de acordo com o tempo, entretanto, não apresentou diferença estatística significativa ( $P < 0,05$ ) entre os protocolos.

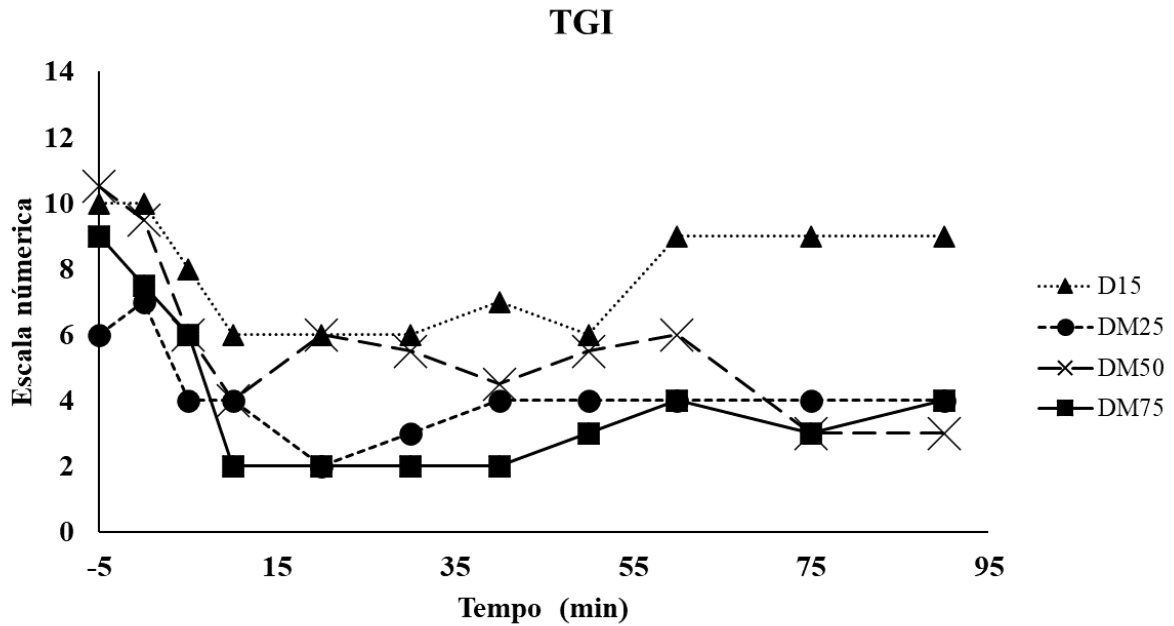


Figura 4 – Gráfico de dispersão representando a mediana da soma dos valores da escala de borborismos intestinais dos quatro quadrantes, as avaliações ocorreram antes e após a administração dos protocolos de detomidina 15 $\mu$ g/kg (D15), e detomidina 15 $\mu$ g/kg associada a 25 $\mu$ g/kg (DM25), 50 $\mu$ g/kg (DM50) e 75 $\mu$ g/kg de midazolam (DM75).

Tabela 3 - Média e desvio padrão para os valores da frequência cardíaca e mediana e quartil (1-3) da frequência respiratória na avaliação de alguns parâmetros fisiológicos, os valores foram registrados antes e após a administração dos protocolos detomidina 115µg/kg e detomidina 15µg/kg associada a 25µg/kg, 50µg/kg e 75µg/kg de midazolam (n=5).

		Tempo após administração dos protocolos de sedação em (min)					
Parâmetros	Grupos	Basal	0	2	5	10	20
Frequência cardíaca em BPM	D15	47 ± 8	51 ± 6	33 ± 10	33 ± 6	32 ± 7	32 ± 8
	DM25	43 ± 7	52 ± 7	33 ± 7	31 ± 7	34 ± 5	33 ± 5
	DM50	48 ± 6	54 ± 9	30 ± 13	30 ± 8	34 ± 9	35 ± 4
	DM75	52 ± 5	52 ± 7	31 ± 15	35 ± 9	34 ± 5	34 ± 3
Frequência respiratória em MPM	D15	24 (16-24)	20 (20-20)	16 (16-18)	12 (8-16)	8 (6-16)	12 (8-16)
	DM25	21 (12-24)	21 (18-28)	12 (12-18)	10 (10-12)	12 (12-12)	10 (9-12)
	DM50	24 (16-24)	18 (14-32)	12 (12-12)	8 (8-12)	12 (10-16)	8 (8-12)
	DM75	28 (14-36)	20 (10-20)	8 (8-8)	8 (8-8)	8 (8-12)	12 (8-12)
		Tempo após administração dos protocolos de sedação em (min)					
Parâmetros	Grupos	30	40	50	60	75	90
Frequência cardíaca em BPM	D15	36 ± 5	36 ± 4	37 ± 6	39 ± 5	41 ± 4	41 ± 4
	DM25	34 ± 6	34 ± 5	34 ± 5	35 ± 8	36 ± 9	36 ± 8
	DM50	36 ± 2	36 ± 4	36 ± 5	39 ± 6	42 ± 5	42 ± 6
	DM75	36 ± 1	35 ± 2	36 ± 5	39 ± 5	41 ± 3	50 ± 12
Frequência respiratória em MPM	D15	12 (12-12)	12 (8-12)	12 (12-16)	12 (10-12)	12 (10-12)	12 (12-12)
	DM25	10 (8-12)	11 (10-12)	9 (9-12)	12 (10-12)	12 (10-12)	12 (11-12)
	DM50	12 (10-12)	8 (8-12)	8 (8-12)	12 (6-12)	12 (10-12)	12 (10-12)
	DM75	10 (9-12)	8 (8-12)	8 (8-12)	10 (8-12)	10 (10-12)	12 (10-12)

Legenda: (D15): 15µg/kg de detomidina associada a 10 ml de NaCl 0,9%; (DM25): 15µg/kg de detomidina associada a 25µg/kg de midazolam; (DM50): 15µg/kg de detomidina associada a 50µg/kg de midazolam; (DM75): 15µg/kg de detomidina associada a 75µg/kg de midazolam

#### 4 Discussão

Procedimentos anestésicos na espécie equina representa um grande desafio para médicos veterinários a campo. Ainda que haja uma disponibilidade de técnicas anestésicas e de monitoramento modernas sobretudo devido ao melhor conhecimento dos fármacos, a anestesia desta espécie ainda comporta um alto risco.

O presente estudo avaliou o efeito sedativo e miorrelaxante de detomidina associada a diferentes doses de midazolam. Os principais achados foram a redução da resposta ao estímulo auditivo quando o midazolam foi associado à detomidina nas doses de 25 e 50 µg/kg, redução do tônus lingual na dose de 50 µg/kg e aumento na instabilidade postural com a dose de 75 µg/kg, quando comparados ao uso da detomidina isolada. Entretanto, esses achados tiveram significância apenas em um tempo específico (aos 10, 20 e 10 minutos de avaliação, respectivamente). Para as demais variáveis testadas não houve diferença entre os grupos.

Diversas são as referências ao uso isolado da detomidina em equinos ou em associação a outros fármacos, tanto na forma de bolus IV, como em infusão intravenosa contínua<sup>[1,7,10,13,14,22]</sup>. No entanto, na literatura consultada, existem poucos estudos nos quais foram avaliados e comparados os efeitos de protocolos sedativos usando  $\alpha$ -2 agonistas associados a

benzodiazepínicos<sup>[10,19,22]</sup>. Por esse motivo, é difícil comprovar um possível efeito sinérgico entre combinações da detomidina e midazolam.

A AC é um sinal clínico frequentemente correlacionado à sedação. Todos os protocolos sedativos apresentaram queda na AC, apesar de não apresentarem diferença estatística significativa entre eles. Alguns trabalhos consideram que uma redução de 50% na AC representa sedação<sup>12</sup>. A redução da média da AC compatível com esse parâmetro foi observada nos protocolos DM25 no tempo de 10 minutos e DM50 nos tempos de 10 e 20 minutos, evidenciando essa diferença de 50% em relação ao valor basal. No DM75, esperava-se uma redução superior a 50%, porém, isto não ocorreu, isso pode ter ocorrido devido os animais se apoiarem ao tronco, em busca do ponto de equilíbrio para se manterem em estação. Assim, seria interessante a realização do experimento com os animais fora do tronco de contenção, o que poderia inclusive alterar os resultados das outras doses, já que conforme aumento da dose, é esperado que os animais tenha uma maior instabilidade e perda do equilíbrio, sem o tronco, não haveria onde estes se apoiarem.

O efeito na AC pode ser atribuído tanto à detomidina quanto ao midazolam. Mama et al.<sup>[13]</sup> avaliaram a administração de 20 µg/kg de detomidina

em equinos por via intravenosa e descreveram redução de 50% na média da AC desde os 5 até os 60 minutos de avaliação<sup>13</sup>. De maneira similar, no trabalho de Hubbell<sup>8</sup> foram administradas doses de 50µg/kg e 100µg/kg de midazolam pela via IV em equinos e foi observado a diminuição da AC, entretanto os autores relatam que nenhum dos animais apresentou sinais evidentes de sedação. O menor período com média de AC inferior a 50% do valor basal observados no presente estudo pode ser atribuído à baixa dose da detomidina e ao local de realização dos experimentos, uma vez que nestes estudos os procedimentos foram realizados em ambiente fechado, climatizado e com luminosidade controlada. Já no presente estudo, as avaliações foram realizadas em um tronco localizado em um lugar coberto e tranquilo, mas sem isolamento acústico, controle de temperatura e luminosidade, condições mais parecidas com a rotina clínica/cirúrgica<sup>13</sup>.

As respostas aos estímulos visual, acústico e tátil são utilizadas para prever como o equino responderia a um procedimento clínico e/ou cirúrgico sob sedação<sup>1</sup>. Alguns autores avaliaram estímulos auditivos e visuais como uma única resposta audiovisuais,<sup>14,15</sup> outros as separaram e avaliaram apenas os estímulos mecânicos e auditivos<sup>13</sup> ou ainda avaliaram estímulos mecânicos, auditivos e visuais

separadamente,<sup>9</sup> como ocorreu neste trabalho. Os estímulos aplicados para avaliar essas respostas também diferem entre si, como no caso do estímulo mecânico, que pode ser descrito como tocar a banda coronária do casco, tocar dentro das orelhas com um objeto de ponta romba<sup>16,17,18</sup>. Podendo levar assim a dificuldade da comparação entre os estudos.

No presente estudo, houve diferença significativa apenas no estímulo auditivo aos 10 minutos de avaliação, nos protocolos DM25 (P<0,05) e DM50 (P<0,05) quando comparados ao D15. De maneira similar, o trabalho de PK/PD do midazolam identificaram que o pico de redução de resposta dos estímulos auditivos/visuais após administração IV de midazolam nas doses de 50µg/kg e 100µg/kg em equinos saudáveis, ocorreu, em média, aos 5 e 15 minutos após a administração, respectivamente<sup>8</sup>. Apesar do presente estudo não ter demonstrado diferença significativa nos estímulos visual e tátil, podemos observar que o retorno aos valores próximos aos basais foram mais tardios com a utilização do midazolam em comparação ao protocolo D15. Isso pode ser explicado pela ação do midazolam sobre o GABA, inibindo o sistema nervoso central e promovendo ação tranquilizante, hipnótica, ansiolítica e miorrelaxante<sup>19</sup>.

Os parâmetros instabilidade postural, tônus anal e relaxamento lingual foram utilizados para avaliar o miorelaxamento. No presente estudo, a instabilidade postural apresentou diferença estatística significativa ( $P < 0,05$ ) no tempo 10, quando comparado o protocolo DM75 com o protocolo D15. Os animais que receberam somente detomidina apresentaram ataxia leve, com retorno aos valores próximos do basal após 60 minutos. Em contrapartida, os protocolos com midazolam tiveram animais com ataxia moderada até 75 minutos.

Um estudo realizado em burros, demonstrou que após administração IV de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de midazolam, 4 de 7 animais foram à decúbito<sup>20</sup>. O mesmo foi relatado em um trabalho com equinos, 1 entre os 6 animais que recebeu a dose de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de midazolam intravenosa também veio à decúbito<sup>8</sup>. Esses dados se diferem de outro estudo, o qual administrou midazolam na dose de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  e 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  em 10 éguas puros-sangue que não vieram a decúbito em nenhuma das doses<sup>21</sup>. Em suma, os diferentes achados podem nos indicar que doses do midazolam acima de 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  aumentam a possibilidade dos equinos irem a decúbito. Além disso, demonstra que a questão racial é uma variável importante a ser considerada, pois, com base nos estudos, foi possível observar que os animais sem raça definida,

demonstrou-se mais sensível a raça puro-sangue.

O relaxamento lingual foi avaliado como parâmetro de miorelaxamento para possíveis procedimentos odontológicos, demonstrando maior relaxamento no protocolo DM50 aos 20 minutos, em relação ao protocolo D15. Estes resultados se diferem do encontrados na avaliação de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de detomidina ou 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de detomidina associada à 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de diazepam em 12 equinos, o autor relata que não teve diferença estatística significativa na avaliação deste parâmetro<sup>22</sup>. Apesar deste estudo ter utilizado igualmente a associação de detomidina com benzodiazepínico, a dose do diazepam foi menor comparável à do midazolam utilizado em nosso estudo. Isso por ser devido o midazolam ser mais potente em relação ao diazepam, como demonstrado em estudos realizados em humanos e pôneis<sup>23,24</sup>.

A avaliação do tônus anal não é realizada corriqueiramente nos protocolos de sedação, entretanto neste trabalho foi observado a diminuição da contração do esfíncter anal nos protocolos DM50 e DM75, sem apresentando diferença estatística significativa ( $P < 0,05$ ). O trabalho de Marques<sup>[19]</sup>, também relata a redução do tônus anal em potros após a administração de midazolam, via intramuscular, na dose de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , e

detomidina, via intravenosa, na dose de 20µg mg/kg após 15 minutos. Essa redução do tônus anal pode ser explicada, pelo mecanismo de ação dos benzodiazepínicos pode ocorrer por meio da ligação presente no complexo gabaérgico, aumentando o influxo de íons cloreto e promovendo na maioria das espécies e relaxamento muscular<sup>[8]</sup>.

Neste trabalho foi observado que o pico máximo de sedação foi alcançado aos 5 minutos com os protocolos com midazolam e aos 2 minutos com o protocolo com detomidina isolada. Levando-se em consideração estudos que demonstram que a detomidina, quando administrada via IV, tem seu efeito sedativo a partir de 2 a 5 minutos, enquanto o midazolam tem pico de sedação a partir de 3 a 7 minutos, atingindo valor máximo aos 5 minutos, justifica-se essa diferença no presente trabalho<sup>25,26</sup>.

Independente do protocolo administrado, não houve alterações nos parâmetros cardiorrespiratórios, que se mantiveram dentro dos valores considerados normais para a espécie<sup>35</sup>. É provável que isso tenha ocorrido devido à utilização da baixa dose de detomidina, que apresenta efeitos cardiorrespiratórios dose-dependentes<sup>1</sup>. Em relação ao midazolam, a incidência de alterações cardiorrespiratórias em equinos não é relatada, o que pode ser comprovado em nosso estudo<sup>27,20,8</sup>. Portanto, os resultados sugerem que protocolos

com associação de detomidina e midazolam apresentam segurança cardiorrespiratória nas doses avaliadas.

Apesar de ter ocorrido diminuição no TGI em todos os protocolos, sendo mais evidente no protocolo D75, não houve diferença estatística significativa. Diversos estudos com uso de  $\alpha$ -2-agonistas relatam a diminuição da motilidade em equinos<sup>28,29,30</sup>. No sistema digestório, os fármacos agonistas de receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos induzem analgesia por atuarem em vias centrais e periféricas do sistema nervoso entérico. A redução da motilidade ocorre pela ativação de fibras pré-sinápticas, estimulação vagal e redução do fluxo sanguíneo, devido à redução do débito cardíaco após aplicação do fármaco<sup>31,32</sup>. Os benzodiazepínicos têm efeitos variados no sistema gastrointestinal dependendo da espécie. Foi demonstrado um retardo no trânsito no trato gastrointestinal após administração do midazolam em camundongos<sup>33</sup>, e aves<sup>34</sup>, porém isso não foi evidenciado em nosso estudo. Assim como os efeitos cardiorrespiratórios, a redução da motilidade também está relacionada à dose, o que pode explicar a falta de influência da detomidina sobre a motilidade. Além disso, todos os animais estavam de jejum, que gera uma redução da motilidade de maneira fisiológica, fato que justifica a falta de diferença entre os valores basais com os valores após administração dos protocolos.



As principais limitações do nosso trabalho foram o pequeno número amostral, sem variabilidade racial e os efeitos a longo prazo não foram investigados.

Os resultados sugerem que o midazolam potencializou os efeitos miorrelaxantes (postural e tônus lingual), mas não potencializou os efeitos sedativos. Apesar do aumento do miorrelaxamento ocorrer apenas em tempos específicos, talvez esse aumento poderia aparecer em outros tempos caso o n amostral fosse maior.

Ademais, futuramente, os dados obtidos neste estudo podem ser integrados com dados de estudos de farmacocinética a fim construir modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos que permitam prever os efeitos sedativos e miorrelaxantes de diversos protocolos com as combinações destes fármacos.

#### **CONSENTIMENTO INFORMADO**

Os equinos utilizados neste estudo foram provenientes do plantel da Faculdade de Zootecnia e Medicina Veterinária da Universidade Federal de Lavras.

#### **PESQUISA ANIMAL ÉTICA**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Lavras com protocolo 053/21.

#### **RECONHECIMENTOS**

Os autores agradecem a todos os colaboradores e participantes deste experimento, aos residentes da clínica cirúrgica de grandes animais da Universidade Federal de Lavras, por auxiliar durante o experimento, aos professores Thiago Bernardes e Raquel Silva por disponibilizar alguns animais para este estudo.

#### **CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram que não tem conflitos de interesse.

#### **CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR**

Todos os autores contribuíram com o artigo. Érika Ribeiro Gomes e Lucas Wamser Fonseca Gonzaga contribuíram como a execução do estudo, escrita do artigo e realização da análise estatística e interpretação dos dados. Larissa A. Félix, Naira Fernanda Dias da Silva, Bruna Christina Fernandes Soares e João Vitor F. C. de Almeida, contribuíram com a execução do experimento e escrita do artigo. Gabriela Pereira Souza contribuiu com a escrita do artigo. Rodrigo Norberto Pereira e Marilda Onghero Taffarel contribuíram com delineamento experimental. Marcos Ferrante contribuiu como o delineamento experimental, a execução do estudo e realização da análise estatística e interpretação dos dados.

## REFERÊNCIAS

1. Gozalo-Marcilla, M., Luna, S. P., Crosignani, N., Puoli Filho, J. N., Possebon, F. S., Pelligand, L., & Taylor, P. M. Sedative and antinociceptive effects of different combinations of detomidine and methadone in standing horses. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2017; 4.5:1116-1127.
2. Dugdale, Alexandra HA, and Polly M. Taylor. "Equine anaesthesia-associated mortality: where are we now?" *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2016;43.3:242-255.
3. Gils, M., Korhonen, I., Yli-Hankala, A. Procedures for Evaluating the Adequacy of Anesthesia. *Crit Rev Biomed Eng*. 2017; 45.6:187-218.
4. Vigani A., Garcia-Pereira, F. L. Anesthesia and Analgesia for Standing. *Equine Surgery. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 2014; 30-1: 1-17. 10.1016/j.cveq.2013.11.008. Epub 2013 Dec 31. PMID: 24680204
5. Grimm, K. A.; Lamont, L. A.; Tranquilli, W. J.; Greene, S. A.; Robertson, S. A. *Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária, 5ª edição*, Rio de Janeiro: Roca, 2017.
6. Shini, S. A review of diazepam and its use in the horse. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2000; 20.7:443-449.
7. Grimsrud, K. N., Mama, K. R., Thomasy, S. M., & Stanley, S. D. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. *Equine Veterinary Journal*. 2009;41.4:361-365.
8. Hubbell, J. A. E., Kelly, E. M., Aarnes, T. K., Bednarski, R. M., Lerche, P., Liu, Z., & Lakritz, J. Pharmacokinetics of midazolam after intravenous administration to horses. *Equine veterinary journal*. 2013;45.6:721-725.
9. Ringer, S. K., Portier, K., Torgerson, P. R., Castagno, R., & Bettschart-Wolfensberger, R. The effects of a loading dose followed by constant rate infusion of xylazine compared with romifidine on sedation, ataxia and response to stimuli in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2013; 40.2:157-165.
10. Roscoe, M. P. Avaliação de seis protocolos de sedação para procedimentos odontológicos em equinos. *Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007*.
11. Gomes, C. L. N., & Ribeiro Filho, J. D. Efeitos laxativos do polietilenoglicol 3350 e de soluções eletrolíticas em equinos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2012;64: 833-840.
12. Ringer, S. K., Portier, K. G., Fourel, I., & Bettschart-Wolfensberger, R. Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2012;39.1:1-11.
13. Mama, K. R., Grimsrud, K., Snell, T., & Stanley, S. Plasma concentrations, behavioural and physiological effects following intravenous and intramuscular detomidine in horses. *Equine Veterinary Journal*. 2009;41.8:772-777.
14. England, G. C. W., Clarke, K. W., & Goossens, L. A comparison of the sedative effects of three  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1992;15.2:194-201.
15. Love, E. J., Taylor, P. M., Murrell, J., Whay, H. R., & Waterman-Pearson, A. E. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 10  $\mu$ g/kg detomidine in horses. *Veterinary Record*. 2011;168.14:379-379.
16. Bryant, C. E., England, G. C. W., & Clarke, K. W. A comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in the horse. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 1991;18:55-57.
17. Clarke, K. W., England, G. C. W., & Goossens, L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination

- with butorphanol, in the horse. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 199;18:25-29.
18. England, G. C. W., Clarke, K. W., & Goossens, L. A comparison of the sedative effects of three  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1992;15.2:194-201.
19. Marques, J. A., Pereira, D. A., & Marques, I. C. S. Associação entre midazolam e detomidina na medicação pré-anestésica para indução da anestesia geral com cetamina em potros. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2009;61:1290-1296.
20. Simon, B. T., Ebner, L. S., Lizarraga, I., Sun, X., & Cox, S. K. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam after intravenous administration to donkeys (*Equus africanus asinus*). *Canadian Journal of Veterinary Research*. 2022;86.2:125-131.
21. Zamur, G., & Queiroz-Neto, A. Comparison of the sedative and antinociceptive effects of midazolam and diazepam in horses. *Ars Veterinaria*. 2002;18:210-217.
22. Castro, M. L., da Silva, R. V., da Silva, A. K., Wenceslau, R. R., Beier, S. L., Fagundes, N., & Palhares, M. S. Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da detomidina associada ou não ao diazepam em equinos submetidos ao exame odontológico. *Research, Society and Development*. 2023;12.3:e12912338283-e12912338283.
23. Nuotto, E. J., Korttila, K. T., Lichtor, L. J., Östman, P. L., & Rupani, G. Sedation and recovery of psychomotor function after intravenous administration of various doses of midazolam and diazepam. *Anesthesia & Analgesia*. 1992;74.2: 265-271.
24. De Vries, A., Pakkanen, S. A., Raekallio, M. R., Ekiri, A., Scheinin, M., Taylor, P. M., & Vainio, O. M. Clinical effects and pharmacokinetic variables of romifidine and the peripheral  $\alpha$ 2-adrenoceptor antagonist MK-467 in horses. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2016;43.6:599-610.
25. Hayashi, Y., & Maze, M. Alpha2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1993;71.1:108-118.
26. Johnson, C. B., Bloomfield, M., & Taylor, P. M. Effects of midazolam and sarmazenil on the equine electroencephalogram during anaesthesia with halothane in oxygen 1. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 2003;26.2:105-112.
27. Muir, W. W., Sams, R. A., Huffman, R. H., & Noonan, J. S. (1982). Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of diazepam in horses. *American journal of veterinary research*. 1982;43.10:1756-1762.
28. Singh, S., Young, S. S., McDonell, W. N., & O'Grady, M. Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses. *Canadian journal of veterinary research*. 1997;61.2:99.
29. Cruz, F. S., Carregaro, A. B., Machado, M., & Antonow, R. R. Sedative and cardiopulmonary effects of buprenorphine and xylazine in horses. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 2011;75.1:35-41.
30. Morton, A. J., Varney, C. R., Ekiri, A. B., & Grosche, A. Cardiovascular effects of N-butylscopolammonium bromide and xylazine in horses. *Equine Veterinary Journal*. 2011;43:117-122.
31. Valverde, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. *Veterinary Clinics: Equine Practice*. 2010;26.3:515-532.
32. Jones, D. L. Clinical effects of detomidine with or without atropine used for arthrocentesis in horses. *The Canadian Veterinary Journal*. 1993;34.5:296.
33. Inada, T., Asai, T., Yamada, M., & Shingu, K. (2004). Propofol and midazolam inhibit gastric emptying and gastrointestinal transit in mice. *Anesthesia & Analgesia*. 2004;99.4:1102-1106.
34. Martel, A., Mans, C., Doss, G. A., & Williams, J. M. Effects of midazolam and midazolam-butorphanol on gastrointestinal transit time and motility in cockatiels

(*Nymphicus hollandicus*). *Journal of avian medicine and surgery*. 2018;32.4:286-293.

35. FEITOSA, Francisco Leydson F. *Semiologia Veterinária: a Arte do Diagnóstico: Cães, Gatos, Equinos*. Editora Roca, 4ª edição. São Paulo 2020.

36. GOMES, C. L. N.; RIBEIRO FILHO, J. D. Efeitos laxativos do polietilenoglicol 3350 e de soluções eletrolíticas em equinos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 2012;64.4:833-840.