

**Marina Lopes Castro**

**Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da detomidina com ou sem diazepam em equinos submetidos ao procedimento odontológico**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre na área de concentração de Medicina e Cirurgia Veterinárias.

Orientadora: Profa. Dra. Suzane Lilian Beier

Coorientador: Eutálio Luiz Mariani Pimenta

BELO HORIZONTE

ESCOLA DE VETERINÁRIA – UFMG

2019

C355e Castro, Marina Lopes, 1986-  
Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da detomidina com ou sem diazepam em equinos submetidos ao procedimento odontológico / Marina Lopes Castro. – 2019. 45 p. : il.

Orientador: Suzane Lilian Beier

Co-orientador: Eutálio Luiz Mariani Pimenta

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária  
Inclui bibliografia

1. Equino – Teses. 2. Odontologia veterinária – Teses. 3. Anestesia veterinária – Teses. 4. Dentes – Doenças – Tratamento – Teses. I. Beier, Suzane Lilian. II. Pimenta, Eutálio Luiz Mariani. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. IV. Título.

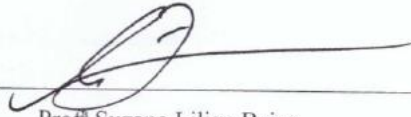
CDD – 636.108 976

## FOLHA DE APROVAÇÃO

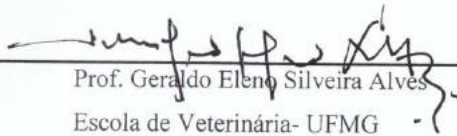
**Marina Lopes Castro**

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado de Programa de Pós Graduação em **CIÊNCIA ANIMAL**, como requisito para a obtenção do grau de **MESTRE** em Ciência Animal, na área de concentração de **MEDICINA E CIRURGIA VETERINÁRIAS**.

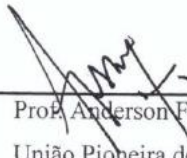
Aprovado em 05 de fevereiro de 2019, pela banca constituída pelos membros:



Profª. Suzane Lilian Beier  
Presidente - Orientadora



Prof. Geraldo Eleno Silveira Alves  
Escola de Veterinária- UFMG -  
Belo Horizonte- MG



Prof. Anderson Farias  
União Pioneira de Integração Social – Upis  
Brasília - DF

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por proporcionar oportunidades em meu caminho e me dar condições de vencer as dificuldades;

Agradeço imensamente minha orientadora Suzane Lilian Beier por todo conhecimento, apoio e ajuda durante a realização desse trabalho. Agradeço por todo o aprendizado que me foi passado e pela paciência, me instigando a evoluir e me tornar uma profissional cada vez melhor;

Ao meu coorientador Eutalio Luiz Mariani Pimenta por toda ajuda e conhecimento durante o trabalho.

Ao professor Rafael Wenceslau pela grande ajuda com a estatística;

À minha família por todo apoio durante este período;

Aos amigos pela compreensão e apoio emocional;

Aos colegas de pós-graduação Andressa Karollini, Natália Fagundes e Rogério Silva pelo auxílio na execução deste trabalho;

À toda equipe de Anestesiologia, em especial ao Oscar, Renata e Marcos pela amizade, companheirismo e auxílio;

A todos que de alguma forma contribuíram para minha formação profissional;

Muito Obrigada.

## SUMÁRIO

RESUMO .....	7
ABSTRACT .....	8
1. INTRODUÇÃO .....	9
2. JUSTIFICATIVA .....	11
3. OBJETIVO GERAL .....	11
3.1 Objetivos Específicos .....	12
4. REVISÃO DE LITERATURA .....	12
4.1 Dentição do equino ( <i>Equus ferus caballus</i> ) .....	12
4.2 Dinâmica mastigatória .....	14
4.3 Inervações dentárias, lingual e irrigações sanguíneas .....	15
4.4 Contenção Química- Anestesia, Sedação e Analgesia .....	16
4.5 Benzodiazepínicos .....	18
4.5.1 Diazepam .....	20
4.5.2 Antagonistas benzodiazepínicos .....	21
4.6 Farmacologia do receptores alfa 2 adrenérgicos .....	21
4.6.1 Farmacologia dos agonistas de receptores alfa 2 em equinos .....	23
4.6.2 Antagonista de receptores $\alpha 2$ adrenérgicos .....	26
5. MATERIAIS E MÉTODOS .....	26
5.1 Preparo dos animais .....	27
5.2 Protocolo experimental .....	29
6. RESULTADOS .....	31
7. DISCUSSÃO .....	37
8. CONCLUSÃO .....	40
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	40

---

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

---

Quadro 1. Escores utilizados para avaliar o grau de ataxia em equinos (n=12) antes (momento basal) e após aplicação de medicação pré anestésica, sendo Grupo 1-DD (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e diazepam 0,02  $\text{mg.kg}^{-1}$ ) e Grupo 2-DS (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ) e solução salina NaCl 0,9% 0,004ml.kg<sup>-1</sup>.....**29**

Quadro 2. Escores utilizados para avaliar o grau de relaxamento muscular da língua e movimentação de cabeça em equinos (n=12) (momento basal) e após aplicação de medicação pré anestésica, sendo Grupo 1-DD (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e diazepam 0,02  $\text{mg.kg}^{-1}$ ) e Grupo 2-DS (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ) e solução salina NaCl 0,9% 0,004ml.kg<sup>-1</sup>. .....**29**

Tabela 1. Média de quadrados mínimos  $\pm$  erro padrão para Frequência Cardíaca (FC), Frequência respiratória (FR), Pressão Arterial Sistólica (PAS), Intervalo PR, distância queixo solo (QS), grau do cirurgião (VAS) e temperatura retal em equinos (n=12) antes (momento basal) e após aplicação de medicação pré anestésica, sendo Grupo 1-DD (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e diazepam 0,02  $\text{mg.kg}^{-1}$ ) e Grupo 2-DS (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e solução salina NaCl 0,9% 0,004ml.kg<sup>-1</sup>.....**33**

Tabela 2. Mediana e amplitude para Bloqueio Atrioventricular de 2° (BAV 2°), exposição da língua, grau de relaxamento muscular da língua e movimentação da cabeça (RML/MC) e grau de ataxia em equinos (n=12) antes (momento basal) e após aplicação de medicação pré anestésica, sendo Grupo 1-DD (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e diazepam 0,02  $\text{mg.kg}^{-1}$ ) e Grupo 2-DS (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e solução salina NaCl 0,9% 0,004ml.kg<sup>-1</sup>.....**34**

Tabela 3. Mediana e amplitude para número de reaplicações de detomidina (5 $\mu\text{g/kg IV}$ ) (n° DETO) em equinos (n = 12) após aplicação de medicação pré anestésica, sendo Grupo 1-DD (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e diazepam 0,02  $\text{mg.kg}^{-1}$ ) e Grupo 2-DS (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e solução salina NaCl 0,9% 0,004ml.kg<sup>-1</sup>), quando o escore de relaxamento muscular da língua e movimentação da cabeça foi menor ou igual a 3.....**35**

## RESUMO

O emprego da associação de alfa 2 agonistas e benzodiazepínicos na espécie equina (*Equus ferus*) deve ser melhor avaliado, principalmente por meio de estudos clínicos, com abordagem das vantagens e desvantagens do seu emprego em procedimentos com manutenção dos animais em estação, como os procedimentos odontológicos por exemplo, com o intuito de garantir menor risco de compressão de nervos, menor risco anestésico e menor depressão hemodinâmica, todos potencializados em animais em decúbito. O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os efeitos sedativos, parâmetros clínicos, além da qualidade do relaxamento, grau de movimentação e exposição da língua utilizando detomidina com ou sem diazepam, administrados pela via intravenosa, em equinos. Foram utilizados doze equinos adultos ( $7,15 \pm 6,74$  anos), sem raça definida e diferentes sexos, com peso médio de  $286 \pm 56$  kg, submetidos a correção de arcadas dentárias. Os animais foram alocados aleatoriamente em dois grupos ( $n = 6$ ), sendo Grupo 1-DD (detomidina  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$  e diazepam  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) e Grupo 2-DS (detomidina  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$  e solução salina NaCl 0,9%  $0,004 \text{ ml.kg}^{-1}$ ). Foram avaliados os parâmetros cardíacos (pressão arterial sistólica – PAS; frequência cardíaca – FC), e eletrocardiograma respectivamente, este último também utilizado para avaliação de eventuais arritmias, e respiratórios (frequência respiratória - f). Avaliou-se também a temperatura retal, a distância queixo-solo, o grau do relaxamento da língua, a qualidade deste relaxamento e a exposição da língua em centímetros, e o grau de ataxia por meio de escores de relaxamento muscular da língua e movimentação da cabeça e de ataxia, respectivamente. Todos os parâmetros foram mensurados antes da medicação pré anestésica (momento basal) e até o final do procedimento odontológico (8 momentos). As variáveis de avaliação anestésica foram descritas por meio de medidas de tendência central. Para todas as análises foi considerado o nível de significância de 5%. Não houve diferença estatística entre os grupos DD e DS. Porém, foi observado efeito de tempo na frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, intervalo PR, distância queixo solo e de relaxamento lingual avaliado pelo cirurgião, sempre com diferença em relação ao momento basal. P. A distância queixo solo assim como o grau do cirurgião apresentaram menores distâncias em relação ao solo e melhor relaxamento, respectivamente sempre com relação ao momento basal. Conclui-se que ambos os protocolos causaram sedação adequada. Porém, não há necessidade da utilização do diazepam na dose e na metodologia empregada neste estudo. São necessários mais pesquisas com diferentes doses de diazepam para verificar o efeito deste no relaxamento e movimentação lingual.

**Palavras chave:** cavalo; agonista  $\alpha 2$  adrenérgico; odontologia; sedação.

## ABSTRACT

The use of the combination of alpha 2 agonists and benzodiazepines in the equine species (*Equus ferus*) should be better evaluated, mainly through clinical studies, with an approach to the advantages and disadvantages of their use in seasonal maintenance procedures such as procedures for example, in order to guarantee a lower risk of nerve compression, lower anesthetic risk and lower hemodynamic depression, all of which are potentiated in decubitus animals. The objective of this study was to evaluate and compare sedative effects, clinical parameters, as well as the quality of relaxation, degree of movement and language exposure using detomidine with or without diazepam administered intravenously in horses. Twelve adult horses ( $7.15 \pm 6.74$  years), with no defined breed and different sexes, with a mean weight of  $286 \pm 56$  kg, submitted to correction of dental arches. The animals were randomly allocated into two groups ( $n = 6$ ), Group 1-DD (detomidine  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$  and diazepam  $0.02 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) and Group 2-DS (detomidine  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$  and NaCl  $0.9\% 0.004 \text{ ml.kg}^{-1}$ ). Cardiac parameters (systolic blood pressure - SBP, heart rate - HR), and electrocardiogram respectively, presence of arrhythmias, and respiratory (respiratory rate - f) were evaluated. Rectal temperature, chin-soil distance, degree of tongue relaxation, quality of relaxation and tongue exposure in centimeters, and degree of ataxia were assessed by means of muscle relaxation scores of the tongue and movement of the head and ataxia, respectively. All parameters were measured before the pre-anesthetic medication (baseline) and until the end of the dental procedure (8 moments). The variables of anesthesia evaluation were described by measures of central tendency. For all analyzes the significance level of 5% was considered. There was no statistical difference between the DD and DS groups. However, there are evaluated time effect on heart rate, respiratory rate, blood pressure, PR interval, chin distance, and lingual relaxation, always with a difference in relation to baseline. The distance chin soil as well as the degree of the surgeon presented smaller distances in relation to the soil and better relaxation, respectively, always with respect to the basal moment. It was concluded that both protocols caused adequate sedation. However, there is no need to use diazepam in the dose and methodology used in this study. Further research with different doses of diazepam is necessary to verify the effect of this on the relaxation and lingual movement.

**Keywords:** Horse, dentistry, sedation,  $\alpha$ -2 adrenergic



## 1. INTRODUÇÃO

A espécie equina (*Equus ferus caballus*) foi uma das primeiras espécies a ser domesticada pelo homem e desde sua utilização nas guerras, haviam ações direcionadas a saúde oral dos equinos (Kertesz, 1993).

As afecções odontológicas em equinos comprometem diretamente na saúde dos cavalos, como foi demonstrado em estudos norte americanos no qual os problemas odontológicos além de serem a terceira principal queixa relatada na equinocultura, interferiram na vitalidade, no desempenho e na longevidade desses animais (Dixon e Dacre, 2005).

Segundo Hopster et al. (2013) o acesso a cavidade oral é facilitada em posição quadrupedal, pois a espécie equina possui um ângulo limitado de abertura de mandíbulas, sendo que esta é mais delgada que a maxila, impondo uma dificuldade maior no exame clínico via inspeção e palpação. Ademais, a presença da língua e sua movimentação são fatores de disputa nessa pequena área. O ângulo para visualização dos dentes fica restrito, assim como o espaço entre as superfícies oclusais, dificultando a inspeção da cavidade oral, assim como a realização dos tratamentos odontológicos (Roscoe, 2007).

Devido ao padrão de comportamento da espécie ser bastante variável e ser determinada pelo manejo a que foram submetidos e influenciada pela raça do animal, a prévia administração de fármacos tranquilizantes e ansiolíticos para realização de procedimentos diagnósticos como o exame da cavidade oral dos equinos, assim como para a realização de pequenas cirurgias à campo se faz necessária (Aguilar, 2004).

Atualmente, ainda existe uma carência enorme no Brasil quanto a protocolos anestésicos que sejam simples, seguros e de baixo custo. A utilização de uma sedação adequada pode ser uma alternativa a anestesia geral proporcionando menor risco anestésico, pois o animal se mantém em posição quadrupedal não ocorrendo por exemplo redução da expansão pulmonar pela influência das vísceras sobre o diafragma, e desta forma tendendo a promover menor depressão hemodinâmica e sem riscos de lesões em nervos ou músculos (Amis et al., 1984; Vígani e Garcia-Pereira, 2014; Fernandes et al., 2016).

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 citadas (Feitosa et al., 1990; Valverde, 2010; Vígani e Garcia-Pereira, 2014).

Os fármacos agonistas dos receptores alfa 2, em doses clínicas, representam o principal grupo farmacológico indicado para a manutenção dos equinos em posição quadrupedal (Feitosa et al. 1990, Solano et al., 2009, Valverde, 2010, Vigani and Garcia-Pereira, 2014), dentre estes destaca-se a detomidina, que produz um efeito sedativo mais satisfatório, compatível com vários fármacos além de produzir analgesia (Feitosa, et al., 1990, Fantoni et al., 1999, Lamont e Martinez, 2006). Porém, como desvantagens possui curto período de ação em relação a romifidina em doses usuais, diminui a motilidade intestinal, promove incoordenação motora, gera bloqueios átrio-ventriculares e bradicardia dose- dependente (Fantoni et al., 1999, Fernandes et al., 2016). Entre os efeitos adversos da detomidina os mais indesejáveis, quando administrada em doses elevadas, são a ataxia intensa, os bloqueios átrio ventriculares, depressão respiratória e sedação prolongada (Lamont e Martinez, 2006).

A detomidina foi reintroduzida na medicina veterinária em 2008 com indicação recomendada exclusivamente para equinos (Fantoni et al., 1999). Este medicamento é um derivado imidazólico fracamente básico e lipofílico com relação de seletividade em  $\alpha_2:\alpha_1$  na proporção de 260:1. As características lipofílicas são responsáveis pela rápida absorção, ampla distribuição e alta afinidade pelo Sistema Nervoso (Grimsrud et al. 2009; Valverde, 2010). As respostas comportamentais do uso dessa classe em equinos são abaixamento de cabeça, ptose labial e palpebral e indiferenças a ruídos (Lamont e Martinez, 2006; Corrêa et al., 2008). Em geral, os médicos veterinários não revertem a sedação promovida pelos  $\alpha_2$  agonistas, mas adicionalmente, a detomidina possui ainda a vantagem de possuir antagonista capaz de reverter os efeitos sedativos e cardiorrespiratórios de forma dose-dependente, como atipamezole e a ioimbina (Vigani e Garcia-Pereira, 2014).

Em 1961, os benzodiazepínicos foram introduzidos na anestesia equina. Os benzodiazepínicos são os agonistas dos receptores ácido gama-aminobutírico (GABA), um dos principais neurotransmissores inibitórios do SNC. O mecanismo de ação dos benzodiazepínicos se dá por meio da ligação presente no complexo gabaérgico, aumentando o influxo de íons cloreto e promovendo hipnose, sedação, ansiólise, efeitos anticonvulsivantes na maioria das espécies e relaxamento muscular esquelético. Além disso, uma das vantagens de seu uso é o de produzir mínimos efeitos cardiorrespiratórios isoladamente (Shini, 2000). 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).

O diazepam é um benzodiazepínico que age principalmente sobre a região central do SNC, produzindo efeitos hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos e de miorelaxamento devido à sua ação no sistema límbico do cérebro, particularmente o hipocampo e a amígdala, sendo um fármaco relativamente livre de efeitos colaterais e que possui boa margem de segurança (Shini, 2000). Trata-se de um fármaco lipossolúvel, que possui alta distribuição e rápido início de ação, possui meia vida de eliminação longa, com metabólitos ativos que são conjugados com o ácido glicurônico no fígado excretados na urina, sendo amplamente empregado na contenção farmacológica associado a cetamina, para indução da anestesia geral na espécie equina (Lamont e Martinez, 2006). Por outro lado, não é recomendada a associação envolvendo diazepam em altas doses na realização de procedimentos em estação, por resultar em alto grau de relaxamento muscular e ataxia. O diazepam é instável em conjunto com alguns fármacos, não sendo recomendada a mistura numa mesma seringa (Lamont e Martinez, 2006). O flumazenil é um antagonista específico dos benzodiazepínicos, possui meia vida curta e isso pode acarretar resedação. É ainda pouco estudado e utilizado em medicina veterinária por ser um medicamento caro e único antagonista disponível no mercado mundial. A dose recomendada para reverter os efeitos indesejáveis é de 0,01mg/kg a 0,04mg/kg IV (Dyke, 1993; Lamont and Martinez, 2006; Whittem et al., 2015, Wolfensberger, 2017).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Em virtude do crescimento da especialidade em odontologia equina faz-se necessário a elaboração e o estudo de protocolos sedativos seguros e eficazes, capazes de ser realizados em posição quadrupedal, para proporcionar melhor visualização da cavidade oral dos equinos e menor movimentação da língua destes, atendendo as demandas do cirurgião dentista. Além disso, busca-se garantir maior segurança ao profissional e ao animal para realização de exames e procedimentos cirúrgicos que possam ser aplicados na rotina à campo.

## **3 OBJETIVO GERAL**

Comparar os efeitos sedativos, parâmetros clínicos, alterações eletrocardiográficas e o grau de movimentação e exposição da língua da associação detomidina-diazepam (G1-DD) ou

detomidina- solução salina (G2-DS) como protocolos de contenção química em equinos (*Equus ferus caballus*) submetidos a correção da arcada dentária.

### 3.1 Objetivos Específicos

Avaliar e comparar a qualidade de sedação através do grau de ataxia em 12 equinos sedados com detomidina-diazepam (G1-DD) ou detomidina- solução salina (G2- DS).

Avaliar e comparar as alterações eletrocardiográficas durante todo o procedimento em ambos os protocolos empregados.

Avaliar e comparar o relaxamento lingual em ambos os protocolos empregados.

Avaliar e comparar o grau de movimentação lingual em ambos os protocolos empregados.

Quantificar e comparar o número de resgates com detomidina que foram necessários em ambos os protocolos empregados.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Dentição do equino (*Equus ferus*)

Até meados do século XX, os médicos veterinários não se interessavam pela odontologia equina, foi então em 1996, após o Dr Clyde Johnson, presidente da “American Association of Equine Practitioners” organizar um congresso, que essa especialidade ganhou espaço e reconhecimento por parte dos pesquisadores e médicos veterinários. Assim surgiu também o desenvolvimento de instrumentais específicos, assim como sedativos e analgésicos mais eficazes (Scoggins, 2004).

O cavalo (*Equus ferus*) possui dentição heterodonte, isto é, diferentes grupos de dentes, como os incisivos, que agarram e cortam, caninos, que agarram e rasgam e os pré molares e molares que trituram e esmagam o alimento. No cavalo, o dente pode ser dividido em coroa longa (hipsodonte) e raiz, sendo formado por três tipos de tecidos: esmalte, dentina e cemento. Entre a coroa e a raiz existe um sulco, denominado colo do dente. A erupção contínua da coroa de reserva compensa o desgaste sofrido na superfície oclusal dos dentes (Dixon, 2002; Dixon e Dacre, 2006).

O esmalte é a estrutura mais densa e dura do corpo. Devido à alta composição mineral (96-98% de hidroxiapatita), sendo extremamente resistente a forças compressivas, o restante (2-

4%) é composto de material orgânico (proteínas e água). A dentina é o componente mais abundante no dente do cavalo, formada por cerca de 70% de minerais (cristais de hidroxiapatita), 30% de fibras orgânicas (fibras de colágeno) e água, proporcionando ao dente força e elasticidade, sendo mais macia que o esmalte. O cimento é um tecido dental calcificado que possui de 45 a 50% de minerais (cristais de hidroxiapatita impuros) e o restante de material orgânico disperso que tornam o dente mais macio. A presença intercalada de dentina e cimento, separadas por esmalte impedem que micro-fraturas no esmalte se prolonguem. Além disso, essa disposição cria uma superfície de oclusão irregular e pontiaguda, devido a diferentes velocidades de desgastes dos componentes (Dixon, 2002; Dixon et al., 2013).

Os cavalos possuem 4 hemiarcadas, divididas em quatro quadrantes no sentido horário, duas maxilares e duas mandibulares. Cada hemiarcada possui três dentes incisivos, um canino, quatro pré molares e três molares. Os três dentes incisivos são chamados de pinça (1°), médio (2°) e canto (3°). O dente canino não possui oclusão, sendo utilizado como defesa ou ataque. Nos machos, os dentes caninos são bem desenvolvidos, enquanto que nas fêmeas estão ausentes na maioria das vezes. O primeiro pré molar é conhecido como dente de lobo, podendo estar presente ou não. Os pré molares e molares estão justapostos formando fileiras e atuando como uma unidade funcional. A superfície de oclusão desses dentes forma uma angulação em relação ao plano horizontal de cerca de 15°, porém segundo Dixon et al. (2013) é errado tentar nivelar todos os dentes caudais mandibulares e maxilares para essa angulação, pois ao longo da arcada, para a maxila, o ângulo diminui até 9° no sentido caudal e para a mandíbula esse ângulo aumenta até 17° para os últimos molares. Esta característica é resultante da diferença da largura entre a maxila e a mandíbula do equino chamada de anisognatia (Dixon, 2002).

Atualmente, existem dois tipos de nomenclatura dentária para os equinos: a anatômica e a numérica. O sistema descritivo anatômico é mais complexo e pouco usual, já que utiliza letras e números para identificar cada um dos dentes. Já o sistema numérico, também chamado de sistema de Triadan modificado, utiliza a nomenclatura numérica para identificar os quadrantes e respectivos dentes. Destes modo, os quadrantes são numerados de 1 a 4 em animais adultos e de 5 a 8 em animais jovens com dentição decídua. Iniciando-se sempre no 1° quadrante, a maxila superior direita. Em cada quadrante os dentes são numerados de 1 a 11 (incisivo central ao último molar) (Toit, 2006).

## 4.2 Dinâmica mastigatória

As afecções dentárias são as de maior importância na rotina veterinária equina. Estão diretamente relacionadas a vitalidade, desempenho e longevidade do animal. O tipo de alimentação ingerida irá influenciar diretamente no desgaste dentário. Alimentações ricas em volumoso, necessitam de maior trituração e aumentam as excursões latero-laterais, a amplitude rostro caudal e a dorso ventral aumentam o tempo e diminuem a frequência do ciclo mastigatório. Já o concentrado influencia na diminuição das excursões laterais, promovendo assim um espessamento dentário. Esse alimento também propicia a diminuição do tempo de mastigação levando a formação excessiva de pontas dentárias (Clayton et al., 2007).

O ciclo mastigatório é composto por três etapas, se iniciando com a abertura da boca, seguida de fechamento da mesma e excursões laterais em forma de oito para triturar o alimento. Animais normais apresentam esforço mastigatório latero-lateral muito vigoroso. A mastigação normal de alimento fibroso produz um som de trituração alto. Na presença de alterações mecânicas e/ou dolorosas, a mastigação torna-se menos vigorosa. A restrição do movimento lateral da mandíbula pode estar evidente indicando alguma afecção (Clayton et al., 2007).

Os pré molares e molares são usados para triturar o alimento e juntamente com a língua participam na mistura do alimento com a saliva, no processo conhecido como mastigação. A coordenação entre a língua e as arcadas é necessária para mover o alimento na direção do esôfago para ser deglutido. Na presença de afecções dolorosas na cavidade oral, a propulsão do alimento mastigado para a orofaringe é inefetiva e o animal deixa o cair da boca, constituindo uma disfagia oral. A mastigação ineficiente também pode levar o animal a acumular alimento no canto da boca e nas margens das gengivas causando doença periodontal secundária. A presença de fibras longas e grãos inteiros nas fezes é também um forte indicativo de ineficiência mastigatória (Dixon e Dacre, 2005; Pagliosa et al., 2006; Clayton et al., 2007).

A eficiência digestória depende em grande parte da mastigação eficiente, o que demonstra que os transtornos dentários podem levar ao emagrecimento e ao desenvolvimento de síndromes cólicas (Dixon, 2002; Pagliosa et al., 2006).

Os principais músculos envolvidos na dinâmica mastigatória são o músculo masseter, pterigoideos e o temporal. Esses são também chamados de músculos mandibulares e são inervados pelo nervo mandibular. Há também os músculos superficiais do espaço mandibular, músculo digastrico e o milo hioideo, que são responsáveis também pelo movimento da mandíbula (König e Liebich, 2016).

O músculo masseter é bastante desenvolvido na espécie equina devido à grande amplitude latero lateral durante a mastigação. Ele se origina da face ventral do arco zigomático e da crista facial e se insere na face lateral da mandíbula, prolongando-se até a articulação temporomandibular. Quando os músculos masseter de cada lado da face atuam em conjunto, eles forçam a união da mandíbula, mas quando cada lado atua independentemente, eles movem a mandíbula para o lado do músculo contraído para realização da trituração do alimento (König e Liebich, 2016).

Os músculos pterigoideos também são bastante desenvolvidos e se dividem em laterais e mediais. Têm origem semelhante as do masseter e fixam-se a porção medial da mandíbula. No equino o músculo pterigoideo medial é coberto pelo pterigoideo lateral sendo separados pelo nervo mandibular. Esses músculos complementam o masseter em sua atividade. Eles elevam a mandíbula quando contraídos bilateralmente. No caso da contração ser unilateral, os músculos pterigoideos retraem a mandíbula para o lado do músculo contraído. O músculo pterigoideo lateral tem a capacidade de mover a mandíbula rostralmente (König e Liebich, 2016).

O músculo temporal no equino é pouco desenvolvido e ocupa a fossa temporal e se origina da crista temporal. Seu objetivo é elevar a mandíbula para o fechamento da boca (König e Liebich, 2016).

O músculo digástrico tem origem no processo paracondilar e se insere mediamente no corpo da mandíbula. As partes rostral e caudal têm como função baixar a mandíbula para abertura da boca. Já a parte occipitomandibular no equino tem a função de abrir a boca. O músculo milo-hioideo que faz parte dos músculos superficiais, tem como objetivo sustentar e elevar a língua (König e Liebich, 2016).

#### 4.3 Ineruações dentárias, lingual e irrigações sanguíneas

O nervo trigêmeo, V par de nervo craniano, é o responsável pela inervação dentária e se divide em 3 ramos: oftálmico, maxilar e mandibular (König e Liebich, 2016).

O nervo maxilar é sensitivo para a pálpebra superior, mucosa nasal, dentes superiores, lábio superior e nariz. Seus ramos distais compreendem as fibras pós ganglionares que abrangem as glândulas lacrimal, nasal e palatina (König e Liebich, 2016). O ramo maxilar insere-se na porção caudal da maxila e está localizado no forame maxilar que anatomicamente é mais caudal ao forame infraorbitário. A deposição de anestésico local neste forame dessensibiliza dentes incisivos, caninos, pré molares e molares da região da arcada aplicada (Tremaine, 2007).

O nervo mandibular é sensitivo e motor, diferentemente dos outros ramos do trigêmeo. Ele fornece inervação motora para os músculos relacionados à mastigação e apreensão. E propicia inervação sensitiva para a cavidade bucal, língua, lábio inferior, partes da pele da face e para dentes pré molares e molares. O nervo mandibular emite alguns ramos primários de menor calibre como o ramo mastigatório, ramo pterigoideo, nervo bucal, nervo auriculotemporal, nervo alveolar inferior e o nervo lingual. O nervo alveolar inferior está localizado no canal da mandíbula na porção caudo medial e inerva os dentes pré molares e molares mandibulares. O nervo lingual se divide em profundo e superficial, sendo sensorial para os 2/3 rostrais a mucosa da língua e para o assoalho da cavidade oral. Este nervo se une à corda do tímpano, um ramo do nervo facial, o qual introduz fibras sensoriais parassimpáticas para inervar as glândulas sublinguais e mandibulares (König e Liebich, 2016).

O nervo facial, VII par de nervo craniano, se encontra ao longo da linha dos dentes molares e inerva os músculos responsáveis pela abertura da boca e as estruturas superficiais da cabeça. Quando existe paralisia do nervo facial os sinais clínicos irão depender do local afetado, mas pode-se observar paralisia dos músculos da orelha, das pálpebras, do nariz, dos lábios e levam a perda ou redução da atividade secretora das glândulas lacrimais e salivares. Em equinos, cabrestos apertados demais podem lesionar esse nervo, paralisando músculos do lábio e das bochechas (König e Liebich, 2016).

O nervo hipoglosso, XII par de nervo craniano, puramente motor, inerva sozinho a musculatura da língua, com exceção do músculo palatoglosso. E do ponto de vista evolutivo é o primeiro nervo cervical. No equino, atravessa o compartimento medial do divertículo da tuba auditiva, sendo visualizado durante o exame endoscópico do divertículo como uma prega comum com o músculo glossofaríngeo. Ele cruza a artéria carótida, descendo até o nível do ângulo da mandíbula e corre em paralelo ao tronco linguofacial até a raiz da língua (König e Liebich, 2016).

A irrigação sanguínea dental é realizada pela polpa, atingindo os dentes através do forame apical. A drenagem acontece na região coronal da polpa. A artéria palatina maior é um ramo da artéria palatina descendente que foi originária da artéria maxilar, e que percorre a borda lateral do palato duro. Qualquer lesão provocada nesse vaso pode levar a hemorragia severa (Dacre, 2006).

#### 4.4 Contenção Química- Anestesia, Sedação e Analgesia

A contenção química, geralmente, se faz necessária para o exame odontológico devido ao fato de que grande parte do exame oral requer movimentação da cabeça e em especial da



cavidade oral. A sedação é indicada para facilitar o manejo do animal e realizar um exame clínico e procedimentos cirúrgicos na cavidade oral de forma eficiente, e também para proporcionar maior segurança para a equipe e reduzir o estresse do animal. Dentre as vantagens que os agentes sedativos promovem estão: manutenção do animal em posição quadrupedal e perda parcial dos estímulos causados pelo ambiente, redução da agressividade, redução do estresse, relaxamento muscular e diminuição da movimentação da cabeça. Dependendo do procedimento que será realizado, a sedação pode não ser suficiente e requerer analgesia multimodal e bloqueios loco regionais. Para realização deste tipo de técnica é necessária a presença de profissional qualificado, com adequado conhecimento dos fármacos e das particularidades anatomo-fisiológicas da espécie (Menzies e Easley, 2014).

Os fármacos agonistas dos receptores alfa-2 têm sido relatados como o principal grupo farmacológico para procedimentos odontológicos que requerem sedação e analgesia (Love et al., 2011). A via preconizada para administração desses fármacos é a intravenosa, para que o princípio ativo atinja rapidamente o Sistema Nervoso Central, com início dos efeitos sendo observado após poucos minutos da administração (Aguiar, 2004). Para prolongar o período de sedação, aumentar o tempo de ação dos fármacos e diminuir os efeitos colaterais, a neuroleptoanalgesia é indicada, sendo os opioides, como por exemplo, butorfanol e morfina, os mais indicados em combinação com os alfa-2 agonistas. Em determinados casos, o uso de benzodiazepínicos podem ser útil para aumentar o relaxamento muscular, sendo o diazepam o fármaco de eleição (Shini, 2000; Vigani e Garcia-Pereira, 2014).

Alguns dos principais fármacos utilizados em equinos para bloqueios loco regionais são os anestésicos locais lidocaína e bupivacaína, estes fármacos são preconizados por possuírem latência rápida: lidocaína, e duração intermediária: bupivacaína. A ligação as proteínas afeta a duração da ação dos medicamentos, já a velocidade de início é determinada pela constante de dissociação da molécula (pka). Em algumas situações, pode ocorrer falha no bloqueio local, sendo as principais a localização errônea do nervo e a presença de reação inflamatória que impeça a difusão do anestésico. Os efeitos adversos dos bloqueios locais da cabeça do equino incluem formação de hematoma, arteriopunção e prolapso orbitário. Deve-se realizar uma antisepsia rigorosa da região a fim de se evitar contaminação do local e inoculação de patógenos, assim como, deve-se evitar movimentos transversais da agulha que possam seccionar o nervo (Tremaine, 2007).

O uso de bloqueios loco regionais, como o bloqueio do nervo alveolar inferior, bloqueio do nervo infra orbitário, bloqueio do nervo mandibular e bloqueio do nervo mentoniano, é

também bastante utilizado na odontologia equina em animais em estação já que geralmente existe a necessidade de se extrair algum dente. Os bloqueios mais utilizados são os bloqueios perineurais maxilar e o bloqueio do nervo alveolar inferior pelo fato de que extrações em dentes pré molares e molares serem mais frequentes. Outras modalidades como a anestesia local infiltrativa e bloqueios perineurais podem ser usados para dessensibilizar as regiões pretendidas para que, até mesmo cirurgias cruentas, como bucoplastias possam ser executadas (Tremaine, 2007).

O bloqueio maxilar consiste em depositar o anestésico local circundando o ramo maxilar do nervo trigêmeo. A agulha é inserida ventralmente a comissura lateral do olho e a porção zigomática para alcançar a fossa pterigopalatina com um ângulo de 60° em relação a pele e direcionada no sentido rostral e ventral. Já o bloqueio do nervo alveolar inferior, também chamado de bloqueio mandibular, consiste em depositar o anestésico ao redor do ramo mandibular do nervo trigêmeo. A agulha é inserida pela face medial da mandíbula ao nível da borda ventral do ramo horizontal até a emergência do forame. Este bloqueio é utilizado para extração de dentes pré molares e molares, sendo capaz de dessensibilizar, além da mucosa dental, 2/3 da língua. Por causa da estreita relação anatômica da região lingual e a região do bloqueio, os nervos alveolares inferiores podem ser dessensibilizados causando também dessensibilização da língua e possíveis traumatismos caso a sensibilidade desta não tenha retornado antes da mastigação (Tremaine, 2007). Caldwell e Easley (2012) relataram três casos de traumatismo lingual após bloqueio do nervo alveolar inferior.

#### 4.5 Benzodiazepínicos

O clordiazepóxido, o primeiro benzodiazepínico, foi sintetizado em 1957. Atualmente, os benzodiazepínicos são fármacos com muitas possibilidades de uso terapêutico, utilizados como sedativos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, hipnóticos, indutores anestésicos, adjuvantes na neuroleptoanalgesia e relaxantes musculares, porém provocam amnésia e alterações psicomotoras. Uma das vantagens de seu uso é a de produzir mínimos efeitos na frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade. Todavia, podem causar leve depressão respiratória, principalmente quando associados a outros fármacos, como anestésicos dissociativos e agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos (Shini, 2000).

Os benzodiazepínicos, conforme a Associação Brasileira de Psiquiatria, se diferenciam segundo sua ação, sendo classificados como: de ação ultracurta (6h ou menos), curta (6 a 12h), intermediária (12 a 24h) e prolongada (24h ou mais). Nesse quesito, o diazepam e o midazolam são classificados como de ação prolongada e ultra curta, respectivamente (Sousa, 2015).

Em 1980, os riscos de dependência do uso dos benzodiazepínicos se tornaram evidentes na medicina. E, embora exista uma consciência sobre os efeitos adversos tais como a sedação excessiva, relaxamento muscular potente, variando de indivíduo para indivíduo. Além de depressão respiratória, diminuição da atenção e desinibição o uso dessa classe ainda é indevidamente utilizado (Sousa, 2015).

Os principais benzodiazepínicos empregados em grandes animais são o diazepam e o midazolam. Entre os animais domésticos, os equídeos são os mais propensos aos efeitos colaterais e paradoxais dessa classe. Sendo que a ansiedade, a excitação e as alterações de comportamento se destacam (Muir et al., 1982, Dyke, 1993; Shini, 2000; Hubbell et al., 2013).

Os benzodiazepínicos elevam a atividade dos receptores ácido gama-aminobutírico (GABA), um dos principais neurotransmissores inibitórios do SNC, abrindo canais de cloro, sendo chamados de moduladores alostéricos positivos. Estes receptores estão em maior concentração no córtex e estruturas límbicas (Reves et al., 1985). Não possuem propriedades analgésicas (Ashton, 1992) e são fármacos altamente lipossolúveis e rapidamente absorvidos, atravessando a barreira hematoencefálica com facilidade (Lamont e Martinez, 2006).

Os benzodiazepínicos são frequentemente adequados 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. As altas doses necessárias para se obter esses efeitos também causam frequentemente sedação. 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 nesses animais o midazolam associado aos alfa 2 agonistas causam ataxia severa dose dependente.

A biotransformação dos benzodiazepínicos ocorre a nível hepático, por reações oxidativas através de isoenzimas pertencentes ao sistema do citocromo P450. São eliminados na urina em forma de metabólitos conjugados com o ácido glicurônico (Shini, 2000; Forman et al., 2009). Embora esses fármacos e seus metabólitos ativos estejam ligados as proteínas plasmáticas, eles não competem com outros fármacos ligados a elas. Os pacientes com comprometimento da função hepática, incluindo indivíduos muito jovens ou idosos, podem apresentar efeitos prolongados após a administração de benzodiazepínicos (Forman et al., 2009).

#### 4.5.1 Diazepam

O diazepam age principalmente sobre a região central do SNC, produzindo efeitos hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos e de miorelaxamento, devido à sua ação no sistema límbico do cérebro, particularmente o hipocampo e a amígdala, além de ser relativamente livre de efeitos colaterais indesejáveis. O diazepam, entre todas as substâncias ativas do mercado nacional ocupa uma posição significativa no ranking de vendas. E de forma geral, os ansiolíticos continuam a ocupar os primeiros lugares de consumo nas farmácias (Azevedo, 2016).

Na anestesiologia veterinária, o diazepam é utilizado em pequenos e grandes animais, principalmente como coindutor, em associações em que se deseja o miorelaxamento e a redução das doses de anestésicos gerais. Esse fármaco possui ação curta, porém maior duração que o midazolam, sendo menos potente e insolúvel em água (Shini, 2000).

A distribuição do fármaco para um órgão é influenciada pelo fluxo sanguíneo, volume do órgão e difusão do medicamento intra e inter compartimental (Igari et al., 1983). O diazepam possui alta distribuição e rápido início de ação, com 87% se ligando fortemente as proteínas plasmáticas. É biotransformado no fígado em vários catabólitos ativos como desmetildiazepam, temazepam e oxazepam que são conjugados com o ácido glicurônico pela via oxidativa. É fotosensível e tem pH 6,6 a 6,9. A meia vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) em equinos é cerca de 6,94 a 13,2 horas. Mas no plasma, o diazepam pode ser detectado por até 24h após a administração e seus metabólitos por até 58h na urina (Muir et al., 1982).

No sistema cardiovascular observou-se que o diazepam, em diferentes dosagens e combinações em equinos, produz poucas alterações significativas. Efeitos indesejáveis foram observadas com doses acima de 0,2mg/kg, na qual os animais já admitem decúbito esternal ou lateral (Muir et al., 1982).

Segundo Stoll (2007), pode-se utilizar diazepam intravascular na dose de 0,01mg/kg para obter-se diminuição da movimentação de língua durante procedimentos orais. Ainda segundo o autor, o butorfanol também é administrado após uma medicação pré anestésica com detomidina para aumentar o grau sedativo e diminuir o movimento da língua. A administração do diazepam na dose 0,01mg/kg eleva o grau sedativo e atáxico do animal, porém seu efeito é curto com duração entre 10 a 15 minutos. Hopster et al. (2013) escolheram o midazolam como fármaco adjuvante, pois dados referentes a espécie canina demonstram que esse medicamento tem início de ação e metabolização mais rápido quando comparado ao diazepam, além de ser mais lipofílico. Porém Hubbell et al. (2013), ao descreverem seu uso para procedimentos odontológicos em equinos, observou que esse medicamento produziu maior ataxia, agitação e numa dose de 0,1

mg/kg o animal entrou em decúbito lateral. Müller et al. (2017) também relataram a presença de ataxia e de oscilações posturais de curta duração com o uso de midazolam e atribuiu que a redistribuição do medicamento é o mecanismo primário para o término do efeito conforme também citado por Hubbell et al. (2013).

#### 4.5.2 Antagonistas benzodiazepínicos

O flumazenil é o antagonista específico dos benzodiazepínicos e possui afinidade pelos receptores GABA<sub>A</sub> bloqueando os efeitos agonistas, porém possui nenhuma ou pouca atividade intrínseca (Sánchez e Gonzalo 1994).

O flumazenil possui meia vida curta e isso pode acarretar resedação (Sánchez e Gonzalo, 1994). É ainda pouco estudado pois seu custo elevado inviabiliza o uso em medicina veterinária. A dose recomendada para reverter os efeitos indesejáveis dos benzodiazepínicos varia de 0,01 a 0,1 mg/kg IV (Taylor e Clarke, 2006). E ainda pode ser utilizado ao final da anestesia geral para se reverter a fraqueza muscular (Wolfensberger, 2017). É biotransformado pelo fígado e excretado na urina. A taxa de ligação a proteína é baixa (inferior a 40%) e a taxa de extração hepática é relativamente elevada (60%) (Spinosa et al., 1999).

#### 4.6 Farmacologia dos receptores alfa 2 adrenérgicos

Os receptores adrenérgicos são divididos em alfa ( $\alpha$ ) e beta ( $\beta$ ) conforme as suas características farmacológicas, mecanismos de transdução e estrutura proteica. O desenvolvimento de antagonistas seletivos dos receptores alfa resultou na divisão em  $\alpha$ -1 e  $\alpha$ -2. Os receptores  $\alpha$  podem se localizar em neurônios pré-sinápticos ( $\alpha$ -2) e em neurônios pós-sinápticos ( $\alpha$ -1 e  $\alpha$ -2) (Alves et al., 2000; Valverde 2010).

Os receptores  $\alpha$ -2 pré sinápticos quando ativados inibem a liberação de noradrenalina e ATP na fenda sináptica, consequentemente modulando a resposta simpática do sistema nervoso. Os receptores  $\alpha$ -2 pós sinápticos estão localizados na musculatura lisa dos vasos e quando ativados promovem vasoconstrição com consequente aumento na resistência vascular sistêmica (Alves et al., 2000; Valverde 2010).

Os  $\alpha$ -2 adrenoceptores estão localizados no sistema nervoso central (SNC) e periférico. No SNC são encontrados em neurônios noradrenérgicos e não-noradrenérgicos. Os neurônios noradrenérgicos são chamados de autorreceptores e estão localizados em sítios supra espinhais.

Atualmente sabe-se que contribuem para desencadear analgesia. Já os não noradrenérgicos são chamados de heterorreceptores e estão localizados no corno dorsal da medula espinhal (Budai et al. 1998). Os receptores  $\alpha$ -2 também são encontrados nas plaquetas causando agregação plaquetária e nas terminações nervosas de vários órgãos como no fígado, pâncreas causando inibição da liberação de insulina, rins inibindo a liberação de neurotransmissores e nos olhos, aumentando produção de lágrima (Alves et al., 2000). Já existe uma subdivisão para esses receptores e até o momento são classificados em  $\alpha$ -2 A,  $\alpha$ -2 B,  $\alpha$ -2 C e  $\alpha$ -2 D (Millan et al., 1994). Os  $\alpha$ -2 agonistas disponíveis e mais atuais se ligam com afinidade similar a todos os subtipos de receptores (Blaxall et al., 1993).

Os subtipos de receptores  $\alpha$ -2 são importantes porque determinam algumas das respostas quando ocorre ligação. O subtipo A, por exemplo, é o mediador primário envolvido na analgesia espinhal para a noradrenalina endógena, bem como para agonistas adrenérgicos exógenos, e parece ser responsável pela analgesia, sedação, estágio de consciência, estado de vigília. Além disso, promove neuroproteção e inibição da liberação de insulina. As ações hipotensivas e de bradicardia também são mediadas por esse subtipo. Já o subtipo B está envolvido na regulação das alterações cardiovasculares, como a vasoconstrição periférica, hipertensão e bradicardia reflexa, com menor contribuição do subtipo A em alguns vasos, além disso é responsável pela analgesia espinhal. Os efeitos hipotérmicos e de modulação da dor, da cognição e da regulação da liberação de adrenalina pela adrenal são mediados pelo subtipo C, ou seja, este subtipo promove efeitos ansiolíticos. O subtipo D foi clonado, sendo predominantemente encontrado em ovelhas. Acredita-se que tem a mesma função do subtipo A (Blaxall et al. 1993; Valverde 2010).

Os receptores  $\alpha$ -2 utilizam intermediários como a proteína G para transdução da sinalização celular que acopla o adrenoceptor ao seu ligante intracelular, e por fim induz uma reação em uma célula ou órgão alvo com consequente observação do efeito clínico (Alves et al., 2000).

Os agonistas de receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos quando se ligam aos receptores  $\alpha$ -2 podem desencadear três mecanismos: inibição da enzima adenilato ciclase desencadeando a redução subsequente de adenosina monofosfato cíclica (AMP cíclico) intracelular e fosforilação de proteínas alvo regulatórias; Os receptores  $\alpha$ -2 pós sinápticos podem ativar aos canais de  $k^+$  e promover o efluxo desse íon impedindo o disparo do potencial de ação; E ainda, inibição da entrada de cálcio com consequente diminuição da liberação de neurotransmissores propiciando a sedação, analgesia e relaxamento muscular (Hayashi e Maze, 1993).

Os autorreceptores  $\alpha$ -2 estão concentrados em três núcleos catecolaminérgicos na ponte: A5, A6 chamado também de Locus Ceruleus e o A7. Este pequeno núcleo neural, o Locus Ceruleus, está relacionado aos efeitos sedativos dos receptores  $\alpha$ -2 e prolonga neurônios noradrenérgicos para todos os segmentos da medula espinhal (Budai et al., 1998).

#### 4.6.1 Farmacologia dos agonistas de receptores alfa 2 em equinos

Os agonistas de receptores  $\alpha$ 2 adrenérgicos são utilizados desde 1962 (Gaynor e Muir, 2009). Atuam em estruturas espinhais e supra espinhais sendo utilizados como medicamentos para promoverem miorelaxamento, sedação e analgesia (Guirro et al., 2009; Valverde 2010).

Sua ação baseia-se na ligação com os receptores  $\alpha$ 2 pré-sinápticos do sistema nervoso simpático desencadeando a inibição da liberação de noradrenalina na fenda sináptica, auto regulando a sua ação nas células efectoras e consequentemente modulando a resposta simpática do sistema nervoso (Valverde, 2010).

São exemplos de fármacos pertencentes a essa classe de receptores  $\alpha$ 2 adrenérgicos centrais a xilazina, primeiro fármaco sintetizado. E recentemente, tem-se a disposição a detomidina, a medetomidina e a dexmedetomidina (Aguiar, 2004). Sendo que a medetomidina ainda não está sendo comercializada no Brasil (Roscoe, 2007).

Em equinos os efeitos relativos a administração de doses clínicas incluem sedação, abaixamento da cabeça, ptose de lábio inferior e pálpebras, ataxia e aumento do quadrilátero de apoio (England et al., 1991; Valverde 2010; Guilhen et al., 2015). Todos os  $\alpha$ 2 agonistas atuam em receptores  $\alpha$ 2 e  $\alpha$ 1, porém apresentam seletividades distintas. A xilazina é o  $\alpha$ 2- agonista menos seletivo utilizado clinicamente em equinos, com uma ligação  $\alpha$ 2:  $\alpha$ 1 na proporção de somente 160:1. A detomidina possui uma ligação  $\alpha$ 2 maior com uma ligação  $\alpha$ 2:  $\alpha$ 1 na proporção de 260:1. A medetomidina é uma mistura de dois enantiômeros ópticos em proporções iguais: a dexmedetomidina e a levomedetomidina. que possui ligação  $\alpha$ 2:  $\alpha$ 1 igual a dexmedetomidina de 1620:1 (Virtanen et al., 1988).

Os agonistas alfa-2 administrados pela via intravenosa (IV) em doses clínicas possuem rápido início de ação, metabolismo hepático e excreção renal, com meia-vida de eliminação de menos de 1,5 horas e de depuração total entre 20 a 80ml/kg/min. O pico do efeito sedativo pode variar de 2 a 5 minutos pela via IV e 15 a 30 minutos pela via IM (Grimsrud et al., 2009, Valverde, 2010).

As vias de administração podem ser variadas e são passíveis de uso em quase todas as espécies domésticas e selvagens. A meia-vida de eliminação é ligeiramente mais longa quando esses fármacos são administrados pela via intramuscular (IM) (Grimsrud et al., 2009).

Nas diversas espécies, a potência e a duração dos efeitos são distintos, resultando em efeitos fisiológicos dose-dependentes. Adicionalmente, pode se observar ausência de sedação ou excitação paradoxal se o animal antes da administração estiver excitado, com medo ou alto nível de estresse. Após administração inicial do alfa 2 agonista, se necessário, pode-se suplementar administrando pela via intravenosa, um quarto da dose inicial para prolongar os efeitos sedativos sem aumentar a intensidade da sedação (Vigani e Garcia-Pereira, 2014).

Em equinos a sedação é mais longa com a romifidina seguida por detomidina, dexmedetomidina e xilazina quando doses equipotentes são administradas pela via intravenosa. Com base em efeitos sedativos semelhantes, as doses equipotenciais desses medicamentos administrados pela via IV são: 5 a 10 µg/kg de medetomidina, 3,5 µg/kg de dexmedetomidina, 20 a 40 µg/kg de detomidina, 80 a 120 µg/kg de romifidina, 1 mg/kg de xilazina e 25 µg/kg de clonidina (England et al., 1991, Valverde, 2010).

No sistema cardiovascular, após a administração de  $\alpha_2$  agonistas, esses ligam-se a receptores alfa 2 pós sinápticos vasculares resultando em constrição de artérias e veias. O aumento da pós carga produz uma fase hipertensiva de curta duração acompanhada por uma depressão na função ventricular. As bradiarritmias, como resultado do tônus vagal aumentado, associadas a diminuição da atividade simpática no SNC, podem reduzir em até 50% a frequência cardíaca. Arritmia sinusal, bloqueio sinoatrial e bloqueio átrio ventricular de 1° e 2° grau são observados frequentemente, já o bloqueio de 3° e a parada sinusal são mais difíceis de ocorrer. Após a diminuição dos efeitos vasculares transitórios, os efeitos centrais dos agonistas predominam e esta propriedade contribui para o efeito bradicárdico e conseqüentemente diminuição do débito cardíaco para um terço ou até a metade dos valores basais. O tônus simpático reduzido resulta em pressão sanguínea diminuída, para cerca de um quarto até um terço dos valores basais (Roscoe, 2007).

No sistema respiratório os agonistas  $\alpha_2$  diminuem a complacência muscular predispondo à obstrução dessas vias e estridor respiratório. E produzem diminuição dose-dependente na frequência e volume respiratório, causando diminuição dos valores da pressão arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>). Porém, de forma geral, os parâmetros clínicos de hemogasometria são mantidos quando se utiliza esses agentes isoladamente. Quando os agonistas  $\alpha_2$  são administrados



concomitantemente com opioides, sedativos ou anestésicos gerais nota-se alterações dos gases sanguíneos com conseqüente insuficiência respiratória (Muir et al., 1982; Nyman et al., 2009).

#### 4.6.1 Detomidina

A detomidina é o fármaco mais empregado para medicação pré anestésica em equinos, por proporcionar respectivamente alívio da dor, sedação e relaxamento muscular, permitindo a realização de procedimentos cirúrgicos e diagnósticos com o animal em posição quadrupedal (Vigani e Garcia-Pereira, 2014). Em 2008, foi reintroduzida no mercado brasileiro com indicação recomendada exclusivamente para equinos (Ribeiro et al., 2012).

Este fármaco é dose-dependente, porém quando comparado a xilazina proporciona sedação e analgesia mais intensas e prolongadas. Em doses clínicas, a detomidina é mais potente que a xilazina e a clonidina (Ribeiro et al., 2012). As respostas comportamentais do uso desse sedativo em equinos são abaixamento de cabeça, ptose labial e palpebral e indiferenças a ruídos (Corrêa et al., 2008). Em cavalos em repouso, a detomidina administrada na dose de 40 µg/kg IV apresentou meia vida em média de 26 minutos e um tempo de duração de 37 minutos. Em outro estudo, a meia vida em média também foi de 26 minutos mas com uma dose de 30µg/kg. O pico de sedação em equinos é de aproximadamente 5 minutos após uma dose clínica por via IV e dura cerca de 1h (Fernandes et al., 2016).

O início do efeito sedativo da detomidina inicia-se 2 a 5 minutos após injeção IV e os principais efeitos observados são relaxamento da musculatura da região do pescoço, abaixamento de cabeça e das orelhas, ptose labial, manutenção da posição quadrupedal com afastamento do apoio dos membros e incoordenação motora dose dependente (Hayashi e Maze, 1993).

O efeito analgésico ainda não encontra-se totalmente elucidado, mas sugere-se que através da ligação com receptores supra medular e medular, incluindo os receptores  $\alpha$ -2 pós sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas, assim como a estimulação da liberação de óxido nítrico e encefalinas sejam responsáveis por esse efeito (Ossipov et al., 1989). Rohrbach et al. (2009) compararam a ação analgésica da detomidina, xilazina e romifidina e concluíram que a primeira exerce maior efeito analgésico devido a sua maior seletividade para receptores alfa 2.

No sistema cardiovascular, a detomidina produz alterações dose dependente que diminuem com a depuração do fármaco. A detomidina pode induzir a bloqueios atrioventriculares de 1° e 2°, diminuição do débito cardíaco, bradicardia, hipertensão inicial seguida de hipotensão,

bradpnéia, ataxia, hipotermia, retardamento do esvaziamento gástrico, hipoinsulinemia e hiperglicemia (Buhl et al. 2007; Nyman et al., 2009).

No sistema respiratório quando administrada isoladamente parece não causar efeitos significativos. A pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) aumenta ligeiramente, com alterações clinicamente insignificantes de PaO<sub>2</sub> (Fantoni et al., 1999; Nyman et al., 2009; Wolfensberger 2017).

#### 4.6.2 Antagonista de receptores $\alpha_2$ adrenérgicos

A reversão dos efeitos mediados pelos alfa 2 agonistas é um benefício adicional. Ela pode ser feita de modo confiável pela administração intramuscular de um desses antagonistas disponíveis na prática veterinária: ioimbina, tolazolina e atipamezol. Estes reversores exibem seletividade individual e diferentes afinidades para os receptores  $\alpha_2$  e  $\alpha_1$ . A taxa de ligação para a ioimbina é de 40:1( $\alpha_2/\alpha_1$ ). Enquanto para o atipamezol é de 8526:1 (Sinclair, 2003). Em equinos, o atipamezole é recomendado na dose 0,05 a 0,15mg/kg intramuscular e tem sido usado para reverter todos os efeitos sedativos da detomidina, xilazina, romifidina, medetomidina e dexmedetomidina. Porém a recorrência da sedação pode ocorrer, caso altas doses dos agonistas tenham sido utilizadas, devido a curta duração do antagonista (Hubbell et al., 2013).

Em geral, os médicos veterinários de equino não revertem a sedação dos agonistas  $\alpha_2$ , devido a preocupação de excitação, porém pode-se utilizar atipamezole e ioimbina caso haja necessidade de reverter os efeitos da detomidina (Vigani e Garcia-Pereira, 2014).

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Minas Gerais sob o protocolo n° 325/2018. A etapa experimental foi realizada no galpão de ensino, pesquisa e extensão em equinos de tração (LEPET) da Escola Veterinária da UFMG e no Hospital Veterinário da UFMG.

Foram utilizados doze equinos adultos provenientes do plantel de equinos da Escola de veterinária da UFMG e da rotina do Hospital Veterinário da UFMG, ), sem raça definida, de diferentes idades (7,15  $\pm$  6,74 anos), machos (n = 7) e fêmeas (n = 5), hípidos de acordo com a

Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), passaram por exame clínico completo, exame laboratorial (hemograma) e exames complementares (uréia e creatinina), pesando entre 200-430kg ( $286 \pm 56$  kg), submetidos a correção de arcadas dentárias.

### 5.1 Preparo dos animais

Para o procedimento experimental estabeleceu-se um jejum alimentar de doze horas e jejum hídrico de duas horas. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos ( $n=6$ ), sendo Grupo 1-DD: detomidina (Detomidin, Syntec)  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$  e diazepam (Diazepam, USP)  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$  (5 machos e 1 fêmea) e Grupo 2-DS: detomidina  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$  e solução salina NaCl 0,9% (Fisiológico, JP)  $0,004 \text{ ml.kg}^{-1}$  (2 machos e 4 fêmeas).

Os animais foram encaminhados ao tronco de contenção, onde permaneceram por 30 minutos para adaptação ao ambiente. Após o período de adaptação foram aferidos os parâmetros basais, sendo:

- frequência cardíaca (FC, batimentos/min) e eletrocardiografia por trinta segundos, através de eletrocardiograma (M20, Mediana). Os eletrodos tipo jacaré do eletrocardiograma foram posicionados da maneira base-ápice, gerando uma única derivação bipolar (DII Eithoven) para obtenção da frequência cardíaca e avaliação do ritmo cardíaco. Durante a avaliação do eletrocardiograma foi mensurado o intervalo PR, além de avaliação de eventuais arritmias, principalmente bloqueios átrio ventriculares (BAV);
- frequência respiratória (FR, movimentos/min), através da observação de movimentação do gradil costal;
- pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), através de doppler vascular ultrassônico (Parks Medical, modelo 811B) colocado na artéria coccígea, após tricotomia e fixação da probe na região. O manguito adulto número 5 foi posicionado na base da cauda do animal para a avaliação da pressão arterial sistólica (PAS).
- temperatura retal (TR, °C), através de termometro digital (Geratherm rapid, Geschwenda);
- avaliação de mucosas e estimativa da pesagem dos animais (Kg), através da utilização de fita, posicionada na região da cernelha;

- mensuração da distância queixo solo (QS, cm), e da exposição da língua (cm), com auxílio de fita métrica e régua milimetrada, respectivamente, sendo que a distância QS foi avaliada apenas nos momentos T0, T1 e T8;
- avaliação do grau de ataxia e da qualidade do relaxamento muscular da língua e movimentação da cabeça foram adaptados de Roscoe (2007), sendo avaliados através de escores (Quadro 1 e Quadro 2);
- avaliação do grau de relaxamento lingual avaliado pelo cirurgião (grau do cirurgião), foi realizado através da escala visual analógica (VAS).

Após avaliação dos parâmetros basais foi realizada a tricotomia e antisepsia da região jugular esquerda, e posterior cateterização da veia jugular (Insyte Autoguard, 14G, BD). Após a cateterização foi utilizado um dispositivo luerlock de acesso fechado (adaptador PRN, BD) para fechamento do cateter. Imediatamente após o fechamento foi administrada a medicação pré anestésica.

Todos os animais receberam detomidina  $20\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  por via IV e após dois minutos receberam o fármaco do grupo experimental sorteado aleatoriamente, sendo diazepam ( $0,02\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , IV – Grupo 1 DD) ou (NaCl 0,9%  $0,004\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ , IV – Grupo 2 DS). Após a aplicação da medicação pré-anestésica foram avaliados os demais momentos experimentais, sendo que após o tempo 1 era iniciado o procedimento odontológico.

A preparação do animal após o tempo 1 foi composta pela elevação da cabeça e utilização do equipamento abre boca do tipo Hausmann. Esse equipamento resulta em pressão uniforme sobre todos os dentes incisivos, e por meio de cremalheira permite que o mesmo fique em posição estática, mantendo-se com a abertura suficiente para o exame completo da cavidade oral e odontoplastia.

As avaliações do grau de ataxia, relaxamento muscular da língua e movimentação da cabeça e grau de relaxamento lingual avaliado pelo cirurgião (grau do cirurgião), assim como a exposição da língua, foram realizadas por um avaliador que desconhecia o protocolo empregado (avaliador cego ao tratamento). Foram atribuídos escores para o grau de ataxia e para o grau de relaxamento muscular da língua e movimentação da cabeça, conforme descrito nos quadros 1 e 2, adaptado de Roscoe (2007). O grau do cirurgião durante o procedimento odontológico foi avaliado através da escala visual analógica (VAS), com utilização de escala de 0 a 100mm, onde 0 é totalmente relaxado e 100 sem nenhum relaxamento.

Quadro 1. Escores utilizados para avaliar o grau de ataxia em equinos (n = 12) antes (momento basal) e após aplicação de medicação pré anestésica, sendo Grupo 1-DD (detomidina 20 µg.kg<sup>-1</sup> e diazepam 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>) e Grupo 2-DS (detomidina 20 µg.kg<sup>-1</sup> e solução salina NaCl 0,9% 0,004ml.kg<sup>-1</sup>). Adaptado de Roscoe (2007).

Grau de ataxia	Escore
Coordenação muscular com o animal mantendo-se em equilíbrio	1
Estabilidade postural, mas com movimentos corporais laterais rítmicos e discretos	2
Movimentos corporais mais intensos, tendência a inclinação em um dos lados do tronco de contenção	3
Apoio do corpo em um dos lados do tronco de contenção, membros pélvicos cruzados e flexões frequentes e súbitas das articulações carpais.	4

Quadro 2. Escores utilizados para avaliar o grau de relaxamento muscular da língua e movimentação de cabeça em equinos (n = 12) antes (momento basal) e após aplicação de medicação pré anestésica, sendo Grupo 1-DD (detomidina 20 µg.kg<sup>-1</sup> e diazepam 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>) e Grupo 2-DS (detomidina 20 µg.kg<sup>-1</sup> e solução salina NaCl 0,9% 0,004ml.kg<sup>-1</sup>). Adaptado de Roscoe (2007).

Grau de relaxamento muscular da língua e movimentação de cabeça	Escore
Nenhuma manipulação possível	1
Retrai a língua quando estimulada ou movimenta intensamente quando estimulada/ Mastigação e/ou movimento de cabeça contínuo sempre que estimulada	2
Moderado movimento de toda a língua quando estimulada/ Mastigação e/ou movimento de cabeça moderado algumas vezes	3
Pouco movimento de língua quando estimulado no fundo da língua e mastigação ou movimento de cabeças ocasionais e discretos	4
Sem nenhum movimento da língua	5

## 5.2 Protocolo experimental

Como dito anteriormente, após realização das mensurações do momento basal ocorria distribuição aleatória dos animais (n = 12) nos grupos experimentais, com repetição das avaliações citadas acima. É importante frisar que os volumes aplicados nos dois grupos para diazepam (grupo 1 – DD) e solução salina (grupo 2 – DS) eram semelhantes, além disso as seringas eram recobertas com esparadrapo, impossibilitando a diferenciação dos fármacos pela

coloração. A preparação das seringas era realizada por um membro que não participava das avaliações. Com esses procedimentos se garantia que as avaliações fossem realizadas sempre por um avaliador cego ao tratamento.

Sempre que o escore de relaxamento muscular da língua e movimentação da cabeça fosse menor ou igual a 3, após o momento basal, se realizava reaplicação de detomidina ( $5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , IV).

As avaliações foram realizadas em nove momentos, sempre pelo mesmo avaliador cego ao tratamento utilizado. Em médio o procedimento durou entorno de 60 minutos:

- Tempo 0 (Basal): antes da aplicação dos fármacos e 30 minutos após a entrada no tronco de contenção;
- Tempo 1: 5 minutos após a aplicação da medicação pré anestésica / início do exame pelo cirurgião com inspeção sem abre-boca;
- Tempo 2: após abertura da boca do animal com abre boca (inspeção minuciosa da cavidade oral realizada pelo cirurgião);
- Tempo 3: após a finalização da inspeção oral realizada pelo cirurgião;
- Tempo 4: após o ajuste oclusal (broca diamantada motorizada) da hemiarcada superior esquerda;
- Tempo 5: após o ajuste oclusal (broca diamantada motorizada) da hemiarcada superior direita;
- Tempo 6: após o ajuste oclusal (broca diamantada motorizada) da hemiarcada inferior esquerda;
- Tempo 7: após o ajuste oclusal (broca diamantada motorizada) da hemiarcada inferior direita;
- Tempo 8: após término do procedimento e retirada do abre boca do animal

### 5.3 Análise Estatística

As variáveis de avaliação anestésica foram descritas por protocolo e tempo por meio de medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão, amplitude máxima e intervalo interquartilico) conforme a adequação das suas distribuições para a análise de variância e testes de comparação de média avaliada por meio do teste Kolmogorov-Smirnov (normalidade) e Bartlett (homocedasticidade). Para as variáveis paramétricas, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, intervalo PR, temperatura retal, distância queixo solo e grau do cirurgião, foi realizada análise de variância por meio de um modelo misto que inclui os efeitos de protocolo, tempo e a interação protocolo x tempo, considerando as medidas repetidas ao longo do tempo por animal. Foram estudadas as estruturas de covariância componente simétrico, auto regressivo de primeira ordem e não estruturada para modelar a dependência das medidas repetidas de um mesmo indivíduo para cada característica.

A estrutura escolhida para utilização no modelo final foi baseada no valor do critério de covariância (AIC). O efeito de protocolo, tempo e interação foram avaliados por meio do teste de F. Comparações das médias para efeitos significativos foram realizadas por meio do teste de T. Para as variáveis não paramétricas, bloqueio atrioventricular de 2º, grau de ataxia, grau de relaxamento de língua e movimentação de cabeça e exposição da língua o efeito de protocolo dentro de cada tempo de avaliação foi estudado por meio do teste de Mann-Whitney. Já a presença do efeito do tempo de avaliação foi avaliado por meio do teste de Friedman, desconsiderando o tempo basal para grau de ataxia, grau de relaxamento de língua e movimentação de cabeça e exposição da língua, uma vez que esse é distinto dos demais em virtude da natureza da mensuração. Quando o efeito de tempo foi comprovado, as comparações entre cada par de tempos foi realizada por meio do teste de Conover com correção de Bonferroni. Para todas as análises foi considerado o nível de significância de 5%. Foram utilizados para as análises os softwares SAS 9.4 e R.

## 6 RESULTADOS

Não houve diferença estatística entre os protocolos (grupos) para as variáveis paramétricas (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, intervalo PR, temperatura retal, distância queixo solo e grau do cirurgião) e variáveis não paramétricas (bloqueio átrio ventricular 2º (BAV 2º), exposição da língua, grau de ataxia e relaxamento muscular da língua e movimentação de cabeça).

Para as variáveis paramétricas houve efeito de tempo (diferenças estatísticas entre momentos) e esse efeito foi o mesmo nos dois protocolos, sendo que os menores valores para FC foram em T3 e para FR foram encontrados em T8 respectivamente. Já para PAS, os maiores valores foram encontrados no tempo T4. Para o intervalo PR os maiores valores foram encontrados em T5 para o grupo DD e T4 para o grupo DS. O maior abaixamento de cabeça (distância queixo solo) foi observado em T1 se mantendo assim até o final do experimento (T8). E o melhor relaxamento de língua (grau do cirurgião) foi observado em T7 para o grupo DD e T5 para o grupo DS. Não houve efeito de protocolo e nem de tempo para a temperatura (T°) (Tabela 1).

Para as variáveis não paramétricas (bloqueio átrio ventricular 2º (BAV 2º), exposição da língua, grau de ataxia e relaxamento muscular da língua e movimentação de cabeça) foram observadas diferenças estatísticas em todos os momentos experimentais em relação ao momento basal, sendo que os dois grupos se comportaram da mesma forma (Tabela 2).

O grupo DS recebeu 26 reaplicações de detomidina ao longo do procedimento, enquanto o grupo DD recebeu 21 reaplicações. Não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos para as reaplicações de detomidina, porém elas se concentraram entre T2 e T5 nos dois grupos estudados (Tabela 3).



Tabela 1. Média de quadrados mínimos  $\pm$  erro padrão para Frequência cardíaca (FC), Frequência respiratória (FR), Pressão arterial sistólica (PAS), Intervalo PR, distância queixo solo (QS), grau do cirurgião (VAS) e temperatura retal em equinos (n = 12) antes (momento basal) e após aplicação de medicação pré anestésica, sendo Grupo 1-DD (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e diazepam 0,02  $\text{mg.kg}^{-1}$ ) e Grupo 2-DS (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e solução salina NaCl 0,9% 0,004ml.  $\text{kg}^{-1}$ )

PARÂMETRO	GRUPO	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
FC (bat/min)	DS	37 $\pm 6^a$	24 $\pm 4^c$	26 $\pm 4^b$	23 $\pm 3^c$	27 $\pm 3^b$	26 $\pm 4^b$	26 $\pm 3^c$	28 $\pm 3^b$	26 $\pm 3^b$
	DD	39 $\pm 4^a$	32 $\pm 4^c$	33 $\pm 4^b$	31 $\pm 4^c$	33 $\pm 4^b$	33 $\pm 4^b$	32 $\pm 4^c$	33 $\pm 3^b$	32 $\pm 3^b$
FR (mov/min)	DS	24 $\pm 4^a$	15 $\pm 2^b$	15 $\pm 1^{bc}$	14 $\pm 1^{bc}$	15,0 $\pm 1^b$	14 $\pm 2^{bc}$	13 $\pm 1^c$	13 $\pm 2^c$	11 $\pm 1^d$
	DD	24 $\pm 3^a$	12 $\pm 1^b$	12 $\pm 1^{bc}$	14 $\pm 5^{bc}$	13 $\pm 1^{bc}$	13 $\pm 1^{bc}$	11 $\pm 1^c$	11 $\pm 2^c$	11 $\pm 2^d$
PAS (mmHg)	DS	124 $\pm 18^c$	147 $\pm 21^{bc}$	147 $\pm 20^{bc}$	153 $\pm 23^a$	179 $\pm 26^a$	164 $\pm 22^a$	166 $\pm 18^a$	160 $\pm 12^a$	133 $\pm 12^{bc}$
	DD	150 $\pm 12^c$	173 $\pm 22^{bc}$	173 $\pm 17^{bc}$	175 $\pm 27^a$	185 $\pm 15^a$	185 $\pm 16^a$	185 $\pm 14^a$	179 $\pm 13^a$	159 $\pm 11^{bc}$
Intervalo PR (s)	DS	0,30 $\pm 0,01^b$	0,30 $\pm 0,01^b$	0,32 $\pm 0,01^a$	0,32 $\pm 0,01^a$	0,33 $\pm 0,01^a$	0,32 $\pm 0,01^a$	0,31 $\pm 0,01^a$	0,30 $\pm 0,01^b$	0,31 $\pm 0,01^a$
	DD	0,29 $\pm 0,01^b$	0,32 $\pm 0,01^b$	0,32 $\pm 0,01^a$	0,32 $\pm 0,01^a$	0,31 $\pm 0,01^a$	0,34 $\pm 0,02^a$	0,32 $\pm 0,01^a$	0,33 $\pm 0,01^b$	0,32 $\pm 0,01^a$
Distância Q-S (cm)	DS	109,8 $\pm 7,5^a$	48,8 $\pm 13,2^b$	-	-	-	-	-	-	56,0 $\pm 7,6^b$
	DS	112,7 $\pm 1,9^a$	55,4 $\pm 5,5^b$	-	-	-	-	-	-	55,5 $\pm 8,3^b$

\*T0 a T8 representam os momentos avaliados.

\*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do teste de T ( $p < 0,05$ )

Tabela 1 (continuação). Média de quadrados mínimos  $\pm$  erro padrão para Frequência cardíaca (FC), Frequência respiratória (FR), Pressão arterial sistólica (PAS), Intervalo PR, distância queixo solo (QS), grau do cirurgião (VAS) e temperatura retal em equinos (n = 12) antes (momento basal) e após aplicação de medicação pré anestésica, sendo Grupo 1-DD (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e diazepam 0,02  $\text{mg.kg}^{-1}$ ) e Grupo 2-DS (detomidina 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  e solução salina NaCl 0,9% 0,004ml.  $\text{kg}^{-1}$ )

PARÂMETRO	GRUPO	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Grau do cirurgião (mm)	DS	85,8 $\pm 6,6^a$	26,8 $\pm 12,0^b$	31,0 $\pm 11,9^b$	22,5 $\pm 5,9^b$	26,7 $\pm 8,3^b$	22,0 $\pm 9,7^b$	26,5 $\pm 7,9^b$	24,3 $\pm 7,9^b$	26,7 $\pm 8,8^b$
	DD	87,2 $\pm 4,4^a$	25,5 $\pm 8,8^b$	24,7 $\pm 9,0^b$	25,8 $\pm 7,7^b$	26,3 $\pm 7,8^b$	27,2 $\pm 5,7^b$	31,2 $\pm 7,3^b$	24,0 $\pm 4,2^b$	24,5 $\pm 4,4^b$
Temperatura retal( $^{\circ}\text{C}$ )	DS	37,0 $\pm 0,3$	37,1 $\pm 0,3$	36,9 $\pm 0,3$	37,0 $\pm 0,3$	36,9 $\pm 0,3$	36,9 $\pm 0,3$	36,6 $\pm 0,3$	36,8 $\pm 0,3$	36,5 $\pm 0,3$
	DD	37,6 $\pm 0,4$	37,8 $\pm 0,4$	37,6 $\pm 0,4$	37,6 $\pm 0,4$	37,6 $\pm 0,4$	37,4 $\pm 0,4$	37,4 $\pm 0,4$	37,4 $\pm 0,4$	37,3 $\pm 0,4$

\*T0 a T8 representam os momentos avaliados.

\*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do teste de T ( $p < 0,05$ )

Tabela 2. Mediana e amplitude para Bloqueio atrioventricular 2° (BAV 2°), exposição da língua, grau de relaxamento muscular de língua e movimentação de cabeça (RML/MC) e grau de ataxia em equinos (n = 12) antes (momento basal) e após aplicação de medicação pré anestésica, sendo Grupo 1-DD (detomidina 20 µg.kg<sup>-1</sup> e diazepam 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>) e Grupo 2-DS (detomidina 20 µg.kg<sup>-1</sup> e solução salina NaCl 0,9% 0,004ml.kg<sup>-1</sup>).

PARÂMETRO	GRUPO	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
<b>BAV2° (%)</b>	DS	0(0) <sup>a</sup>	0(0-17,8) <sup>b</sup>	0(0-9,3) <sup>b</sup>	0(0-14,2) <sup>b</sup>	0(0-14,2) <sup>b</sup>	0(0-14,8) <sup>b</sup>	0(0-14,8) <sup>b</sup>	0(0-19,2) <sup>b</sup>	0(0-19,2) <sup>b</sup>
	DD	0(0) <sup>a</sup>	0(0-19) <sup>b</sup>	0(0-35) <sup>b</sup>	0(0-22,7) <sup>b</sup>	0(0-15,3) <sup>b</sup>	0(0-38,8) <sup>b</sup>	0(0-22,7) <sup>b</sup>	0(0-18,1) <sup>b</sup>	0(0-22,7) <sup>b</sup>
<b>EXPOSIÇÃO LÍNGUA (cm)</b>	DS	0(0) <sup>a</sup>	15(14-16) <sup>b</sup>	13,5(11-16) <sup>b</sup>	12(11-15) <sup>b</sup>	12(10-15) <sup>b</sup>	12(10-14) <sup>b</sup>	12(11-15) <sup>b</sup>	11(10-15) <sup>b</sup>	13(10-14) <sup>b</sup>
	DD	0(0) <sup>a</sup>	12,5(11-14) <sup>b</sup>	13,5(9-15) <sup>b</sup>	11,25(9-15) <sup>b</sup>	13,5(10-16) <sup>b</sup>	11,5(9-16) <sup>b</sup>	12(9-14,5) <sup>b</sup>	10,5(9-15) <sup>b</sup>	11(8-14) <sup>b</sup>
<b>RML/MC</b>	DS	1(1) <sup>a</sup>	5(2-5) <sup>b</sup>	3(3-4) <sup>b</sup>	2,5(2-3) <sup>b</sup>	3(2-4) <sup>b</sup>	3(2-4) <sup>b</sup>	3(2-4) <sup>b</sup>	3(2-4) <sup>b</sup>	3(1-4) <sup>b</sup>
	DD	1(1) <sup>a</sup>	4,5(3-5) <sup>b</sup>	3(2-4) <sup>b</sup>	3(2-4) <sup>b</sup>	4(3-4) <sup>b</sup>	3,5(2-4) <sup>b</sup>	4(3-4) <sup>b</sup>	3(3-4) <sup>b</sup>	3(3-4) <sup>b</sup>
<b>GRAU ATAXIA</b>	DS	1(1) <sup>a</sup>	4(2-4) <sup>b</sup>	4(2-4) <sup>b</sup>	4(2-4) <sup>b</sup>	4(2-4) <sup>b</sup>	2(2-3) <sup>b</sup>	3,5(2-4) <sup>b</sup>	2,5(2-4) <sup>b</sup>	2,5(2-4) <sup>b</sup>
	DD	1(1) <sup>a</sup>	3,5(2-4) <sup>b</sup>	3,5(2-4) <sup>b</sup>	3,5(3-5) <sup>b</sup>	3,5(2-5) <sup>b</sup>	4(2-4) <sup>b</sup>	4(3-4) <sup>b</sup>	3,5(3-4) <sup>b</sup>	3(3-4) <sup>b</sup>

\*T0 a T8 representam os momentos avaliados.

\*Letras minúsculas distintas nas linhas representam diferença entre tempos por meio do Teste de Friedman (p<0,05)

Tabela 3. Mediana e amplitude para número de reaplicações de detomidina (5µ/kg IV) (n° DETO) em equinos (n = 12) após aplicação de medicação pré anestésica, sendo Grupo 1-DD (detomidina 20 µg.kg<sup>-1</sup> e diazepam 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>) e Grupo 2-DS (detomidina 20 µg.kg<sup>-1</sup> e solução salina NaCl 0,9% 0,004ml.kg<sup>-1</sup>), quando o escore de relaxamento muscular da língua e movimentação da cabeça foi menor ou igual a 3.

<b>PARÂMETRO</b>	<b>GRUPO</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>	<b>T8</b>
<b>n° DETO</b>	DS	-	2	5	6	5	7	1	-	-
	DD	-	-	7	6	3	5	-	-	-

\*T0 a T8 representam os momentos avaliados.

## 7 DISCUSSÃO

No presente estudo avaliou-se o efeito do diazepam associado à detomidina para a sedação, relaxamento de língua e diminuição da sua movimentação em equinos submetidos a procedimentos odontológicos. Os motivos que levaram a realização deste estudo foram a necessidade de se desenvolver protocolos sedativos que ajudem na avaliação, na inspeção e no diagnóstico de afecções odontológicas e que possibilitem a diminuição da movimentação lingual durante esse procedimento, com a característica de manter o animal em posição quadrupedal.

Visto que a cavidade oral dos equinos é bastante profunda e com restrita amplitude de abertura, os efeitos que os benzodiazepínicos poderiam promover na diminuição da movimentação lingual melhoraria durante a realização de muitos procedimentos nesse local. Esse efeito de diminuição da movimentação e maior exposição da língua já foram citada porém não relatada devidamente na literatura, o que demonstra a necessidade de pesquisas. Além disso, os efeitos causados pelos agonistas  $\alpha_2$ , em doses clínicas, associado ao diazepam, nos parâmetros cardiorrespiratório e no grau de ataxia do animal é um fator importante de ser analisado, uma vez que o diazepam tem um mecanismo central de relaxamento muscular e teoricamente, causaria uma maior propensão aos efeitos adversos do mesmo, porém em menor grau quando comparado ao midazolam.

O protocolo DD obteve menor custo quando comparado ao DS pois houve menor necessidade de reaplicações de detomidina. Entretanto se ao invés de bolus de detomidina fosse realizada sob infusão contínua, esses repiques seriam provavelmente desnecessários.

Após 5 minutos da administração dos fármacos, os animais já apresentavam algum grau de ataxia, abaixamento da cabeça, ptoses labial e palpebral, sendo este tempo considerado o início da sedação, mostrando que os protocolos utilizados apresentam período de latência relativamente curtos, podendo ser utilizados na prática. Não houve diferença entre os grupos para o parâmetro distância queixo – solo, ocorrendo apenas diferenças estatísticas em relação ao momento basal em ambos os grupos. Spinosa et al. (1999) e Roscoe (2007), assim como Valverde (2010) já haviam relatado que esses comportamentos são apresentados pelos equinos após a administração de agonistas  $\alpha_2$ . A ataxia é indesejada quando em excesso, desta forma foi utilizado uma dose menor relativamente baixa do diazepam, mas foi observado diferença somente em relação ao momento basal.

Neste estudo nenhum animal foi a decúbito apesar do diazepam ter sido administrado, pois a dose utilizada foi menor que as usualmente usadas na indução anestésica. Segundo

Dyke (1993) doses iguais e acima de 0,2mg/kg levam o equino a ataxia excessiva com decúbito lateral, sendo a dose utilizada dez vezes menor, para que essa possibilidade fosse impedida. Buscou-se uma potencialização dos  $\alpha_2$  agonistas pelo benzodiazepínico, porém não se conseguiu esse efeito (ausência de diferenças estatísticas entre grupos), talvez pela variação individual dos animais, onde no grupo DD, 3 animais não sedaram como o esperado.

Houve efeito de tempo para a frequência cardíaca, sendo que no tempo T3 foi o menor para ambos os protocolos, sem retorno aos valores basais até o final do período experimental. Este resultado era esperado, pois a utilização da detomidina em protocolos de sedação predispõe a bradicardia. A bradicardia pode ser explicada pelo predomínio dos efeitos centrais, ativação dos receptores pré-sinápticos do Sistema Nervoso Simpático, com redução da exocitose da noradrenalina (Valverde, 2010). Apesar de não ocorrer diferença entre os grupos para a FC, o grupo DS necessitou mais reaplicações de detomidina no total, sendo 26 reaplicações contra 21 do grupo DD, sem diferenças significativas entre os dois grupos. Segundo o estudo clínico de Buhl et al. (2007) uma dose de 10 $\mu$ g/kg de detomidina já é capaz de causar efeito significativo na função cardíaca com a ocorrência de regurgitações valvares, não podendo ser avaliado nesse estudo pela não realização de ecocardiograma. England et al. (1991) relataram nos seus experimentos que a ocorrência de bloqueios atrioventriculares de 1° e 2° se deu no momento em que o animal apresentou bradicardia excessiva. Ainda relatam que a ocorrência de bloqueios sinoatriais ou atrioventriculares no equino podem não ter significado clínico, sendo portanto de ocorrência normal em cavalos em repouso, fato que não ocorreu neste estudo no momento basal. Apesar de não ter sido observado efeito de protocolo para o parâmetro BAV 2°, sete animais apresentaram bloqueio atrioventricular de segundo grau durante algum momento do procedimento nos dois grupos estudados, mostrando que o alfa  $\alpha_2$  agonista desencadeou essa alteração.

Observou-se altos valores de PAS em ambos os grupos, indicando hipertensão transitória. Apesar de não haver diferença estatística entre os protocolos, observou-se uma tendência de maior PAS no grupo DD, porém esse grupo previamente no T0 já apresentava maior média, e maior valor no tempo T4. Diversos estudos utilizando  $\alpha_2$  agonistas corroboram com os resultados encontrados. Valverde (2010) relatou que ambos os efeitos sedativos e fisiológicos foram correlacionados com as concentrações plasmáticas. E o uso de doses altas, acima de 40 $\mu$ g/kg resulta num aumento mais prolongado da resistência vascular chegando a desencadear hipotensão apesar do aumento da resistência. A escolha do local de aferição baseou-se nas descrições de

Sprayberry e Robinson (2014) que citaram a artéria coccígea como uma boa escolha para aferição da pressão arterial em equinos em estação.

A frequência respiratória não apresentou diferenças significativas entre protocolos. Neste estudo houve efeito de tempo com menores valores no T8 em ambos os grupos. Contudo, essa diminuição não foi biologicamente significativa. Estes resultados estão de acordo com os resultados relatados por Fantoni et al. (1999), que caracterizam a diminuição da frequência respiratórias como sendo de ação central causada pelos  $\alpha_2$  agonistas.

No presente estudo a associação do  $\alpha_2$  agonista com benzodiazepínico demonstrou não ter efeito significativo no relaxamento e exposição da língua e no abaixamento de cabeça, porém existem poucos estudos relatando estes efeitos na movimentação lingual de equinos. Stoll (2007) citou o uso de 0,01 mg/kg IV de diazepam para o relaxamento da língua no equino. Hopster et al. (2013) compararam a utilização de quetamina ou midazolam associada a infusão contínua de romifidina e butorfanol na qualidade sedativa durante extrações dentárias em equinos em posição quadrupedal e observou que o midazolam melhorou a qualidade sedativa, além da diminuição da mastigação e melhor tolerância para colocação do abre boca e para abertura dessa. Em outro estudo Müller et al. (2017) utilizaram 0,02 mg/kg de midazolam com infusão de 0,06 mg/kg/IV desta droga e verificou que nesse grupo houve menor necessidade de bolus adicionais de romifidina, diminuição da mastigação, diminuição da altura da cabeça e maior ataxia. O grupo que recebeu o midazolam também apresentou menor movimentação da língua durante o procedimento odontológico. Hubbell et al. (2013) relataram que o uso isolado de midazolam em equinos adultos não é útil como sedativo e que o midazolam, assim como o diazepam não afeta os parâmetros cardiorrespiratórios ou a pressão arterial em equinos. No homem, doses altas de midazolam estão associadas a depressão respiratória e efeitos mínimos na pressão arterial e cardiovasculares. Diante do exposto, sugere-se que o diazepam e os  $\alpha_2$  agonistas teriam um efeito sinérgico no grau de sedação porém não foi verificado no presente estudo.

As limitações desse estudo incluem o tamanho amostral relativamente pequeno. Apesar do cálculo amostral confirmar que o número de 12 animais seria suficiente, deve-se considerar que ocorreu uma variação individual importante e inerente ao comportamento de cada animal. Apesar das comparações serem realizadas em relação ao momento basal, alguns animais deste estudo não apresentaram uma sedação esperada com o uso do alfa dois agonista, e talvez isso sugira que no grupo DD não houve uma potencialização dos dois fármacos como o esperado, como maior grau de relaxamento de língua, menor distancia queixo-solo e maior facilidade ao exame da cavidade oral pelo cirurgião.

A baixa dose de diazepam utilizada sem a administração de taxa contínua e as condições experimentais particulares desse estudo, incluindo constituições de grupos, readministrações de detomidina e baixa dose de diazepam também pode ter sido uma limitação. Porém, foi utilizada desta forma para evitar o risco de ocorrência de ataxia excessiva e decúbito.

E por último, para se evitar as reaplicações de alfa dois agonista, o mesmo também deveria ter sido administrado em infusão contínua após a dose de bólus para manter o nível plasmático constante.

## 8 CONCLUSÃO

Conclui-se que ambos os protocolos causaram sedação adequada e possibilitaram a realização do exame da cavidade oral para os procedimentos odontológicos. Pela ausência de diferenças estatísticas entre grupos, para as variáveis de relaxamento de língua, distancia queixo-solo e reaplicações de detomidina principalmente, conclui-se que não há necessidade da utilização de diazepam na dose e na metodologia empregada neste estudo. Os dois protocolos ocasionaram mínimas alterações cardiovasculares, não gerando risco anestésico aos animais utilizados. Considerando as limitações descritas acima, sugere-se outros estudos com número maior quando utilizado em populações heterogêneas. E utilização dos fármacos empregados (diazepam e detomidina) em infusão contínua após a dose de bolus para melhor avaliação da associação das duas classes farmacológicas.

Sugere-se que novos estudos sejam realizados administrando, em bolus, uma dose igual  $0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$  de diazepam e administrando esse em infusão contínua numa taxa de  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ . Pode-se também realizar associações com butorfanol seguido ou não de infusão contínua para verificar relaxamento de língua e diminuição da movimentação da mesma.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, A. Contenção química de equinos e ruminantes. In: FEITOSA, FLF Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico. São Paulo: Roca, 2004.

ALVES, T.; BRAZ, J.; VIANNA, P. et al.  $\alpha 2$ -agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, p.396-404, 2000.



AMIS, T., PASCOE, R.; HORNOF, W. et al. Topographic distribution of pulmonary ventilation and perfusion in the horse. *American Journal of Veterinary Research*, v. 45, n.8, p. 1597-1601, 1984.

ASHTON, H. Brain function and psychotropic drugs. Oxford University Press, USA, 1992.

AZEVEDO, A.; ARAÚJO, A.; FERREIRA, M. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre os dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. *Ciência & Saúde coletiva*, v.1, n.1, 2016.

BLAXALL, H.; HECK, D.; BYLUND, D. Molecular determinants of the alpha-2D adrenergic receptor subtype. *Life sciences*, v.53, n.17, p. 255-259, 1993.

BUDAI, D.; HARASAWA, I.; HOWARD, L. Midbrain periaqueductal gray (PAG) inhibits nociceptive inputs to sacral dorsal horn nociceptive neurons through  $\alpha$ 2-adrenergic receptors. *Journal of neurophysiology*, v.80, n.5, p. 2244-2254, 1998.

BUHL, R.; ERSBOLL, A.; LARSEN, N. et al. The effects of detomidine, romifidine or acepromazine on echocardiographic measurements and cardiac function in normal horses. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, v.34, n. 1, p.1-8, 2007.

CALDWELL, F.; EASLEY, K. Self-inflicted lingual trauma secondary to inferior alveolar nerve block in 3 horses. *Equine Veterinary Education*, v.24, n. 3, p. 119-123, 2012.

CLAYTON, H. M.; BONIN, S.; LANOVAZ. et al. Motion of the temporomandibular joint in horses chewing hay and pellets. *American Association of Equine Practitioners (AAEP)*, p. 512-515, 2007.

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

DACRE, K. Gross Anatomy of the Skull. In: Proceedings of the American Association of Equine Practitioners. *Focus Meeting*, p. 1-5, 2006.

DIXON, P. Anatomia dental. *Odontología Equina XXI*. Ed. Intermédica (Argentina), p. 3-30, 2002.

DIXON, P.; DACRE, I. A review of equine dental disorders. *The Veterinary Journal* v.169, n. 2, p. 165-187, 2005.

DIXON, P.; DU TOIT, N.; STASZYK, C. et al. A fresh look at the anatomy and physiology of equine mastication. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, v. 29, n. , p. 257-272, 2013.

DYKE, T. M. Sedatives, tranquilizers, and stimulants. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 9, n. 3, p. 621-634, 1993.

ENGLAND, G.; CLARKE, K.; GOOSSENS. A comparison of the sedative effects of three  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *Journal of veterinary Pharmacology Therapeutics*, v.15, p. 194-201, 1991.

FANTONI, D. T.; FUTEMA, F, CORTOPASSIS, S. et al. Avaliação comparativa entre a acepromazina, detomidina e romifidina em eqüinos. *Ciência Rural*, v. 29, n.1, p.45-50, 1999.

FEITOSA, F. L. F., et al. Avaliação farmacológica da detomidina: um novo agente hipno-analgésico para uso em eqüinos. *Comunidade científica Faculdade Medicina. Veterinária Zootecnia da Universidade de São Paulo*, v.14, n.2, p.167-173, 1990.

FERNANDES, V.; POSSAMAI, M. C.; TRAMONTIN, R. S et al. Utilização da associação de cetamina, diazepam e detomidina na contenção farmacológica de equídeos (*Equus sp.*) para procedimentos de orquiectomia em campo. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR*, v.19, n.1, p.1-5, 2016.

FORMAN, S., GOLAN, D.; TASHJIAN, A. et al. Farmacologia da Neurotransmissão GABAérgica e Glutamatérgica. In: *Princípios da farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: 148-165, 2009.

GAYNOR, J. S.; Muir, W.W. Manual de controle da dor em medicina veterinária, São Paulo: MedVet, 2009. 643p.

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

GUILHEN, R. C.; CASSU, R.; DINIZ et al. Comparação entre a associação de detomidina à solução salina, à morfina e à metadona em cavalos submetidos aos estímulos experimentais na cavidade oral. *Ciencias Agrárias*, Londrina, v.36, n.6, p. 4225-4236, 2015.

GUIRRO, E. C. et al. Pre-emptive epidural injection of xylazine or amitraz, in horses: antinociceptive effect. *Ciência Rural* 39(1): 104-109, 2009. HAYASHI, Y.; M. MAZE, M. "Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia." *British Journal of Anaesthesia*, v.71, n.1, p. 108-118, 1993.

HAYASHI, Y.; MAZE, M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, v.71, n. 1, p. 108-118, 1993.

HOSPSTER, K.; BIENEST, A; IVENSENC, H. et al. Einfluss von Ketamin oder midazolam in Kombination mit einer Dauertropfinfusion von Romifidin und Butorphanol auf die Sedierungsqualität während Zahnextraktionen am stehenden Pferd. *Pferdeheilkd* v.29, n.2, p. 220-227, 2013.

HUBBELL, J.; KELLY, E.; AARNEST, T. et al. Pharmacokinetics of midazolam after intravenous administration to horses. *Equine veterinary journal*, v.45, n.6, p.721-725, 2013.

IGARI, Y; SUGYAMA, Y.; IGA, T. et al. In vitro and in vivo assessment of hepatic and extrahepatic metabolism of diazepam in the rat. *Journal of pharmaceutical sciences*, v.73, p. 826-828, 1984.

KERTESZ, P. Colour atlas of veterinary dentistry & oral surgery, Wolfe Publishing.1993.

KOINIG, H. E.; LIEBICH, H. G. Anatomia dos Animais Domésticos-: Texto e Atlas Colorido, Artmed Editora, 2016.

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

LOVE, E.; TAYLOR, P.; MURREL, J. et al. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 10 µg/kg detomidine in horses. *Veterinary Record*, v.168, n. 14, p. 379-379, 2011.

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

MILLAN, M.; BERVOETS, J.; RIVET, P et al. Multiple alpha-2 adrenergic receptor subtypes. II. Evidence for a role of rat R alpha-2A adrenergic receptors in the control of nociception, motor behavior and hippocampal synthesis of noradrenaline. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.270, n.3, p. 958-972, 1994.

MUIR, W., et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of diazepam in horses. *American Journal of Veterinary Research* v.43, n. 10, p. 1756-1762, 1982.

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.

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

OSSIPOV, M.; SUAREZ, L.; SPAULDING, T. et al. Antinociceptive interactions between alpha 2-adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesthesia and analgesia*, v.68, n. 3, p.194-200, 1989.

PAGLIOSA, G. M., ALVES, G. E.; FALEIROS, R. et al. Influência das pontas excessivas de esmalte dentário na digestibilidade e nutrientes de dietas de equinos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootécnica*, v.58, n. 1, p. 94-98, 2006.

REVES, J.; FRAGEN, R.; VINIK, H. et al. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, v.62, n. 3, p. 310-324, 1985.

RIBEIRO, G.; DÓRIA, R.; NUNES, T. et al. Efeitos de detomidina e xilazina intravenosa sobre as variáveis basais e respostas comportamentais em bovinos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.64, n. 6, p.1411-1417, 2012.

ROHRBACH, H.; KORPIVAARA, T.; SCHATZMANN, U. et al. Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, V.36, n. 4, p.384-395, 2009.

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

SÁNCHEZ, J.; GONZALO, J. Sedación, preanestesia y relajación muscular. Cirugía Veterinaria. Editado por Gonzalo JM. Ed. Interamericana-Mcgraw-Hill. Madrid, 482p. 1994.

SCOGGINS, R. D. Evolution of equine dentistry. *Journal of Equine Veterinary Science* v.24, n.6, p. 260, 2004.

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.44, n. 11, p. 885, 2003.

SOLANO, A.; VALVERDE, A.; DESROCHERS, A. et al. Behavioural and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of medetomidine and morphine for

sedation during standing laparoscopy in horses. *Equine veterinary journal*, v.41, n. 2, p.153-159, 2009.

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

SPINOSA, H.; GORNIK, S.; BERNARDI, M. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 6ed. Rio de Janeiro, 1999. 972p.

SPRAYBERRY, K. A.; ROBINSON, N.E. *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine-E-Book*, Elsevier Health Sciences, 2014.

STOLL, M. How to perform a buccal approach for different dental procedures. *Proceedings- American Association of Equine Practitioners*, v. 53, p. 507- 511, 2007.

TAYLOR, P.; CLARKE, K. W. *E-Book Handbook of Equine Anaesthesia*, Elsevier Health Sciences, 2006.

TOIT, N. Gross equine dentition and their supporting structures. *American Association Equine Practitioners (2006)*. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/aaepfocus/2006/dutoit2.pdf>. Acesso em 18/07/08.

TREMAINE, W. Local analgesic techniques for the equine head. *Equine Veterinary Education*, v.19, n. 9, p.495-503, 2007.

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, v. 26, n. 3, p.515-532, 2010.

VIGANI, A., GARCIA- PEREIRA, F. L. Anesthesia and analgesia for standing equine surgery. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, v.30, n.1, p. 1-17, 2014.

VIRTANEN, R.; SALOVA, J.; SAANO, V et al.. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist. *European journal of pharmacology*, v.150, n.1, p. 9-14, 1988.

WHITTEM, T., BETHS, T.; BAUQUIER, H. General Pharmacology of Anesthetic and Analgesic Drugs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*, p. 145-177, 2015.

WOLFENSBERGER, R. Equinos. In: Lumb & Jones. Anestesiologia e analgesia em veterinária, 5ed, Rio de Janeiro:Roca, p.2504-2534, 2017.