

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ANIMAL: EQUINOS

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS
DURANTE INFUSÃO CONTÍNUA DE DETOMIDINA EM EQUINOS EM ESTAÇÃO

Elaborado por **Priscila Beatriz da Silva Serpa.**

PORTO ALEGRE – RS - BRASIL

2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ANIMAL: EQUINOS**

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS
DURANTE INFUSÃO CONTÍNUA DE DETOMIDINA EM EQUINOS EM ESTAÇÃO**

Autora: Priscila Beatriz da Silva Serpa

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção de grau de Mestre em Medicina
Animal: Equinos.**

Orientadora: Petra Garbade

Co-orientador: Cláudio Corrêa Natalini

PORTO ALEGRE – RS - BRASIL

2011

CIP - Catalogação na Publicação

Serpa, Priscila Beatriz da Silva
Avaliação de parâmetros hemogasométricos e
bioquímicos durante infusão contínua de detomidina em
equinos em estação / Priscila Beatriz da Silva Serpa.
-- 2011.
69 f.

Orientadora: Petra Garbade.
Coorientador: Cláudio Corrêa Natalini.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária,
Programa de Pós-Graduação em Medicina Animal: Equinos,
Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Detomidina. 2. Metabolismo energético. 3.
Infusão contínua. 4. Equinos. I. Garbade, Petra,
orient. II. Natalini, Cláudio Corrêa, coorient. III.
Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ANIMAL: EQUINOS

TÍTULO:

Avaliação de parâmetros hemogasométricos e bioquímicos durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação

APROVADO EM: 12/12/2011

AUTORA:

Priscila Beatriz da Silva Serpa

ORIENTADORA:

Prof^a. Dr^a. Petra Garbade

CO-ORIENTADOR E PRESIDENTE DA BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Cláudio Corrêa Natalini

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Eduardo Malschitzky (ULBRA, PPGMAE)

Prof. Dr. Flávio Desessards de La Côte (UFSM)

Prof. Dr. Alexandre da Silva Polydoro

RESUMO

A detomidina é um agonistas α_2 adrenérgicos amplamente empregado para sedação, analgesia e medicação pré-anestésica em equinos. A ativação dos receptores α_2 distribuídos no Sistema Nervoso Central e Periférico provoca uma série de alterações fisiológicas, tais como bradicardia, bloqueio átrio-ventricular, diminuição do débito cardíaco, bradipnéia, inibição da secreção de insulina, hiperglicemia, diminuição da motilidade gastrointestinal, relaxamento da musculatura esquelética, diminuição da secreção de ACTH e ADH, hipnose e sedação. Para investigar a interferência da detomidina sobre alguns parâmetros fisiológicos e metabólicos, seis equinos foram mantidos em estação e submetidos a uma hora de infusão contínua de detomidina na dose de $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, servindo como seus próprios controles. Foram avaliados frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), tempo de preenchimento capilar (TPC), temperatura retal (TR), hemogasometria sanguínea, glicose e lactato plasmáticos, insulina sérica, proteína plasmática total (PPT), hematócrito (Ht), hemoglobina (Hb), saturação de oxigênio (SO_2), bicarbonato, sódio, potássio, e cálcio ionizado sanguíneos, glicogênio e lactato muscular e realizada urinálise, antes da infusão contínua de detomidina (T0), 20 minutos após (T20), 40 minutos após (T40) e 60 minutos após (T60), quando a infusão foi descontinuada. Uma hora após o término da infusão, foi realizada uma última coleta (T120). As variáveis foram submetidas à ANOVA, teste t de *Student*, teste de Tukey e teste de Friedman de acordo com o tipo de variável com nível de confiança de 95%. Os resultados indicaram diminuição estatisticamente significativa da FC, FR, Ht, Hb, cálcio ionizado e glicogênio muscular, além de aumento significativo da glicose, lactato e bicarbonato sanguíneos. Não houve diferença estatística significativa nas variáveis TPC, TR, PAM, PAS, PAD, PaO_2 , PaCO_2 , pH arterial, SO_2 , insulina sérica, PPT, lactato muscular e variáveis urinárias. A utilização de uma infusão contínua de detomidina na dose preconizada neste estudo promoveu um período de sedação prolongada em equinos em estação, com ocorrência de efeitos adversos moderados e sem significância clínica em animais hígidos. A hipoinsulinemia provocada por esta droga de fato influencia o metabolismo energético através da mobilização de reservas observada e do aumento de lactato sérico.

Palavras-chave: agonista α_2 adrenérgicos, metabolismo energético, lactato muscular, glicogênio muscular, *Equus caballus*.

ABSTRACT

*The detomidine is an α_2 adrenergic agonist widely used for sedation, analgesia and premedication in horses. The activation of α_2 receptors distributed in Central and Peripheral Nervous System causes a series of changes, such as bradycardia, atrioventricular block, decreased cardiac output, bradypnea, inhibition of insulin secretion, hyperglycemia, decreased gastrointestinal motility, relaxation of skeletal muscle, decreased secretion of ACTH and ADH, hypnosis and sedation. To investigate the interference of detomidine on some physiological and metabolic parameters, six horses were subjected to one hour of continuous rate infusion of detomidine at a dose of $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ and served as their own controls. We assessed heart rate (FC), respiratory rate (FR), mean arterial pressure (PAM), systolic blood pressure (PAS), diastolic blood pressure (PAD), capillary refill time (TPC), rectal temperature (TR), blood gases, blood glucose, plasma lactate, serum insulin, total plasma protein (PPT), hematocrit (Ht), hemoglobin (Hb), oxygen saturation (SO_2), bicarbonate, sodium, potassium, ionized calcium, muscle glycogen and muscle lactate, and urinalysis performed before the infusion of detomidine (T0), after 20 minutes (T20), 40 minutes after (T40) and 60 minutes after (T60), when the infusion was discontinued. One hour after the infusion was performed a last collection (T120). The variables were submitted to ANOVA, Student's *t* test, Tukey's test and Friedman's test according to the type of variable with a confidence level of 95%. The continuous rate infusion of detomidine resulted in a significant decrease in FC, FR, Ht, Hb, ionized calcium and muscle glycogen, and a significant increase in glucose, plasma lactate and bicarbonate. There was no statistically significant difference in the variables TPC, TR, PAM, PAS, PAD, blood gases, serum insulin, PPT, muscle lactate and urinary variables. The use of a continuous rate infusion of detomidina in the recommended dose in this study promoted a prolonged sedation, with moderate adverse effects with no clinical significance in healthy animals. The hypoinsulinemia caused by this drug did influence energetic metabolism through the mobilization of reserves and the observed increase in plasma lactate.*

Key words: α_2 adrenergic agonists, energetic metabolism, muscular lactate, muscular glycogen, *Equus caballus*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1:** Estrutura química da molécula de β -feniletilamina..... 15
- Figura 2:** A ativação do adrenoceptor α_2 provoca uma alteração da conformação da proteína G_i que libera sua porção α . A porção α da proteína G_i inibe a adenilato ciclase, diminuindo a concentração de AMPc. Outra forma de ativação é através da abertura ou fechamento de canais de K^+ ou inibição dos canais de Ca^{2+} 17
- Figura 3:** Estrutura química dos principais agonistas alfa 2 adrenérgicos com uso descrito em Medicina Veterinária (romifidina, clonidina, xilazina, detomidina, medetomidina e dexmedetomidina). Fonte: PubChem..... 18
- Figura 4:** Detomidina e seus dois principais metabólitos. Fonte: PubChem..... 19
- Figura 5:** Resumo dos efeitos intracelulares decorrentes da ação da insulina. Adaptado de Guyton & Hall, 2000..... 24
- Figura 6:** Esquema representativo da série de compostos formados na primeira etapa da glicólise, na qual uma molécula de glicose gera duas moléculas de piruvato e duas moléculas de ATP ao final das reações que formam em sequência: glicose-6-fosfato, frutose 6-fosfato, frutose-1,6-difosfato, gliceraldeído 3-fosfato, dihidroxiacetona fosfato, 1,3-difosfoglicerato, 3-fosfoglicerato, 2-fosfoglicerato e fosfoenolpiruvato..... 27
- Figura 7:** Representação do ciclo de Krebs com as reações em sequência formando citrato a partir de oxalacetato, acetil CoA e água e em sequência isocitrato, α -cetoglutarato, succinato, fumarato, malato e novamente oxalacetato, mantendo-se o ciclo. As setas e substâncias em azul indicam substratos utilizados na formação do novo composto. As setas e substâncias em verde indicam produtos finais das reações..... 28
- Figura 8:** Representação gráfica de uma molécula de glicogênio com a presença da glicogenina como a proteína integrante do núcleo molecular associada a uma série de cadeias ramificadas de UDP-glicose. Fonte: Katch e colaboradores (2007)..... 30
- Figura 9:** Esquema do delineamento do estudo, com as setas indicando os momentos de início e término da infusão contínua de detomidina, na qual PV corresponde a parâmetros vitais, SV a sangue venoso, SA a sangue arterial, BM a biópsia muscular, UR a coleta de urina, T0 ao momento antes do início da infusão, T20 a 20 minutos após, T40 a 40 minutos após, T60 a 60 minutos após e T120 a 120 minutos após..... 37
- Figura 10:** Reações do sistema enzimático para determinação de glicose em amostra biológica, na qual a glicose presente na amostra é oxidada pela glicose oxidase (GOD) até formação do ácido glucônico e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O peróxido formado reage com o fenol e a 4-aminoantipirina formando um cromóforo (antipirilquinonimina) proporcional à concentração de glicose..... 39
- Figura 11:** Reações do sistema enzimático para determinação do lactato em amostra biológica, na qual o lactato presente na amostra é oxidado pela lactato oxidase até a formação do piruvato e do peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O peróxido formado reage com o N-etil-N-(2-hidroxi-3-sulfo-propil)-3-metilnilina e a 4-aminoantipirina formando um cromóforo (quinoneimina) proporcional à concentração de lactato..... 40

Figura 12: Indicação (seta vermelha) do local de realização da biópsia sobre o músculo glúteo médio no equino. Adaptado de Popesko, 1998.....	41
Figura 13: Tabela de comparação de cores das fitas reagentes de urinálise para determinação das concentrações de cada substrato ou célula na amostras de urina...	43
Figura 14: Gráfico com os valores das médias de T0, T20, T40, T60 e T120 das frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR) durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. * Indica diferença significativa ($p<0,05$) em relação a T0.....	46
Figura 15: Gráfico com os valores das médias das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) em T0, T20, T40, T60 e T120 durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação.....	46
Figura 16: Gráfico com os valores das médias de T0, T20, T40, T60 e T120 da concentração de glicose plasmática durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. * Indica diferença significativa ($p<0,05$) em relação a T0.....	48
Figura 17: Gráfico com os valores das médias de T0, T20, T40, T60 e T120 da concentração de lactato plasmático durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. * Indica diferença significativa ($p<0,05$) em relação a T0.....	49
Figura 18: Gráfico com os valores das médias de T0, T20, T40, T60 e T120 do hematócrito durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. Símbolos iguais indicam diferença significativa ($p<0,05$) entre as médias.....	49
Figura 19: Gráfico com os valores das médias dos conteúdos de macroglicogênio e proglicogênio em T0 e T60 verificados no presente estudo. * Indica diferença significativa ($p<0,05$) em relação a T0.....	51

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Valores expressos em tempo e concentração do primeiro momento de detecção (PD), último momento de detecção (UD), meia vida de eliminação ($t_{1/2}$), concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) e tempo em que se obteve a concentração plasmática máxima ($T_{máx}$) detomidina e de seus dois metabólitos (OD-detomidina e COOH-detomidina) após administração de $30 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de detomidina pelas vias intramuscular (IM) e intravenosa (IV) em equinos. * corresponde a valores não informados no trabalho. Adaptado de Grimsrud et al. (2009)..... 20
- Tabela 2:** Relação de trabalhos realizados em equinos (E) e pôneis (P) com infusão contínua de diferentes agonistas α_2 adrenérgicos durante protocolos de sedação, anestesia inalatória (AI) com isoflurano (iso) ou halotano (hal) e anestesia intravenosa total (TIVA) publicados entre os anos de 1995 e 2011..... 21
- Tabela 3:** Médias e desvio padrão das frequências cardíaca e respiratória, pressões arteriais sistólica, diastólica e média, tempo de preenchimento capilar e temperatura retal nos cinco tempos estudados durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. Os dados foram submetidos à ANOVA ($p < 0,05$) e teste de Tukey. * indica diferença estatística significativa em relação ao tempo zero (T0). ^a Muir III & Hubbell, 2009. ^b Wingfield & Rafee, 2002..... 45
- Tabela 4:** Médias e desvio padrão das pressões parciais de oxigênio e gás carbônico, saturação de oxigênio, pH e bicarbonato em dois tempos estudados durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. Os dados foram submetidos ao teste t de *Student* ($p < 0,05$). * indica diferença estatística significativa. ^aKaneko et al., 2008. ^bMuir III & Hubbell, 2009..... 47
- Tabela 5:** Médias e desvio padrão das concentrações de glicose, lactato, insulina, proteína plasmática total, hematócrito, hemoglobina, sódio, potássio e cálcio ionizado nos cinco tempos estudados durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. Os dados foram submetidos à teste t de *Student* ou ANOVA e teste de Tukey ($p < 0,05$). * e \blacklozenge indicam diferença estatística significativa entre as médias. ^aKaneko et al., 2008. ^bMuir III & Hubbell, 2009. ^cFrank, 2009. ^dToribio, 2004..... 48
- Tabela 6:** Médias e desvio padrão das porções de proglicogênio e macroglicogênio (soma corresponde ao glicogênio total) nas amostras musculares, bem como os valores de lactato muscular. Os dados foram submetidos ao teste t de *Student* ($p < 0,05$). * indica diferença estatística significativa em relação ao tempo zero (T0)..... 50
- Tabela 7:** Valores de X_R^2 calculados de acordo com o Teste de Friedman ($p < 0,05$) para as análises de densidade, pH, leucócitos, sangue/hemoglobina, nitritos, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio, proteína e glicose na urina dos equinos estudados em T0, T60 e T120, na qual $X_R^2 \geq 7$ indicam diferença estatística significativa, enquanto $X_R^2 < 7$ indicam igualdade..... 51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

‰: por cento

Abs: absorvância da amostra

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico

AI: anestesia inalatória

AMPc: monofosfato de adenosina cíclico

ATP: trifosfato de adenosina

BM: coleta de amostra de biópsia muscular

bpm: batimentos por minuto

C: fator de calibração

Ca²⁺: íon cálcio

cm: centímetros

cm³: centímetros cúbicos

E: equinos

EDTA: ácido etilenodiamino tetra-acético

FC: frequência cardíaca

FR: frequência respiratória

g/dL: gramas por decilitro

g/kg MS: gramas por quilogramas de matéria seca

G: gauge

GH: hormônio do crescimento

GOD: glicose oxidase

h: hora

H₂O: água

H₂O₂: peróxido de hidrogênio

hal: halotano

Hb: hemoglobina

HCO₃⁻: íon bicarbonato

iCa: cálcio ionizado

IM: intramuscular

iso: isoflurano

IV: intravenoso

K⁺: íon potássio

kDa: quilodaltons
kg: quilograma
LDH: lactato desidrogenase
log: logaritmo
M: molar
MCT: transportadores de monocarboxilato
mg/dL: miligramas por decilitro
MG: macroglicogênio
mg: miligrama
mL: mililitro
mmHg: milímetros de mercúrio
mmol/L: milimols por litro
mpm: movimentos por minuto
Na⁺: íon sódio
NAD⁺: nicotinamida adenina dinucleotídio oxidada
NADH: nicotinamida adenina dinucleotídio reduzida
ng.mL⁻¹: nanogramas por mililitro
nm: nanômetros
O₂: gás oxigênio
°C: graus Celcius
p: peso de tecido
P: pôneis
PaCO₂: pressão parcial arterial de gás carbônico
PAD: pressão arterial diastólica
PAM: pressão arterial média
PaO₂: pressão parcial arterial de oxigênio
PAS: pressão arterial sistólica
PG: proglicogênio
pH: potencial hidrogeniônico
POD: peroxidase
PV: coleta de valores dos parâmetros vitais
rpm: rotações por minuto
SA: coleta de amostra de sangue arterial
sev: sevoflurano

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

SO₂: saturação de oxigênio

SV: coleta de amostra de sangue venoso

T0: tempo de coleta de dados antes do início do tratamento

T120: tempo de coleta de dados 120 minutos após início do tratamento

T20: tempo de coleta de dados 20 minutos após início do tratamento

T40: tempo de coleta de dados 40 minutos após início do tratamento

T60: tempo de coleta de dados 60 minutos após início do tratamento

TIVA: anestesia intravenosa total

TPC: tempo de preenchimento capilar

TR: temperatura retal

UI/mL: unidades internacionais por mililitro

UR: coleta de urina

v: volume de amostra utilizado para determinação

V: volume de solução na cubeta do espectrofotômetro

VA: volume final da solução A

VB: volume final da solução B

$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$: microgramas por quilograma por hora

μL : microlitros

$\mu\text{UI/mL}$: microunidades internacionais por mililitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1	Agonistas α_2 adrenérgicos.....	15
2.1.1	Detomidina.....	18
2.2	Metabolismo energético.....	22
2.1.1	Hormônios do metabolismo energético.....	22
2.1.2	Glicose e glicogênio.....	26
2.1.3	Lactato.....	31
3	OBJETIVOS.....	35
3.1	Objetivos gerais.....	35
3.2	Objetivos específicos.....	35
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
4.1	Local de realização.....	36
4.2	Animais.....	36
4.3	Delineamento experimental.....	36
4.4	Preparo dos animais.....	36
4.5	Parâmetros avaliados.....	38
4.5.1	Parâmetros vitais.....	38
4.5.2	Hemogasometria.....	38
4.5.3	Avaliações sanguíneas.....	39
4.5.4	Glicogênio e lactato musculares.....	40
4.5.5	Urinálise.....	42
4.6	Análise estatística.....	44
5	RESULTADOS.....	45
5.1	Parâmetros vitais.....	45
5.2	Hemogasometria.....	47
5.3	Avaliações sanguíneas.....	47
5.4	Glicogênio e lactato musculares.....	50
5.5	Urinálise.....	51
6	DISCUSSÃO.....	52
7	CONCLUSÃO.....	60
	REFERÊNCIAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

O emprego de agonistas α_2 adrenérgicos em protocolos de sedação, analgesia e anestesia é amplamente difundido na Medicina Veterinária. Em equinos, essas drogas são usualmente utilizadas para realização de cirurgias em estação, como medicação pré-anestésica, como analgésicos administrados em infusão contínua no trans e pós-operatório, ou ainda em enfermidades que cursam com quadros de dor de moderada a intensa (VALVERDE, 2010).

Os principais fármacos pertencentes à classe dos agonistas α_2 adrenérgicos são a clonidina, romifidina, xilazina, detomidina, medetomidina e, mais recentemente, a dexmedetomidina. (BAGATINI et al., 2002; VITAL & ACCO, 2006). A detomidina, o simpatomimético objeto de estudo do presente trabalho, caracteriza-se por possuir uma maior seletividade pelos adrenoceptores em comparação à xilazina, o que lhe confere maior potência e duração de efeito (VIRTANEN & MACDONALD, 1985; DAUNT & STEFFEY, 2002).

A ativação dos receptores α_2 distribuídos no Sistema Nervoso Central (SNC), Sistema Nervoso Periférico (SNP) e órgãos efetores provoca uma série de alterações fisiológicas. Nos receptores pré-sinápticos, os agonistas α_2 adrenérgicos provocam inibição da liberação de noradrenalina, causando bradicardia, bloqueio atrioventricular, diminuição do débito cardíaco e diminuição da resistência vascular sistêmica, enquanto que a ativação dos neurônios pós-sinápticos promove aumento da resistência vascular sistêmica. Além disso, outros efeitos, como modulação da dor e da cognição, controle da liberação de adrenalina pelas glândulas adrenais, diminuição da secreção de insulina, diminuição da motilidade gastrointestinal, relaxamento da musculatura esquelética, contração da musculatura genital durante a ejaculação, ação anti-hipertensiva, inibição da lipólise, ativação da agregação plaquetária, diminuição da secreção de ACTH e ADH, diminuição da secreção salivar e da produção de humor aquoso, diminuição da pressão intra-ocular, hipnose e sedação, são relatados na literatura, inclusive com citações destes efeitos observados em equinos durante o uso de detomidina (WRIGHT & SIMPSON, 1981; ALEXANDER & IRVINE, 2000; MCDONNELL & LOVE, 1991; MUIR III & HUBBELL, 2009; SAITO et al., 1992; TORIS et al., 1995; KHAN et al., 1999; VALVERDE, 2010).

Uma das implicações da inibição da secreção de insulina pelas células β das ilhotas de Langerhans é a hiperglicemia. As consequências da diminuição do aporte de glicose aos tecidos muscular e adiposo e do aumento da concentração deste substrato no plasma, bem como seus reflexos no equilíbrio metabólico dos equinos não estão completamente elucidados. A interferência dos agonistas α_2 adrenérgicos utilizados como antálgicos e sedativos na liberação de adrenalina, noradrenalina, acetilcolina, ADH e ACTH no

prognóstico dos pacientes cirúrgicos, bem como no futuro atléticos dos equinos, necessita de maior investigação.

Neste contexto, seis equinos adultos hígidos foram mantidos em estação durante uma infusão contínua de detomidina, um agonista α_2 mais seletivo que a xilazina, para avaliar os efeitos deste protocolo sobre diversos parâmetros do metabolismo energético, como a glicemia, níveis de insulina sérica, lactato plasmático, níveis de glicogênio e lactato muscular, e sobre fatores hemogasométricos e hemodinâmicos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os principais efeitos dos agonistas α_2 adrenérgicos sobre o organismo são revisados a seguir, com especial ênfase no metabolismo energético, com o intuito de embasar a discussão a respeito da influência da detomidina nos resultados do presente estudo.

2.1 Agonistas α_2 adrenérgicos

Agonistas α_2 adrenérgicos são fármacos classificados como simpatomiméticos, que são drogas capazes de evocar respostas fisiológicas similares àquelas provocadas pelas catecolaminas endógenas no Sistema Nervoso Simpático. Os simpatomiméticos podem ainda ser classificados em drogas de ação direta - agentes que atuam diretamente nos receptores adrenérgicos, como a dopamina, a fenilefrina e a xilazina - ou indireta - agentes que atuam na liberação ou recaptação de noradrenalina, como a anfetamina e a efedrina. Dentre as drogas de ação direta, estas podem ser divididas em catecolaminérgicas, drogas que possuem um grupamento catecol na sua estrutura química, ou não-catecolaminérgicas. Todas as drogas simpatomiméticas são derivadas da β -feniletilamina (**Figura 1**), um alcalóide derivado do aminoácido fenilalanina. Quando existe a presença de um grupamento hidroxila nos carbonos 3 e 4 do seu anel aromático da β -feniletilamina, o composto é chamado de catecol. As drogas catecolaminérgicas mais conhecidas e utilizadas na medicina são a adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina e isoproterenol. As drogas não-catecolaminérgicas, como a fenilefrina, clenbuterol, xilazina e a detomidina, incluem a estrutura da β -feniletilamina, mas não apresentam os grupos hidroxil nos carbonos 3 e 4 (VITAL & ACCO, 2006; STOELTING & HILLIER, 2007).

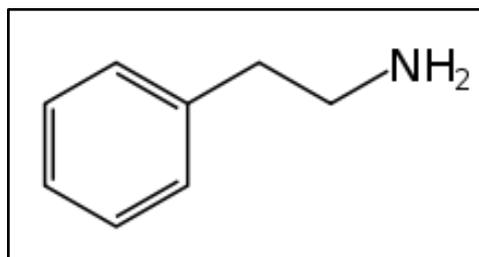


Figura 1: Estrutura química da molécula de β -feniletilamina.

Dentre os simpatomiméticos de ação direta não-catecolaminérgicos, os fármacos podem ser classificados ainda de acordo com o tipo de receptores que estimulam. Os receptores adrenérgicos estão presentes na membrana citoplasmática das células inervadas pelos neurônios simpáticos e nestes próprios. Existem dois tipos básicos de receptores: os alfa (α) e os beta (β), cujos subtipos identificados até o momento são α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 ,

β_3 e β_4 . Os receptores α_2 apresentam formas de ligação semelhante, embora possam apresentar funções distintas. Os receptores α_{2A} predominam na porção pré-sináptica dos neurônios simpáticos centrais; α_{2C} , na porção pré-sináptica dos neurônios simpáticos periféricos; e α_{2B} , nas membranas pós-sinápticas. O controle da pressão arterial e do nível de sedação já foi relacionado com os diferentes subtipos de receptores em modelos experimentais. Até o presente momento, não foram desenvolvidos fármacos seletivos para cada um dos subtipos de receptores α_2 . Futuras investigações nesta direção podem conduzir a novas ferramentas terapêuticas relevantes na Medicina (PHILIPP et al., 2002; VITAL & ACCO, 2006; STOELTING & HILLIER, 2007).

A principal catecolamina endógena agonista dos receptores α_2 é a noradrenalina. A noradrenalina é sintetizada a partir do aminoácido L-tirosina que, ao penetrar o citosol das células nervosas, é biotransformado em DOPA através da ação da enzima tirosina hidroxilase. A DOPA é então transformada em dopamina e esta em noradrenalina. A noradrenalina é exportada em vesículas do corpo celular até os terminais axonais, onde será liberada na fenda sináptica para concluir sua ação fisiológica. Após liberada na fenda, a noradrenalina pode ligar-se aos receptores alfa ou ser recaptada ao citoplasma, onde é degradada pela monoamino oxidase (MAO) ou pela catecol o-metiltransferase (COMT). As catecolaminas sintéticas mimetizam o efeito da NA ao ligarem-se aos receptores com maior intensidade que a própria NA (RANG et al., 1995)

A ativação dos receptores α_2 causa uma inibição da neurotransmissão pela ativação dos canais de potássio em nível pós-sinápticos e inibição dos canais de cálcio em nível pré-sináptico. Sua ação é mediada por um sistema acoplado à proteína G_i que inibe a adenilato ciclase, diminuindo o AMP cíclico (AMPC) intracelular (**Figura 2**). O AMPC ativa uma cascata de fosforilações através da sua catálise com diferentes proteínas quinases. Em cada célula efetora, determinadas proteínas são fosforiladas até promoverem sua ação. No coração, por exemplo, a fosforilação da troponina provocada pela ativação dos receptores adrenérgicos β_1 gera os efeitos cronotópicos e ionotrópicos conhecidos dos fármacos agonistas β , como a dopamina. Também, a ativação da proteína G_i é capaz de regular canais iônicos de acordo com o receptor ligado. Na célula pós-sináptica, o fechamento dos canais de potássio diminui o limiar excitatório e pode provocar, por exemplo, na musculatura lisa vascular, vasoconstrição. No neurônio simpático pré-sináptico, por sua vez, ocorre inibição dos canais de cálcio e abertura dos canais de potássio, aumentando o limiar excitatório e diminuindo a exocitose das vesículas de NA (DOZE et al., 1990; PERTOVAARA, 1993; VITAL, 2006; VALVERDE, 2010).

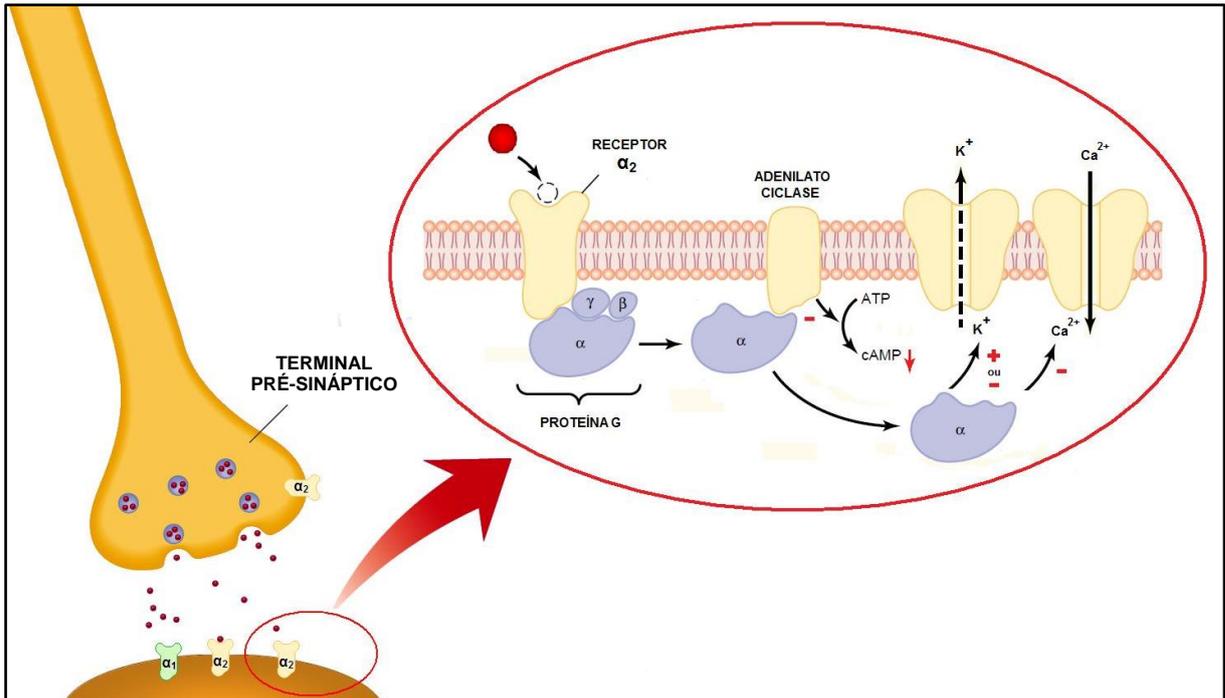


Figura 2: A ativação do adrenoceptor α_2 provoca uma alteração da conformação da proteína G_i que libera sua porção α . A porção α da proteína G_i inibe a adenilato ciclase, diminuindo a concentração de AMPc. Outra forma de ativação é através da abertura ou fechamento de canais de K^+ ou inibição dos canais de Ca^{2+} .

As drogas agonistas dos adrenoceptores α_2 com uso em Medicina Veterinária que se destacam incluem a clonidina, romifidina, xilazina, medetomidina, detomidina e dexmedetomidina (**Figura 3**). Estes fármacos diferem entre si, dentre outros fatores, pela sua seletividade pelos receptores α_2 . A xilazina possui seletividade de 160:1 em relação aos receptores α_1 , a clonidina de 220:1; a detomidina de 260:1, a romifidina de 340:1 e medetomidina e dexmedetomidina de 1.620:1 ambas (MOENS et al., 2003; VALVERDE, 2010). Os fármacos mais seletivos tendem a manter a sedação e a ataxia por períodos mais prolongados com doses equipotentes menores, enquanto que as observações a respeito da intensidade da analgesia e efeitos adversos não seguem a ordem de seletividade (ENGLAND & CLARKE, 1996).

O amplo uso dos agonistas α_2 adrenérgicos na espécie equina é justificado pelos seus efeitos. O relaxamento muscular e a sedação promovidos explicam seu extenso emprego como medicação pré-anestésica. A resposta analgésica destas drogas, testada com diferentes modelos de dor, tais como estímulos térmico e elétrico e dilatação intestinal, mostrou-se satisfatória, podendo-se inclusive utilizar as vias epidural e subaracnóide para administração dos fármacos. Durante anestésias, a utilização dos agonistas α_2 também é capaz de diminuir o requerimento de agente anestésico vaporizado, diminuindo a CAM (concentração alveolar mínima), além de serem agentes capazes de auxiliar na manutenção da pressão arterial no

transoperatório (DAUNT & STEFFEY, 2002; STEFFEY & PASCOE, 2002; GOODRICH & LUDDERS, 2004; CHRISTOVÃO et al., 2006; ELFENBEIN et al., 2009; ROHRBACH et al., 2009).

Por outro lado, diversos efeitos deletérios decorrentes do uso dos agonistas α_2 já foram observados na espécie equina. Observam-se em cavalos e pôneis bloqueio atrioventricular, diminuição do débito cardíaco, bradicardia, hipertensão inicial seguida de hipotensão, bradipnéia, diminuição da pressão parcial arterial de oxigênio e aumento da pressão parcial arterial de gás carbônico, ataxia, hipotermia, retardamento do esvaziamento gástrico, hipoinsulinemia, hiperglicemia, entre outros efeitos (CARROLL et al., 1997; FANTONI et al., 1999; YAMASHITA et al., 2000; SUTTON et al., 2002; FIGUEIREDO et al., 2005; BUHL et al., 2007; NYMAN et al., 2009).

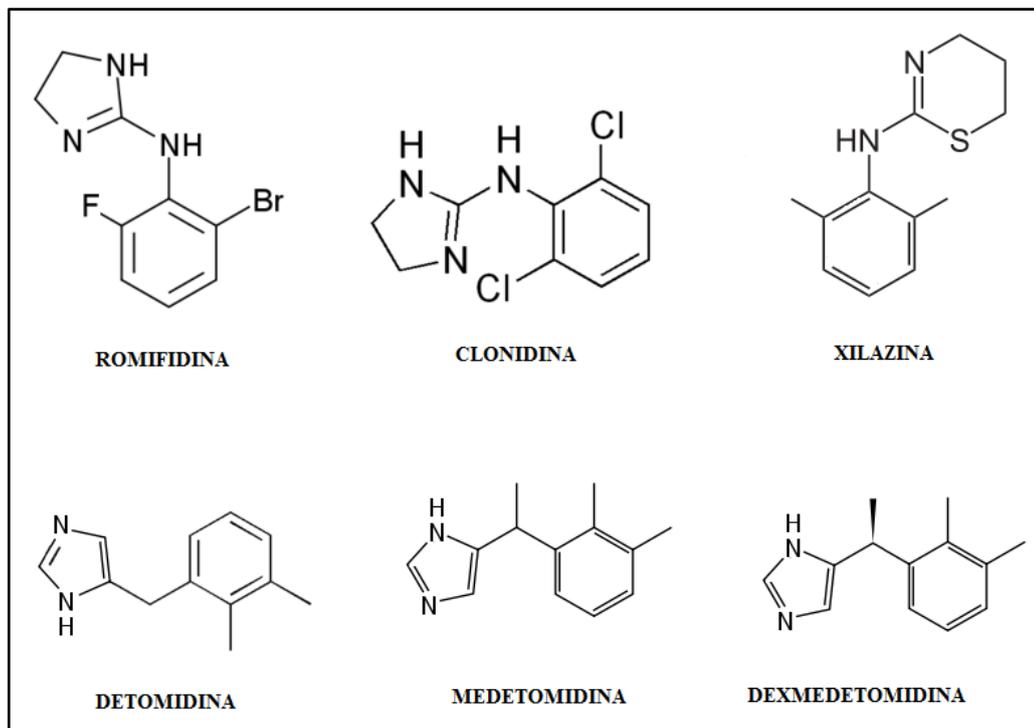


Figura 3: Estrutura química dos principais agonistas alfa 2 adrenérgicos com uso descrito em Medicina Veterinária (romifidina, clonidina, xilazina, detomidina, medetomidina e dexmedetomidina). Fonte: PubChem.

2.1.1 Detomidina

A detomidina é um derivado imidazólico alcalóide disponível comercialmente na forma do sal cloridrato de detomidina. Possui características lipofílicas que lhe confere rápida absorção, ampla distribuição e alta afinidade pelos tecidos do SNC. Os primeiros estudos farmacológicos em equinos foram realizados na década de 80 utilizando altas doses de detomidina (50 e 80 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) pelas vias intravenosa (IV) e intramuscular (IM). Os principais

metabólitos da detomidina (**Figura 4**) são a 3-hidroxi-detomidina (OH-detomidina) e a detomidina ácido 3-carboxílico (COOH-detomidina) (SALONEN et al., 1989; GRIMSRUD et al., 2009)

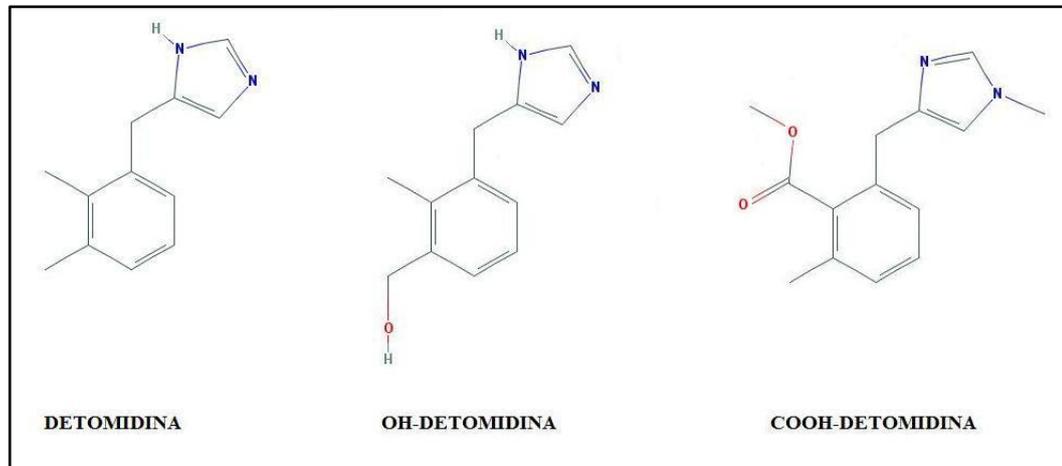


Figura 4: Detomidina e seus dois principais metabólitos. Fonte: PubChem.

A via mais comum de administração da detomidina é a intravenosa. No entanto, Kaukinen e colaboradores (2009) compararam os efeitos da administração intravenosa, intramuscular e oral (Dormosedan Gel, Pfizer Animal Health, USA) em equinos sobre diversos parâmetros com doses equivalentes de $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$. Observaram que a via oral resulta em absorção mais lenta, com menores efeitos cardiovasculares, menos ataxia e com mesmo nível de sedação em comparação com as vias IV e IM. A biodisponibilidade observada foi de 22% para a via oral e de 38,2% para a via intramuscular. As concentrações plasmáticas máximas encontradas foram de $4,16 \text{ ng.mL}^{-1}$ da via oral contra $11,16 \text{ ng.mL}^{-1}$ da via IM e $103,24 \text{ ng.mL}^{-1}$ da via IV. A meia-vida de eliminação observada foi de 0,86, 1,08 e 1,27 h para as vias IV, IM e oral respectivamente, o que corresponde a 52, 65 e 76 minutos. Em outro estudo, Ramsay e colaboradores (2002) utilizaram detomidina injetável em duas formulações orais com melaço ou mingau de maçã misturado com goma arábica em comparação com a detomidina injetável pura administrada por via oral na dose de $60 \mu\text{g.kg}^{-1}$. Os resultados indicaram que o pico plasmático de detomidina ocorreu 75 minutos após a sedação com uma concentração de $29,1 \pm 12,5 \text{ ng.mL}^{-1}$. Ambos os estudos apontam para o emprego da detomidina por via oral como uma alternativa para uso em equinos.

Grimsrud e colaboradores (2009) estudaram a farmacocinética da detomidina em equinos quando administrada pelas vias IM e IV na dose de $30 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e de seus dois principais metabólitos (**Tabela 1**). As análises foram determinadas por cromatografia líquida e espectrometria de massa. Os autores observaram diferenças em comparação com outros

autores que utilizaram doses distintas e metodologias menos sensíveis, como o radioimunoensaio (RIA). A biodisponibilidade da detomidina pela via IM neste estudo foi de 54%, maior que a encontrada por Kaukinen et al. (2009), que foi de 38% pela mesma via. A utilização de uma dose de $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$ resultou em uma meia vida de eliminação de 70 minutos após administração por via venosa, de acordo com o estudo de Salonen e colaboradores (1989), e de 107 minutos após administração intramuscular da mesma dose.

Tabela 1: Valores expressos em tempo e concentração do primeiro momento de detecção (PD), último momento de detecção (UD), meia vida de eliminação ($t_{1/2}$), concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) e tempo em que se obteve a concentração plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) detomidina e de seus dois metabólitos (OD-detomidina e COOH-detomidina) após administração de $30 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de detomidina pelas vias intramuscular (IM) e intravenosa (IV) em equinos. * corresponde a valores não informados no trabalho. Adaptado de Grimsrud et al. (2009).

	IV			IM		
	Detomidina	OH-detomidina	COOH-detomidina	Detomidina	OH-detomidina	COOH-detomidina
PD	0,5-1 min	2-30 min	15-30 min	1,5-45 min	30 min	60-150 min
UD	3-4 h	45-90 min	8-12 h	5-6 h	6 min	8-12 h
$t_{1/2}$	26 min	145 min	204 min	53 min	*	213 min
$C_{\text{máx}}$	74 ng.mL^{-1}	$0,4 \text{ ng.mL}^{-1}$	1 ng.mL^{-1}	7 ng.mL^{-1}	*	$0,7 \text{ ng.mL}^{-1}$
$T_{\text{máx}}$	2 min	27 min	169 min	77 min	*	375 min

Além da utilização em bolus pelas vias IV, IM e oral, é possível utilizar a detomidina em infusão contínua. Por sua ampla e rápida distribuição, a infusão contínua oferece uma forma de manutenção das concentrações plasmáticas e adequada sedação, como observado por Dunlop e colaboradores (1991). Estes autores realizaram uma infusão baseados em um equilíbrio estável da concentração de detomidina na circulação (do inglês, *steady state infusion*), utilizando uma bomba de infusão programada por um computador para manter dois grupos experimentais com 19 e 43 ng.mL^{-1} de concentração plasmática de detomidina por um período de 45 minutos e compararam com bolus de 10 e $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ respectivamente. Não houve diferenças estatísticas significativas entre $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e 19 ng.mL^{-1} e entre $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e 43 ng.mL^{-1} , no entanto, observou-se que os efeitos na diminuição do débito cardíaco e aumento da resistência vascular periférica são dose-dependentes. A infusão de outros agonistas α_2 adrenérgicos, bem como de detomidina, oferece vantagens e desvantagens semelhantes, como elucidado por outros autores (**Tabela 2**), seja durante protocolos de sedação, anestesia intravenosa total ou anestesia inalatória.

Tabela 2: Relação de trabalhos realizados em equinos (E) e pôneis (P) com infusão contínua de diferentes agonistas α_2 adrenérgicos durante protocolos de sedação, anestesia inalatória (AI) com isoflurano (iso) ou halotano (hal) e anestesia intravenosa total (TIVA) publicados entre os anos de 1995 e 2011.

Autores	Ano	Agonista alfa 2	Dose ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$)	Técnica	Equinos ou Pôneis
Wagner et al.	1992	Detomidina	10,8	AI hal	E
Taylor e Luna	1995	Detomidina	32 (60 min)	TIVA	P
		(ketamina+guaifenesina)	26 (30 min)		
			20 (30 min)		
Taylor et al.	1998	Detomidina	32 (60 min)	TIVA	P
		(ketamina+guaifenesina)	24 (30 min)		
Bettschart-Wolfensberger et al.	1999	Medetomidina	3,5	Sedação	P
Wilson et al.	2002	Detomidina	3,6 (15 min), seguida de redução de 50% a cada 15 min	Sedação	E
Van Dijk et al.	2003	Detomidina	9,6 6	Sedação	P/E
Cruz et al.	2004	Detomidina	8,54	Sedação	E
Ringer et al.	2007	Medetomidina	3,5	AI iso	E
Dória et al.	2009	Xilazina/medetomidina	350/3,5	AI iso	E
Kalchofner et al.	2009	Medetomidina	3,5	AI iso	E
Kruger e Stegmann	2009	Medetomidina (lidocaína+ketamina)	1	AI hal	E
Devisscher et al.	2010	Romifidina	40	AI iso	E
Marcilla et al.	2010	Dexmedetomidina	1 e 1,75	AI iso	P
Schauvliege et al.	2011	Detomidina	5	AI iso	E

A detomidina é, portanto, uma droga versátil por suas diversas aplicações, destacando-se a sua excelente analgesia, efeitos sedativo e hipnótico consistentes e de maior durabilidade em relação à xilazina, tornando-se uma droga segura para realização de diversos procedimentos cirúrgicos, diagnósticos e terapêuticos na espécie equina. Embora seus efeitos no SNC e SNP, sistemas respiratório, circulatório, renal e hepático sejam conhecidos, sua influência no metabolismo energético é pouco estudada. As consequências da hipoinsulinemia e hiperglicemia resultantes da ação dos agonistas α_2 adrenérgicos devem ser melhor discutidas.

2.2 Metabolismo energético

O organismo animal é capaz de utilizar como fontes de energia os lipídeos, proteínas e carboidratos ingeridos na dieta para manter a produção de ATP e a sua atividade celular. Diversos hormônios e enzimas endógenas são necessários para tal atividade, com especial destaque à insulina. Diversas drogas, como os agonistas α_2 adrenérgicos são capazes de interferir no equilíbrio de reações que mantêm a homeostase. Mesmo que esta interferência possa ocorrer no curto período em que geralmente as drogas são administradas, as consequências de tal interferência devem ser observadas, especialmente no curso de enfermidades e em indivíduos que exercem atividade atlética.

2.2.1 Hormônios do metabolismo energético

A insulina é um hormônio polipeptídeo responsável pelo controle do metabolismo intermediário. Sintetizada pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas endócrino, a produção de insulina é estimulada diretamente pela concentração plasmática de glicose, aminoácidos (especialmente a leucina e a arginina) e ácidos graxos provenientes da alimentação. Além disso, a insulina sofre controle parácrino negativo da amilina, proveniente das próprias células β , e da somatostatina, proveniente das células α . O controle parácrino positivo é exercido pelo glucagon, proveniente também das células α , e de outros hormônios gastrointestinais liberados durante o período prandial, como a gastrina, secretina, colecistoquinina e polipeptídeo inibidor gástrico. Estes hormônios gastrointestinais são fundamentais para a resposta à liberação de insulina, visto que a administração de glicose por via oral resulta em maior concentração de insulina plasmática em comparação com administração de glicose intravenosa. O hormônio do crescimento (GH), o cortisol e o estímulo parassimpático são capazes de estimular a liberação de insulina da mesma forma. Algumas drogas, como as sulfoniluréias, a adrenalina (endógena e exógena) e os agonistas α_2 adrenérgicos são capazes de interferir na liberação de insulina, sendo a sulfoniluréia uma droga estimuladora e as últimas duas drogas inibidoras. A adrenalina é capaz de inibir a secreção de insulina via receptores α_2 e promover a glicogenólise muscular e hepática via receptores β_2 , ativando a adenilato ciclase convertendo a glicogênio fosforilase da forma inativa para a ativa, preparando o organismo para uma situação de luta ou fuga, aumentando o aporte de glicose para os demais tecidos e ampla utilização do glicogênio pela musculatura. A deficiência de insulina em longo prazo resulta em uma menor utilização de carboidratos, proteínas e gorduras provenientes da dieta e leva o organismo a um estado catabólico que

culmina com uma intensa espoliação das reservas de proteínas, lipídeos e glicogênio com o intuito de manter a atividade celular (RANG et al., 1995; GUYTON & HALL, 2000).

Canais de potássio dependentes de ATP determinam o estado de repouso do potencial de membrana das células β do pâncreas. O metabolismo da glicose aumenta os níveis intracelulares de ATP, que bloqueiam estes canais de potássio e causam a despolarização da membrana. Esta despolarização abre os canais de cálcio dependentes de voltagem que cursam com a exocitose das vesículas de insulina armazenada nas células β . A resposta das células β aos estímulos liberadores de insulina ocorre em duas fases: um pico, liberado a partir das reservas vesiculares, e uma segunda fase produzida por nova síntese celular do hormônio. A liberação da insulina na circulação sanguínea ocorre também em pulsos constantes (a cada 15 a 30 minutos no homem), o que faz com que haja um nível basal constante deste hormônio no organismo animal. Sua meia-vida plasmática é de 6 minutos. A concentração de insulina na circulação portal é três vezes maior que no restante da circulação. Esta diferença pode subir para dez vezes no período pós-prandial. No homem, a concentração basal de insulina em jejum varia entre 2,5 e 14,8 $\mu\text{UI/mL}$. No equino, considera-se que o valor normal de insulina é abaixo de 30 $\mu\text{UI/mL}$ coletada pela manhã após noite com alimentação livre de feno (RANG et al., 1995; GUYTON & HALL, 2000; FRANK, 2006; CALDAS et al., 2009).

No metabolismo dos carboidratos, a insulina promove inativação de diversas fosforilases no fígado (**Figura 5**). Simultaneamente, o aumento do aporte de glicose no meio intracelular provoca aumento da atividade das glicoquinasas, enzimas que fosforilam a glicose. A glicose fosforilada é incapaz de deixar o meio intracelular, ficando desta forma retida no interior da célula. Este aumento da concentração de glicose no interior do hepatócito faz com que a glicólise e a glicogênese sejam as rotas metabólicas preferenciais em despeito à gliconeogênese e à glicogenólise. Na ausência de insulina, todos estes efeitos são inversos. Na musculatura, a permeabilidade da membrana à molécula de glicose é dependente da insulina, via receptores GLUT-4. Com a captação de glicose, a célula muscular a utiliza preferencialmente para a glicogênese. Estudos indicam que durante o exercício, o músculo é capaz de tornar-se permeável à glicose mesmo na ausência da insulina. Sem insulina, a musculatura utiliza seus estoque de glicogênio e os ácidos graxos como fonte básica de acetil CoA para produção de ATP (GUYTON & HALL, 2000).

Os efeitos da insulina no metabolismo dos lipídeos envolvem diferentes mecanismos. No fígado, o acúmulo de glicose fosforilada intracelular e dos íons citrato e isocitrato provenientes do ciclo de Krebs ativam a acetil-CoA-carboxilase, que forma o malonil-CoA, o primeiro estágio da síntese de ácidos graxos. Estes ácidos graxos serão utilizados pra síntese

de triglicerídeos que são posteriormente empacotados em lipoproteínas de baixo peso molecular para posterior exportação ao tecido adiposo para formação de reservas. A insulina ativa uma lipase na parede dos capilares deste tecido que quebra os triglicerídeos captados da circulação sanguínea em ácidos graxos, para que estes possam permear através das membranas. No interior do adipócito, estes ácidos graxos são novamente convertidos em triglicérides para armazenagem nas vesículas de gordura. Algumas lipases intracelulares são inibidas pela insulina para evitar a liberação de ácidos graxos na corrente sanguínea. Os receptores GLUT-4 dependentes de insulina na membrana plasmática dos adipócitos são estimulados no período pós-prandial para entrada de glicose no meio intracelular. Os adipócitos utilizam a glicose para formar α glicerol fosfatase para constituição posterior dos triglicerídeos. Desta forma, sem insulina, existe um aumento dos ácidos graxos na circulação sanguínea que não conseguem ser captados pelos adipócitos e não podem ser transformados em triglicerídeos para formação de reservas. Com excesso de ácidos graxos e pouca glicose, o mecanismo de transporte da carnitina é ativado excessivamente, o que aumenta a concentração de corpos cetônicos, especialmente o ácido acetoacético, por beta oxidação dos ácidos graxos no interior das mitocôndrias. O ácido acetoacético é transformado em acetil CoA, que adentra o ciclo de Krebs de forma convencional. No entanto, sem insulina, a utilização de ácido acetoacético é diminuída e o acúmulo deste na circulação leva a quadros de cetoacidose (GUYTON & HALL, 2000).

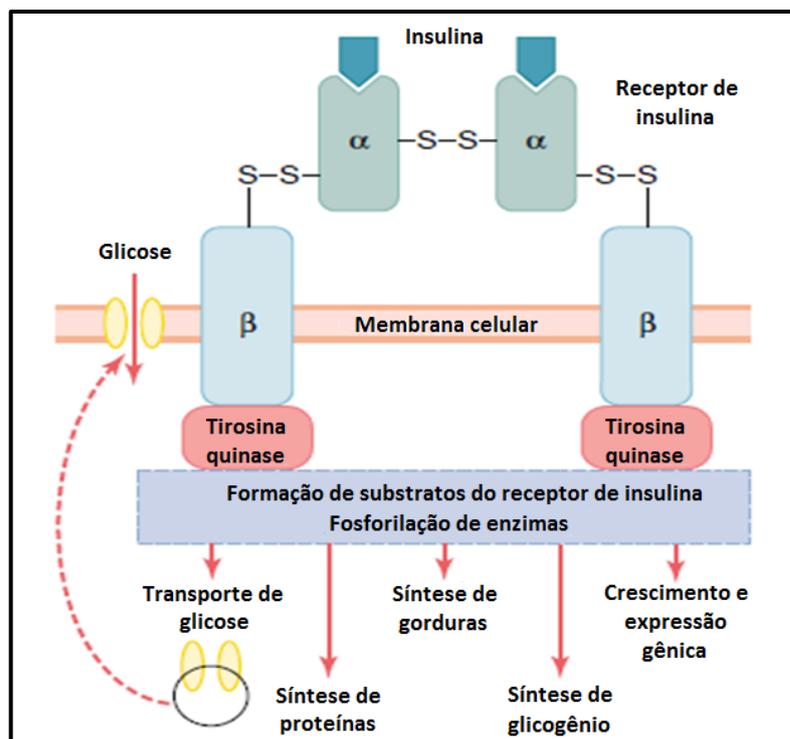


Figura 5: Resumo dos efeitos intracelulares decorrentes da ação da insulina. Adaptado de Guyton & Hall, 2000.

No metabolismo das proteínas, a insulina promove o aumento da captação de aminoácidos pelas células, especialmente valina, leucina, isoleucina, tirosina e fenilalanina. O mecanismo pelo qual o maior aporte de aminoácidos leva a uma maior síntese protéica é desconhecido. A insulina é capaz também de estimular a translação de RNA mensageiro, aumentando a síntese protéica. Juntamente com o GH, a insulina é fundamental para o desenvolvimento do indivíduo. Em estudos com ratos pancreatectomizados e hipofisectomizados, animais que recebem somente insulina ou somente GH não apresentam crescimento. Somente quando os dois hormônios são fornecidos simultaneamente é que os animais apresentam taxas de crescimento normais. Na ausência de insulina, existe catálise protéica e aumento da secreção de uréia na urina (GUYTON & HALL, 2000).

Outro hormônio envolvido diretamente no metabolismo intermediário é o glucagon. Produzido nas células α do pâncreas, este hormônio é responsável pelo aumento da glicemia. Apesar de exercer diversos efeitos opostos à insulina, sua secreção estimula a liberação desta através de controle parácrino. A diminuição dos níveis de glicose plasmática é o estímulo para a liberação de glucagon. Sua função, portanto, é aumentar a concentração de glicose através da mobilização das reservas corporais, especialmente do glicogênio hepático e de nova síntese de glicose por meio de outras fontes nutricionais. A manutenção dos níveis de glicose é fundamental para o aporte energético ao tecido nervoso, que não é capaz de utilizar com a mesma eficiência que os demais tecidos do organismo fontes lipídicas e protéicas de energia. O glucagon ativa a adenilato ciclase a partir da sua ligação aos receptores de membrana nos hepatócitos, que desencadeia uma série de ativações enzimáticas que culminam com a glicogenólise e liberação de moléculas de glicose na circulação, elevando a glicemia. Ao término das reservas de glicogênio, o glucagon é capaz de estimular a conversão de aminoácidos à glicose e de ativar lipases no tecido adiposo para aumentar a oferta de ácidos graxos livres para utilização como fonte energética. O glucagon impede o fígado de absorver os ácidos graxos livres da corrente sanguínea, pois essa remoção culminaria com a formação de novos triglicérides. O intuito é deixar estes ácidos graxos disponíveis para utilização por outros tecidos. O aumento de aminoácidos após uma alimentação rica em proteínas estimula a secreção de glucagon assim como a de insulina, que neste caso possuem funções semelhantes. O glucagon é capaz de estimular uma rápida conversão de proteínas à glicose e a insulina então estimula a transformação desta glicose em reservas de glicogênio (GUYTON & HALL, 2000).

2.2.2 Glicose e glicogênio

A glicose é a unidade energética básica dos seres heterotróficos. Proveniente, sobretudo, da degradação da celulose do alimento fibroso ou do amido oriundo do alimento concentrado, a glicose é utilizada como a principal fonte de geração de ATP para a manutenção da atividade celular no organismo. O controle dos níveis plasmáticos após a ingestão do alimento é dependente da insulina. O metabolismo desta molécula envolve basicamente sua lise e sua formação.

A captação de glicose ocorre através dos GLUT's que são transportadores específicos. Existem 12 GLUT's descritos até o momento. Os mais conhecidos são o GLUT-1, envolvido na captação basal e não mediada pela insulina, presente nos eritrócitos e barreira hematoencefálica; o GLUT-2, importante transportador presente nas células das ilhotas de Langerhans, fígado e hipotálamo; o GLUT-3, envolvido na captação de glicose pelo cérebro, espermatozoides e leucócitos; e o GLUT-4, um canal insulino-dependente presente nos músculos e tecido adiposo. Nos enterócitos e nos túbulos renais, a glicose é transportada por um mecanismo de co-transporte ativo com o sódio contra um gradiente de concentração. Nos demais transportadores, o que ocorre é uma difusão facilitada a favor do gradiente de concentração (GUYTON & HALL, 2000; NELSON & COX, 2004; ULDRY & THORENS, 2004).

A glicólise é uma reação que envolve duas fases: uma de investimento, na qual é consumida energia para formação de frutose 1,6-difosfato, e uma fase de pagamento, na qual são geradas energia e moléculas de piruvato. A fase de investimento inicia no citoplasma após a glicose ser transportada para o interior da célula e ser fosforilada a glicose-6-fosfato (**Figura 6**). A glicocinase é a enzima que realiza essa conversão com o gasto de um ATP no fígado e a hexocinase é a responsável pela mesma transformação nos demais tecidos. Somente no fígado, epitélio intestinal e epitélio dos túbulos renais é que está presente a enzima glicose fosfatase, responsável pela reação inversa de desfosforilação. A glicose-6-fosfato não é permeável através das membranas e a partir dela inicia-se o ciclo de reações da glicólise que culminará com a formação de duas moléculas de piruvato. A glicose-6-fosfato sofre isomerização e é convertida a frutose-6-fosfato. Esta última é convertida em frutose-1,6-difosfato com o consumo de um ATP. Em seguida, a frutose-1,6-difosfato é quebrada por uma aldolase em duas trioses isoméricas: o gliceraldeído 3-fosfato e a dihidroxiacetona fosfato. O gliceraldeído 3-fosfato é oxidado a 1,3-difosfoglicerato por uma desidrogenase com um NAD como cofator. Após consumo do gliceraldeído 3-fosfato, a dihidroxiacetona é convertida a gliceraldeído. Segue-se uma cadeia de reações que formam em sequência 3-

fosfoglicerato por hidrólise com produção de 2 ATP's, 2-fosfoglicerato e fosfoenolpiruvato. Este último é transformado em piruvato pela ação da piruvato quinase com a geração de mais duas moléculas de ATP (GUYTON & HALL, 2000).

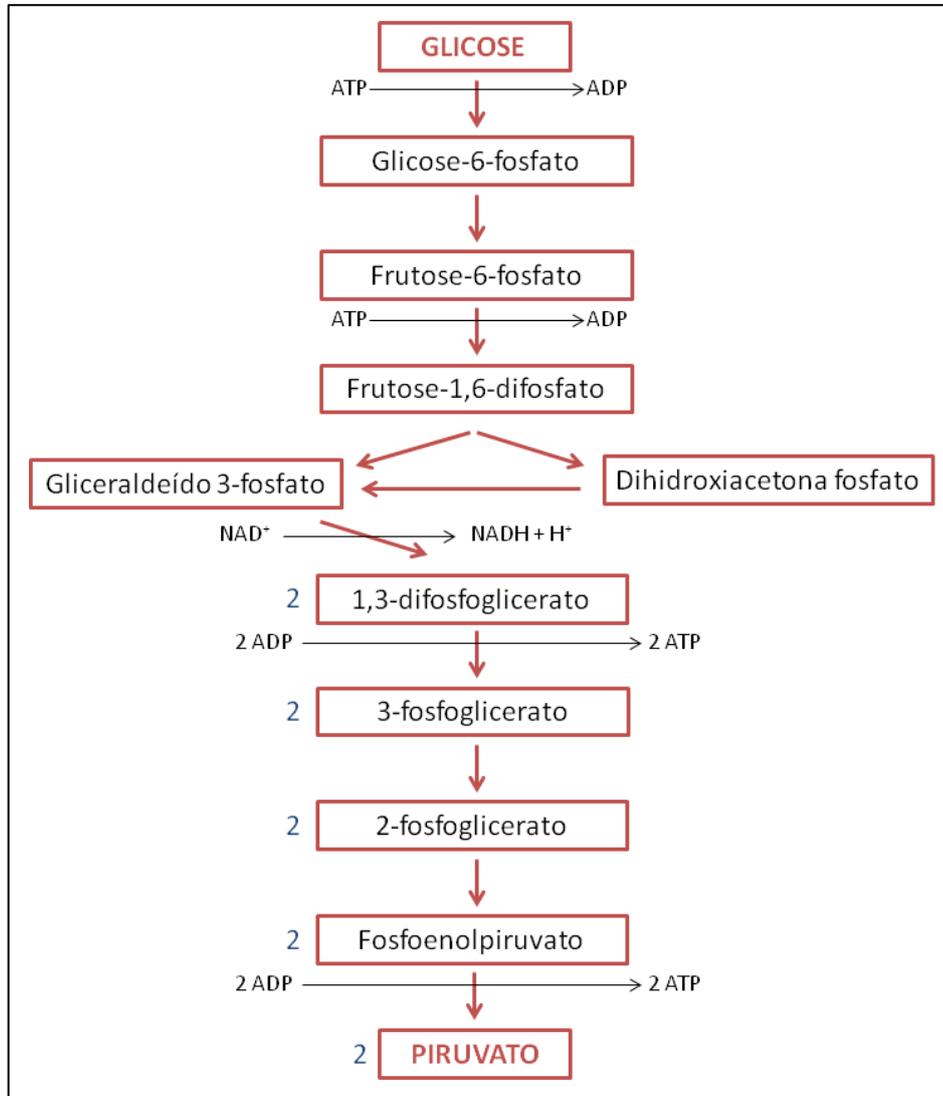


Figura 6: Esquema representativo da série de compostos formados na primeira etapa da glicólise, na qual uma molécula de glicose gera duas moléculas de piruvato, duas moléculas de NADH e duas de ATP ao final das reações que formam em sequência: glicose-6-fosfato, frutose 6-fosfato, frutose-1,6-difosfato, gliceraldeído 3-fosfato, dihidroxiacetona fosfato, 1,3-difosfoglicerato, 3-fosfoglicerato, 2-fosfoglicerato e fosfoenolpiruvato.

O próximo estágio é a conversão do piruvato a acetil CoA com ação da piruvato desidrogenase. Esta transformação ocorre após a passagem do piruvato para a matriz mitocondrial e cada piruvato gera uma molécula de gás carbônico e consome um NAD^+ que se transformam em $\text{NADH} + \text{H}^+$ (ou NADH_2). O acetil CoA formado adentra o ciclo de Krebs, também chamado de ciclo do ácido cítrico (**Figura 7**). Para cada molécula de glicose,

uma série de reações envolvendo inicialmente duas moléculas de acetil CoA, duas moléculas de oxalacetato, duas de ADP e seis de água formam no final de um ciclo mais duas moléculas de oxalacetato (que mantêm o ciclo de reações), quatro de gás carbônico, dezesseis hidrogênios, duas coenzimas A e duas moléculas de ATP (GUYTON & HALL, 2000). A própria insulina exerce efeitos sobre diversas enzimas do ciclo da glicólise. A piruvato desidrogenase, por exemplo, é induzida pela insulina. Em situações de hipoinsulinemia, como ocorre em animais medicados com agonistas α_2 adrenérgicos, a formação de acetilCoA é reduzida (NELSON & COX, 2004).

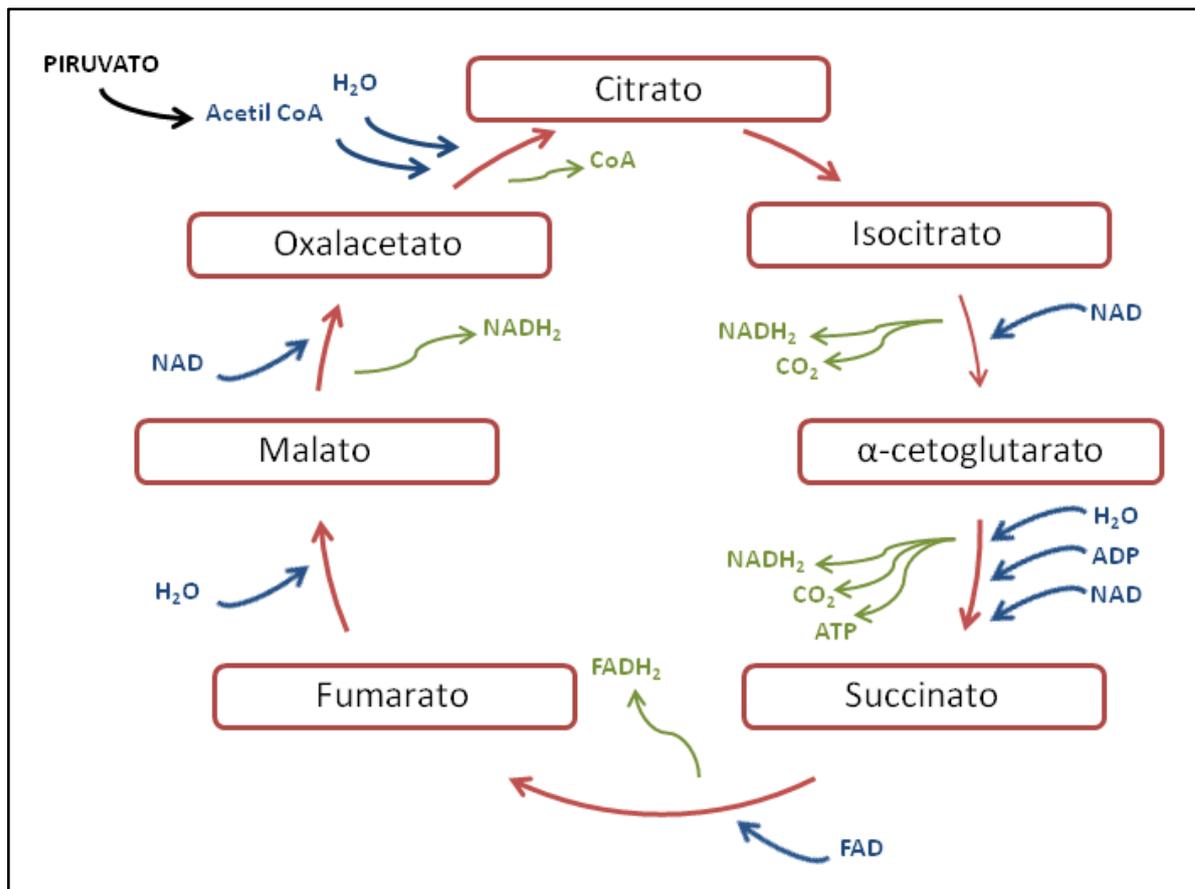


Figura 7: Representação do ciclo de Krebs com as reações em sequência formando citrato a partir de oxalacetato, acetil CoA e água e em sequência isocitrato, α -cetoglutarato, succinato, fumarato, malato e novamente oxalacetato, mantendo-se o ciclo. As setas e substâncias em azul indicam substratos utilizados na formação do novo composto. As setas e substâncias em verde indicam produtos finais das reações.

No total do ciclo, são formados 4 átomos de hidrogênio da glicólise, mais 4 átomos na formação do acetil CoA e 16 átomos no ciclo de Krebs, totalizando 24 átomos. Sempre formados em pares, um dos H⁺ livres combina-se imediatamente com o NAD⁺ ou o FAD⁺, formando o NADH e o FADH, enquanto o outro se mantém ionizado. A oxidação destes dois compostos é que fornece 90% do ATP proveniente da glicólise. Na membrana interna das

mitocôndrias, estão presentes as ATPases, que são enzimas responsáveis por transformar o NADH e o FADH, o oxigênio e os elétrons livres - provenientes da ionização do hidrogênio transportados através da cadeia de transporte de elétrons - em ATP e água. O ATP difunde-se através das membranas interna e externa da mitocôndria para ficar disponível no citosol celular para outros processos orgânicos. Esta etapa é chamada de fosforilação oxidativa e corresponde ao final da conversão dos substratos provenientes da alimentação em energia celular. Cada molécula de glicose é capaz de produzir 38 ATP's no final de cada lise. Outras moléculas são capazes de produzir energia com velocidades e rendimentos diferentes (GUYTON & HALL, 2000).

No período pós-prandial, quando há hiperinsulinemia, a rota da glicogênese é ativada. A glicogênese é o processo metabólico que forma o glicogênio (**Figura 8**), um polímero de alto peso molecular formada por unidades de glicose ancoradas em um núcleo protéico. Os resíduos de glicose, também chamados de unidades glicosil, são ligados ao núcleo protéico e entre si através de ligações glicosídicas α -1,4 ou α -1,6. A formação de glicogênio envolve uma fase de iniciação e uma fase de alongamento. A iniciação envolve a enzima glicogenina. A glicogenina é uma enzima de 37 kDa formada por 332 aminoácidos com a importante presença de uma tirosina na posição 194. A esta tirosina liga-se a primeira unidade glicosil. As unidades glicosil são formadas a partir da reação entre a glicose-1-fosfato, formada a partir da glicose-6-fosfato. Ao reagir com uma molécula de UTP (uridina trifosfato), a glicose-1-fosfato forma a UDP-glicose. Estas unidades são fosforiladas uma a uma ligadas à tirosina da glicogenina. Esta auto-glicosilação é limitada a cerca de 7 a 11 unidades, quando entra em ação a atividade de outra enzima para promover a fase de alongamento do glicogênio: a glicogênio sintetase. A ativação desta enzima depende de insulina. São formadas desta forma uma série de cadeias de glicose de 5 a 8 resíduos por ligações α -1,4. A ramificação destas cadeias ocorre através de ligações α -1,6 pela ação de enzimas ramificadoras. As ramificações são fundamentais para aumentar a quantidade de extremidades livres para glicogenólise e liberação rápida de novas moléculas de glicose, além de tornar a estrutura mais compacta e solúvel no citosol (GUYTON & HALL, 2000; BRÖJER, 2001).

A maior parte do glicogênio corporal é estocada no fígado e na musculatura. O fígado responde com maior concentração de glicogênio, mas a musculatura possui a mais quantidade devido a sua maior massa. Somente no fígado está presente a enzima capaz de converter a glicose-6-fosfato a glicose e liberá-la na circulação para os demais tecidos. As fontes de glicogênio muscular são utilizadas somente para consumo energético pelo próprio músculo. Os conteúdos de glicogênio também variam de acordo com o tipo de fibra muscular, presente

em maior quantidade nas de tipo II. No equino, assim como em outras espécies, já foram identificados dois *pools* de glicogênio: o macroglicogênio (MG) e o proglicogênio (PG). O proglicogênio é uma molécula menor pesando até 400 kDa associada a até 10% de proteína que precipita em ácido. O macroglicogênio é uma molécula maior que pode alcançar até 10.000 kDa e possui somente 0,4% de proteína associada as suas cadeias de glicose. A diferença entre as duas moléculas não é pela quantidade de proteínas presentes, mas sim pela proporção entre a fração protéica e a fração de unidades glicosil. O MG, por sua menor fração protéica, é solúvel em ácido. Alguns autores sustentam a hipótese que o PG e o MG são formados por enzimas diferentes, sendo a que o MG consistiria em uma molécula mais madura de PG, ou seja, com mais unidades glicosil incorporadas a sua estrutura. Após exercício, a reposição de proglicogênio se dá de forma mais intensa e a mais rápida que a de macroglicogênio, consistindo aquele um *pool* mais dinâmico para pronta utilização pelo indivíduo. O músculo murino possui 88% de PG do total de glicogênio, enquanto o humano contém entre 66 e 77% e o equino possui aproximadamente 60% (ADAMO & GRAHAM, 1998; GUYTON & HALL, 2000; BRÖJER, 2001).

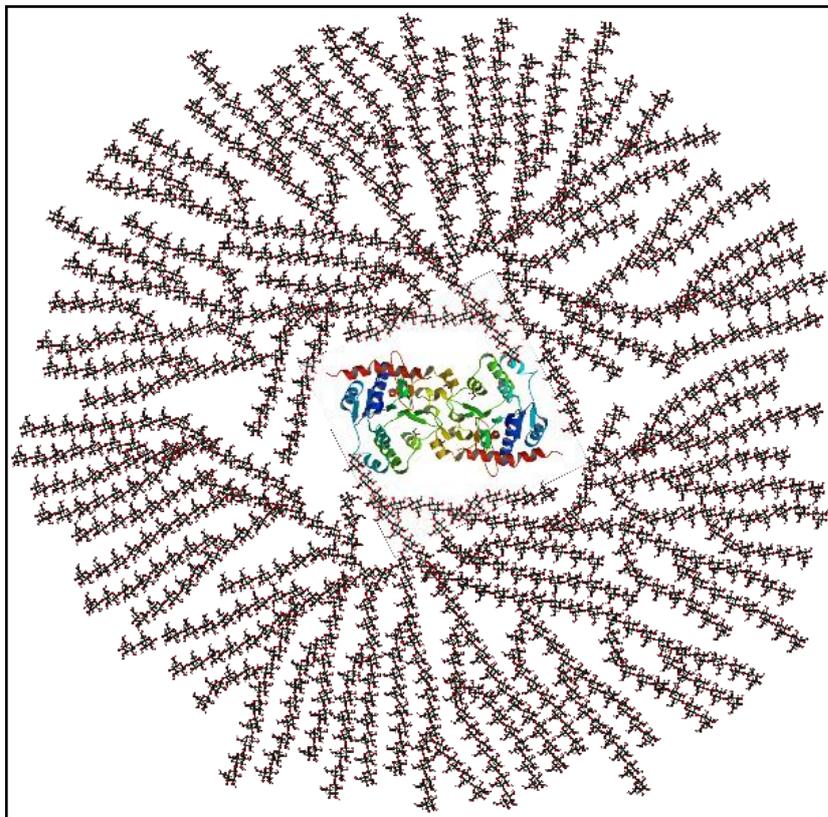


Figura 8: Representação gráfica de uma molécula de glicogênio com a presença da glicogenina como a proteína integrante do núcleo molecular associada a uma série de cadeias ramificadas de UDP-glicose. Fonte: Katch e colaboradores (2007).

Em situações de descarga de adrenalina, como no estresse e na dor, a rota da glicogenólise é ativada para disponibilização de glicose para o músculo e aumento da glicemia às custas das reservas hepáticas de glicogênio através da atividade principal da glicogênio fosforilase (NELSON & COX, 2004).

Quando as reservas são esgotadas ou nos períodos de jejum prolongado, o organismo precisa manter os níveis plasmáticos de glicose através da gliconeogênese. Existem três enzimas fundamentais para esse controle e este se dá de forma hormonal, principalmente por estímulo do glucagon e, por conseguinte, mais lenta, ou através da quantidade de substratos e de produtos no interior da célula que alteram rapidamente a direção das reações, pois os intermediários metabólicos geralmente são consumidos e produzidos em velocidades iguais. Quando ocorre uma perturbação deste sistema, as atividades enzimáticas mudam com o intuito de restabelecer o equilíbrio dinâmico. Assim, a diminuição de ATP e NADH no interior da célula desencadeia a ativação destas enzimas chave, pois 7 das 10 reações de transformação da glicose em piruvato e do piruvato à glicose são as mesmas nas duas direções da rota. As outras 3 são as reguladoras, sendo a hexoquinase, a fosfofrutoquinase e a piruvato quinase as da via glicolítica e a glicose 6-fosfatase, frutose 1,6-bifosfatase e a piruvato carboxilase as da via gliconeogênica. Além das reservas de glicogênio, a glicose pode ser formada a partir de aminoácidos como alanina, cisteína, glicina, serina, treonina e triptofano, que formam piruvato para alimentar o ciclo. Ácidos graxos, corpos cetônicos e os demais aminoácidos mantêm a atividade energética celular através da formação de Acetil CoA ou de outros intermediários do ciclo de Krebs, não servindo como precursores da formação de glicose. Outros monossacarídeos possuem enzimas específicas para formar glicose na célula (GUYTON & HALL, 2000; NELSON & COX, 2004).

No controle das quatro vias energéticas - glicólise, glicogênese, glicogenólise e gliconeogênese - o organismo mantém parte de sua homeostase.

2.2.3 Lactato

No pH fisiológico, o ácido láctico produzido no organismo encontra-se 99% na forma dissociada nos íons H^+ e lactato (La^-). A formação do lactato ocorre principalmente no músculo esquelético, no miocárdio e nos eritrócitos. Sua principal função é realizar a reciclagem do NAD consumido na fase de transformação da glicose em piruvato e realimentar a cadeia energética através do ciclo de Cori. Embora antigos conceitos ditem que o Lactato é produzido somente em situações de hipóxia/anóxia, hoje se sabe que existe uma produção constante deste íon pelas células, o que mantém concentrações plasmáticas constantes em

indivíduos hígidos através do equilíbrio entre produção e consumo de Lactato (GLADDEN, 2004; NELSON & COX, 2004).

A fonte de lactato no organismo é o piruvato. A conversão do piruvato em lactato se dá pela ação da enzima lactato desidrogenase (LDH), que realiza a reação nos dois sentidos. A LDH é constituída de quatro porções formada por duas cadeias diferentes: cadeia M (do inglês, *muscle*) e H (do inglês, *heart*). Assim, as cinco isoenzimas conhecidas variam de acordo com a sua composição e localização. A LDH₁ e LDH₂ são compostas pelas cadeias HHHH e HHHM respectivamente e estão presentes no coração e eritrócitos; a LDH₃ é composta de HHMM e está presente no cérebro e rins; a LDH₄ e LDH₅ são compostas pelas cadeias HMMM e MMMM respectivamente e estão presentes no músculo esquelético e fígado. As propriedades cinéticas destas isoenzimas diferem, de forma que a LDH₁, por exemplo, converte rapidamente pequenas concentrações de lactato em piruvato, enquanto a LDH₄ converte o piruvato em lactato de forma muito veloz na musculatura (NELSON & COX, 2004).

Relembrando a glicólise, a lise da glicose em piruvato gera duas moléculas de ATP e duas moléculas de NADH. Nesta rota, o NAD atua como um receptor intermediário de H⁺. Deve-se observar que, embora este processo seja nomeado de glicólise aeróbica, não existe o consumo de oxigênio. Na conversão do piruvato a Acetil CoA e na entrada deste último no Ciclo de Krebs, formam-se mais elétrons livres (H⁺) pela ação do NAD e do FAD que serão posteriormente utilizados para formação de ATP. No ciclo de Krebs, também não existe a utilização de oxigênio. O oxigênio só é necessário para a reciclagem do NADH e FADH formados na glicólise e no ciclo de Krebs em NAD e FAD novamente na fosforilação oxidativa, que culmina com formação de ATP e água, sendo o O₂ o receptor final de H⁺. As concentrações de NAD e FAD são limitadas no interior da célula e se não ocorrer está reciclagem no interior da mitocôndria, logo estes receptores intermediários de elétrons não poderão atuar em nova glicólise. Assim, quando a atividade glicolítica é muito intensa (como na musculatura durante o exercício físico intenso), não há tempo do piruvato entrar em toda a sequência de reações do ciclo de Krebs e ainda completar a fosforilação oxidativa. Desta forma, rapidamente as concentrações de ATP e NAD diminuem no interior da célula, enquanto as concentrações de ADP e NADH aumentam. A falta de NAD para a atividade da piruvato desidrogenase força a reação em direção à formação de lactato pela LDH. O processo de transformação de glicose em lactato é chamado de glicose anaeróbica e recicla o NADH produzido na transformação do piruvato em acetil CoA em novo NAD, sem depender do término da fosforilação oxidativa para ocorrer esta reciclagem. No entanto, vale lembrar, que

não é a falta de oxigênio que direciona a produção de lactato, e sim a diminuição do NAD primariamente. Esta nomenclatura da reação leva a diversos erros de interpretação deste ciclo que só foram percebidos com as metodologias mais modernas de pesquisa (CHAMPE & HARVEY, 1997; BROOKS, 2002b; PHILP et al., 2005; GLADDEN, 2004).

Nos eritrócitos, células que não possuem mitocôndria, não há a possibilidade de realizar ciclo de Krebs ou fosforilação oxidativa. Desta forma, toda a energia produzida nas hemácias é proveniente da glicose captada do plasma transformada em piruvato e do lactato produzido na musculatura que é convertido em piruvato para promover a renovação do NAD e manter a glicólise. As hemácias são, portanto, grandes captadoras de lactato e fundamentais para a remoção deste substrato do plasma (CHAMPE & HARVEY, 1997; GLADDEN, 2004; NELSON & COX, 2004).

Em repouso, o músculo utiliza principalmente ácidos graxos para formação de acetil CoA e energia. Durante o jejum prolongado, utiliza suas fontes de glicogênio para produzir energia. Durante o exercício, de acordo com o esforço exigido, diferentes formas de produção de ATP para manter a atividade da miosina são utilizadas. Durante exercícios de longa duração, como no enduro, nos primeiros momentos de exercício a musculatura utiliza a rota anaeróbica. Em seguida, passa a consumir a glicose liberada no plasma, principalmente pela ação da adrenalina e noradrenalina secretadas durante a atividade física e passa a realizar glicólise aeróbica e oxidação de ácidos graxos. Nos exercícios de curta duração e grande intensidade, como a corrida de quarto de milhas, predomina a utilização da fosfocreatina e da glicólise anaeróbica. De acordo com Pösö (2002), na corrida de 400 metros dos animais da raça quarto de milha, 60% da energia consumida são derivadas da rota anaeróbica, enquanto nas corridas de 1.600 e 2.100 metros dos animais puro sangue de corrida esta taxa é de 10 a 30%. O lactato produzido na musculatura é logo liberado na circulação e é convertido à glicose novamente no fígado através do ciclo de Cori ou é utilizado pelas hemácias e pelo músculo cardíaco, sendo que este é altamente oxidativo e dispõe de baixas concentrações de NAD intracelular. Desta forma, a hiperlactatemia pode ser observada tanto em situações de hipóxia como resultante do aumento do metabolismo (NELSON & COX, 2004; GLADDEN, 2004).

Estudos indicam que o lactato produzido por uma célula pode ser utilizado por outra, o que foi chamado por Brooks (2000) de transporte célula-a-célula (*cell-to-cell shuttle*), fato este evidenciado pela identificação dos transportadores de monocarboxilato (MCT) nas membranas das mitocôndrias e das células. Os MCT's são proteínas de membrana responsáveis pelo transporte do lactato do meio extracelular para intracelular e também do

meio intracelular para o interior das mitocôndrias. A família dos MCT's compreende 14 moléculas, sendo as mais discutidas e estudadas os MCT's 1, 2, 3 e 4 (BROOKS, 2000; BECKER ET al., 2010).

O equilíbrio entre a formação de acetil CoA e de lactato provenientes do piruvato dá-se através do equilíbrio iônico e de pH as quais as enzimas LDH e piruvato desidrogenase estão submetidas e são capazes de atuar, além das relações de [piruvato]/ [lactato], de [AMP + Pi]/ [ATP] e de [NAD]/ [NADH + H⁺] nos espaços intra e extracelular (GLADDEN, 2004). A preferência pela rota do lactato gera menos energia para a célula muscular, no entanto é um atalho para uma rápida formação de ATP e manutenção da atividade contrátil. Em células com baixa ou nenhuma capacidade oxidativa, como os leucócitos e eritrócitos, respectivamente, a glicólise anaeróbica é a única rota possível para geração de ATP (NELSON & COX, 2004).

A hiperlactatemia pode ocorrer no organismo em três situações: aumento de produção, diminuição da utilização ou maior liberação pelas células, indiferente do aporte sanguíneo (Gladden, 2004). Diversas são as teorias sobre o metabolismo do lactato e suas proteínas carreadoras e rotas metabólicas, porém estudos com o lactato envolvendo procedimentos anestésicos ainda não foram desenvolvidos até o momento em equinos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Submeter equinos adultos hígidos a uma hora de infusão contínua intravenosa de detomidina em estação, a fim de avaliar as alterações fisiológicas ocasionadas por este protocolo na espécie equina.

3.2 Objetivos específicos

- Evidenciar os efeitos da detomidina sobre a inibição da insulina;
- Avaliar os efeitos da infusão contínua de detomidina na dose de $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ sobre a concentração:
 - Glicose e lactato plasmáticos;
 - Insulina;
 - Hematócrito;
 - Hemoglobina;
 - Proteína plasmática total;
 - Sódio;
 - Potássio;
 - Cálcio ionizado.
- Avaliar os efeitos da infusão contínua de detomidina na dose de $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ sobre o conteúdo de glicogênio e lactato muscular;
- Evidenciar os efeitos da infusão contínua de detomidina na dose de $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ sobre os parâmetros cardiorrespiratórios através da mensuração de:
 - Frequências cardíaca e respiratória
 - Pressões arteriais sistólica, diastólica e média,
 - Tempo de preenchimento capilar;
 - Hemogasometria arterial.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Local de realização

O presente estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) sob o número 21.415 e realizado nas dependências da Faculdade de Veterinária/UFRGS em Porto Alegre/RS.

4.2 Animais

Seis éguas adultas (1 percheron, 2 Puro Sangue de Corrida, 1 Brasileiro de Hipismo e 2 sem raça definida), pesando $569,5 \text{ kg} \pm 76,6$ foram estudadas. As idades variaram entre 10 e 15 anos e os animais foram considerados clinicamente saudáveis. Os mesmos permaneceram em piquetes com alimentação e água *ad libitum* até o momento do experimento. O regime alimentar era semelhante entre todas as unidades experimentais, com os escores de condição corporal dos animais entre 3 e 4 em uma escala de 1 a 5, sendo um caquético e 5 obeso. O número de unidades experimentais foi calculado considerando-se uma diferença de 20 mg/dL de glicose, com um valor de alfa de 0,05 e de beta de 0,20.

4.3 Delineamento experimental

Os equinos estudados foram submetidos à uma hora de infusão contínua de detomidina na dose de $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ e serviram como seus próprios controles. Os animais foram mantidos em um tronco de contenção durante as duas horas do experimento. As coletas de dados - parâmetros vitais, urina, sangue venoso e sangue arterial, além de duas biópsias musculares - foram realizadas antes da infusão contínua de detomidina (T0), 20 minutos após (T20), 40 minutos após (T40) e 60 minutos após (T60), quando a infusão foi descontinuada (**Figura 9**). Uma hora após o término da infusão, foi realizada uma última coleta (T120).

4.4 Preparo dos animais

Os animais foram então submetidos à tricotomia de duas áreas de 15 cm de comprimento por 10 cm de altura sobre o músculo glúteo superficial para posterior realização da biópsia e de duas regiões médias do sulco jugular esquerdo e direito. A veia jugular esquerda serviu como ponto de infusão da detomidina e a veia jugular direita como ponto de coleta das amostras de sangue. Em seguida, a bexiga foi cateterizada para coleta das amostras de urina.

Na região tricotomizada sobre a jugular esquerda, foi realizado um bloqueio anestésico local com 1 mL de lidocaína 2%¹ para inserção de um catéter intravenoso 14 G X 5,25 polegadas². O mesmo foi suturado com fio mononylon não absorvível monofilamentar 2-0 e colado à pele do animal com cola instantânea³. Uma torneira de três vias foi afixada. Ambos dispositivos foram lavados com solução heparinizada com 10 UI/mL de heparina sódica⁴.

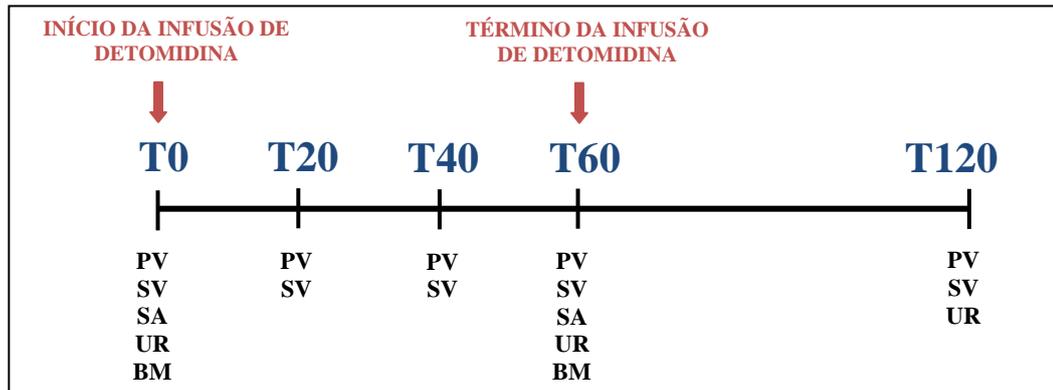


Figura 9: Esquema do delineamento do estudo, com as setas indicando os momentos de início e término da infusão contínua de detomidina, na qual PV corresponde a parâmetros vitais, SV a sangue venoso, SA a sangue arterial, BM a biópsia muscular, UR a coleta de urina, T0 ao momento antes do início da infusão, T20 a 20 minutos após, T40 a 40 minutos após, T60 a 60 minutos após e T120 a 120 minutos após.

Na região tricotomizada sobre o músculo glúteo médio, um bloqueio anestésico local foi realizado sob a linha de incisão com 1 a 2 mL de lidocaína 2%¹ com uma agulha 25 G, seguida da injeção infiltrativa de 2 a 3 mL de lidocaína em um ponto proximal ao local de biópsia.

Após a biópsia muscular, os animais receberam bolus de cloridrato de detomidina⁵ na dose de 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Após cerca de 10 minutos e demonstração de sinais de relaxamento muscular e sedação, mimetizados pela flexão parcial das articulações do carpo, pelo abaixamento da cabeça, ptose labial e ptose palpebral, foi iniciada a infusão na dose de 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ através de uma bomba de infusão⁶. Depois de uma hora de infusão, a mesma foi descontinuada e os animais permaneceram no tronco de contenção por mais 60 minutos para coleta de dados do T120.

No final do experimento, os animais receberam terapia antimicrobiana e anti-inflamatória adequadas. Os pontos de sutura foram retirados depois de decorridos 7 dias.

¹ Anestésico Bravet, Laboratório Bravet, Engenho Novo, RJ, Brasil

² Angiocath, BD Medical, Franklin Lakes, NJ, EUA

³ Super Bonder, Loctite Henkel, São Paulo, SP, Brasil

⁴ Heparin 5.000 UI, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil

⁵ Dormium V, Agener União Saúde Animal, Embu-Guaçu, SP, Brasil

⁶ Bomba de infusão LF Inject, Lifemed, São Paulo, SP, Brasil

4.5 Parâmetros avaliados

4.5.1 Parâmetros vitais

Os parâmetros vitais foram avaliados em todos os tempos do presente estudo.

A função cardiovascular foi monitorizada no presente estudo por meio da mensuração da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAS) e média (PAM), da frequência cardíaca (FC) e do tempo de preenchimento capilar (TPC). As pressões arteriais foram avaliadas através do método oscilométrico com um monitor multiparamétrico⁷, que consiste em um método não invasivo. O cuff do equipamento foi colocado na base da cauda dos animais estudados. A FC foi determinada pela ausculta cardíaca e o TPC pela visualização na mucosa gengival.

A função respiratória foi avaliada através da frequência respiratória (FR), obtida pela visualização dos movimentos torácicos, e pela análise de gases sanguíneos, obtido com amostra de sangue arterial. Por último, a temperatura retal foi aferida com termômetro digital⁸.

4.5.2 Hemogasometria

A hemogasometria foi realizada em T0 e T60 com o objetivo de avaliar os efeitos da infusão de detomidina. Uma amostra de sangue arterial proveniente da artéria transversa da face foi analisada com a utilização de analisador portátil⁹ e cartucho CG8+. Os parâmetros avaliados por este cartucho baseiam-se em métodos eletroanalíticos, incluindo outras análises que não os gases, e foram: pressão parcial de oxigênio (PaO₂), pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂), saturação de oxigênio (SO₂), bicarbonato (HCO₃⁻), pH, íon sódio, íon potássio, cálcio ionizado e hemoglobina.

O analisador portátil determina o pH, o sódio, o potássio e o cálcio ionizado por potenciometria, que consiste na medida da diferença de potencial de uma célula eletroquímica seletiva para o íon a ser mensurado na amostra.

A hemoglobina é calculada pela multiplicação do valor do hematócrito, determinado através do método condutométrico pelo equipamento, multiplicado por 34, o que fornece a quantidade de hemoglobina em g/dL.

⁷ Vet 420A, Goldway US Inc., Smithtown, NY, EUA

⁸ TermoMed, Incoterm, Porto Alegre, RS, Brasil

⁹ i-STAT, Abbott Laboratories, Chicago, IL, EUA

A PaO_2 é determinada por amperometria, que consiste na medida de corrente elétrica gerada por uma reação de eletrólise que é proporcional à concentração do analito em questão. O valor de PaO_2 é utilizado para calcular a porcentagem de saturação da hemoglobina, através da equação:

$$\% \text{SO}_2 = \frac{(x^3 + 150x)}{x^3 + 150x + 23.400} \times 100, \text{ onde } x = \text{PaO}_2 * 10^{[0,48 (\text{pH} - 7,40) - 0,0013 (\text{HCO}_3^- - 25)]}$$

A PaCO_2 é determinada pelo método potenciométrico. Seu valor é utilizado junto com o valor de pH da amostra para o cálculo do bicarbonato através da equação:

$$\log \text{HCO}_3^- = \text{pH} + \log \text{PaCO}_2 - 7,608$$

4.5.3 Avaliações sanguíneas

A glicose sanguínea foi determinada através de método colorimétrico¹⁰ em espectrofotômetro¹¹ com amostra venosa periférica obtida da veia jugular direita em tubo a vácuo com fluoreto de sódio¹². A metodologia do teste consiste em duas reações enzimáticas (**Figura 10**) da glicose presente na amostra até a formação da antipirilquinonimina, um composto vermelho com absorvância de 505 nm, com intensidade de cor proporcional à concentração de glicose.

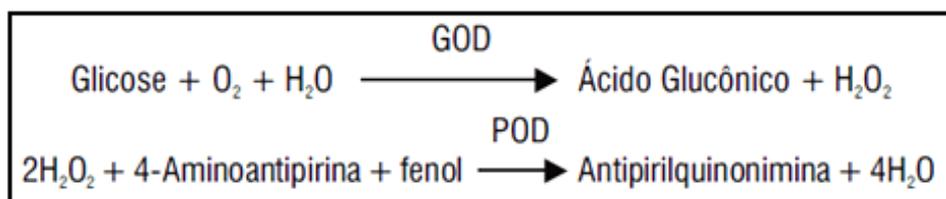


Figura 10: Reações do sistema enzimático para determinação de glicose em amostra biológica, na qual a glicose presente na amostra é oxidada pela glicose oxidase (GOD) até formação do ácido glucônico e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O peróxido formado reage com o fenol e a 4-aminoantipirina formando um cromóforo (antipirilquinonimina) proporcional à concentração de glicose.

¹⁰ Glicose PAP Liquiform, Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, MG, Brasil

¹¹ Spectrumlab 22PC, Shanghai Lenguang Technology Cia. Ltda., Xangai, China

¹² Vacuplast, Zhejiang Gongdong Medical Plastic Factory, Huangyn, China

O lactato sanguíneo também foi determinado através de método colorimétrico¹³ com amostra venosa periférica obtida da veia jugular direita em tubo a vácuo com fluoreto de sódio¹². A metodologia do teste consiste em duas reações enzimáticas (**Figura 11**) do L-lactato presente na amostra até a formação da quinoneimina, um composto roxo com absorvância de 550 nm, com intensidade de cor proporcional à concentração do lactato.

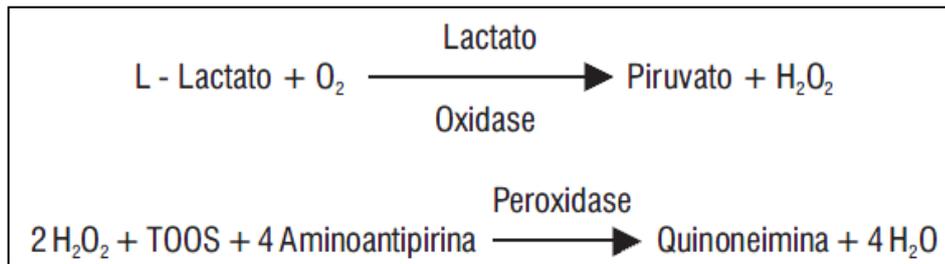


Figura 11: Reações do sistema enzimático para determinação do lactato em amostra biológica, na qual o lactato presente na amostra é oxidado pela lactato oxidase até a formação do piruvato e do peróxido de hidrogênio (H₂O₂). O peróxido formado reage com o N-etil-N-(2-hidroxi-3-sulfo-propil)-3-metilnilina e a 4-aminoantipirina formando um cromóforo (quinoneimina) proporcional à concentração de lactato.

A insulina foi determinada por quimioluminescência¹⁴ com amostra venosa periférica obtida da jugular direita em tubo a vácuo com ativador de coágulo e gel separador¹². O teste possui sensibilidade analítica de 2 µUI/mL.

As amostras de sangue venoso coletadas da veia jugular direita em tubos a vácuo com anticoagulante EDTA¹² foram utilizadas para determinação do hematócrito, através do método de micro-hematócrito com centrifugação a 12.000 rpm por 5 minutos. A quantificação de proteína plasmática total foi realizada com alíquota de plasma obtido após centrifugação do tubo capilar de micro-hematócrito em refratômetro¹⁵.

4.5.4 Glicogênio e lactato musculares

Para dosagem de glicogênio e lactato musculares, foram realizadas duas biópsias cirúrgicas do músculo glúteo médio (**Figura 12**) em um ponto localizado aproximadamente a 15 cm da tuberosidade coxal do processo ilíaco, sendo a primeira realizada no lado esquerdo (T0) e a segunda no lado direito (T60). Após bloqueio anestésico e antisepsia, foi realizada uma incisão de pele de aproximadamente 5 cm de extensão. Após dissecação do tecido subcutâneo e excisão da fáscia muscular, foi retirado um fragmento de aproximadamente 0,5

¹³ Lactato Liquiform, Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, MG, Brasil

¹⁴ Immulite® Insulin, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltda., Llanberis, Reino Unido

¹⁵ Portable Refractometer, Jorgensen Laboratories Inc., Loveland, CO, EUA

cm³ de músculo esquelético. O fragmento foi colocado em criotubo de 1,5 mL e imediatamente congelado em nitrogênio líquido. As amostras foram mantidas em freezer - 80°C até serem liofilizadas.

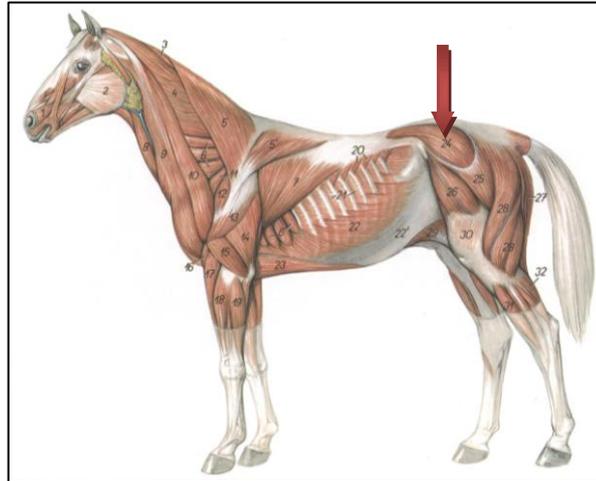


Figura 12: Indicação (seta vermelha) do local de realização da biópsia sobre o músculo glúteo médio no equino. Adaptado de Popesko, 1998.

Para análise dos conteúdos de glicogênio muscular, foi utilizada a técnica descrita por Brøjer et al. (2002). Cerca de 2 mg de músculo foram pesadas depois de retirada de sangue e tecidos conectivos visíveis. Duzentos microlitros de ácido tricloroacético 1,5 M gelado foram utilizados para homogeneização das amostras com auxílio de um bastão de vidro para garantir o contato de toda amostra com o reagente, formando a solução A. As amostras permaneceram no gelo por 20 minutos. Após, centrifugação a 3.000 rpm por 15 minutos a 4°C, 100 µL do sobrenadante da solução A foi transferido para um novo tubo na qual foi adicionado 1 mL de ácido clorídrico 1 M para determinação do conteúdo de macroglicogênio (MG), formando a solução B. O excedente de sobrenadante foi retirado e foi adicionado o mesmo volume de ácido clorídrico ao pellet para determinação do conteúdo de proglicogênio (PG). Todas as amostras foram levadas ao banho-maria por 1h a 90°C. Após, as amostras foram novamente centrifugadas a 3.000 rpm por 5 minutos e 10 µL do sobrenadante foram utilizados para determinação das unidades glicosil com kit comercial¹⁰ em espectrofotômetro. Este método hidrolisa o glicogênio muscular em glicose. A soma dos conteúdos de glicose provenientes das parcelas MG e PG da extração determinam o conteúdo total de glicose, sendo diretamente relacionado à quantidade de glicogênio presente na amostra. O cálculo utilizado para determinação da quantidade de glicose em g/kg de matéria seca segue a equação abaixo (REMIÃO et al., 2003):

$$\text{Glicose (g/kg MS)} = \frac{C \times \text{Abs} \times V \times \text{VB} \times \text{VA}}{v \times p} \times 10^3$$

Onde, C é o fator de calibração, Abs é a absorbância da amostra, V é o volume de solução na cubeta do espectrofotômetro em mL, VB é o volume final da solução B em mL, VA é o volume final da solução A em mL, v é o volume de amostra utilizado para determinação em mL, p é o peso de tecido em mg e 10^3 é o fator para converter o valor a g/kg de matéria seca. Assim:

$$\text{Glicose (g/kg MS)} = \frac{C \times A \times 1,01 \times 2,1 \times 0,2}{0,01 \times 2} = C \times A \times 21,21$$

$$C = \frac{\text{Concentração do padrão de glicose}}{\text{Absorbância do padrão}} = \frac{0,01}{0,689} = 0,015$$

Para a dosagem de lactato, utiliza-se 10 μL do sobrenadante proveniente da extração ácida com em kit comercial para dosagem de lactato¹³, segundo descrito por Immonen e colaboradores (2000). A fórmula utilizada é a mesma, no entanto, V corresponde a 0,81 mL e o C é 0,005, com o resultado expresso em g de lactato por kg de matéria seca.

4.4.5 Urinálise

Para análise da urina, foram utilizadas fitas reativas semiquantitativas¹⁶ de 10 parâmetros urinários (**Figura 13**). As amostras foram colhidas através de catéter uretral nos tempos T0, T60 e T120 e analisadas imediatamente. Entre as coletas, o catéter permaneceu aberto para que a urina não se acumulasse na bexiga do animal, diluindo ou concentrando as amostras. Os 10 dispositivos foram impregnados com urina e após 60 segundos foi realizada a leitura.

¹⁶ ChoiceLine 10 Urinalysis, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

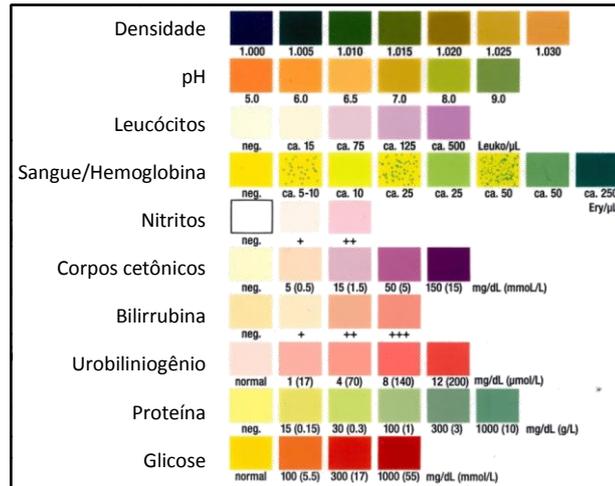


Figura 13: Tabela de comparação de cores das fitas reagentes de urinalise para determinação das concentrações de cada substrato ou célula na amostras de urina.

O teste de densidade detecta a concentração de íons na urina, com intervalo de leitura entre 1.000 a 1.030. Em amostras com pH maior que 7, deve-se acrescentar 0.005 ao valor da densidade obtida. O teste de pH, por sua vez, também identifica íons, mas é específico pra detecção de íons hidrogênio, possuindo intervalo de leitura entre 5 e 9. A dosagem de proteína baseia-se no princípio do “erro protéico do indicador de pH”, pois certos indicadores mudam de cor na presença ou ausência de proteínas, enquanto o pH permanece constante. Na fita reagente de proteínas, o pH é mantido constante e, portanto, a variação de proteínas é indicada por uma coloração verde, sendo sensível especialmente para a presença de albumina.

A identificação de células se dá por reação enzimática. O teste de leucócitos detecta a presença de esterases existentes nos granulócitos, gerando resultados que variam de 0 a aproximadamente 500 leucócitos/ μ L. Altos níveis de bilirrubina, proteínas ou glicose, podem alterar a cor da reação. A identificação de hemoglobina baseia-se na reação desta com a pseudoperoxidase presente na fita. O teste é inespecífico para hemoglobina ou mioglobina e também detecta hemácias. Eritrócitos íntegros presentes na amostra tendem a sofrer hemólise em contato com a fita e geram um ponto verde na fita de teste.

Os demais substratos são determinados de formas distintas: a determinação da quantidade de glicose na urina baseia-se na sua reação de oxidação, não sendo afetada por pH, densidade ou presença de corpos cetônicos; a bilirrubina e o urobilinogênio são detectados pela reação com dois sais de diozônio, produzindo um corante amarelo e vermelho respectivamente; os corpos cetônicos são determinados pelo princípio da Prova de Legal, na qual o ácido acetoacético - a acetona e o ácido beta-hidroxi-butírico não reagem nesta fita -

reage com o nitroprussiato de sódio produzindo um pigmento violeta; e os nitritos são dosados pelo princípio da Prova de Griess, na qual reagem com uma amina aromática formando uma coloração rósea, sendo um indicador indireto da presença de microorganismos formadores de nitrito, como a *Escherichia coli*.

4.6 Análise estatística

Os dados obtidos foram submetidos à análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) com um nível de confiança de 95% nas análises que envolveram mais de dois tempos de coleta (FC, FR, TPC, PAM, PAS, PAD, TR, Glicose, Lactato e Insulina). Para as variáveis que utilizaram somente dois tempos de coleta (Hemogasometria, Lactato muscular e Glicogênio muscular), os dados foram submetidos ao teste t de *Student* com nível de confiança de 95%. Os valores foram representados como média \pm desvio padrão. Na presença de diferença significativa entre grupos, procedeu-se o teste de Tukey como *post hoc* ($p < 0,05$). Para a análise dos dados provenientes da urinálise, foi utilizado o teste de Friedman para variáveis categóricas ordinais não-paramétricas de amostras dependentes com um nível de confiança de 95%. Os programas utilizados foram o GraphPad Prism 5 (GraphPAD Software Inc., La Jolla, CA, USA) e Microsoft[®] Excel versão 2007.

5 RESULTADOS

Todos os animais estudados apresentaram claros sinais de sedação - relaxamento muscular, ptose labial e palpebral e abaixamento da cabeça - durante todo o período de infusão contínua de detomidina, sem ocorrência de excitação ou perda de tônus muscular que levasse ao decúbito, demonstrando que a concentração sérica de detomidina manteve-se em níveis suficientes para sustentar o nível de sedação. Após a finalização da infusão, todos os animais apresentaram recuperação do estado de sedação dentro de até 30 minutos, estando aptos à deambulação ao término do experimento com grau mínimo de ataxia.

5.1 Parâmetros vitais

Os valores dos parâmetros vitais, compreendendo frequência cardíaca, frequência respiratória, pressões arteriais sistólica, diastólica e média, tempo de preenchimento capilar e temperatura retal são apresentados na tabela abaixo (**Tabela 3**).

Tabela 3: Médias e desvio padrão das frequências cardíaca e respiratória, pressões arteriais sistólica, diastólica e média, tempo de preenchimento capilar e temperatura retal nos cinco tempos estudados durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. Os dados foram submetidos à ANOVA ($p < 0,05$) e teste de Tukey. * indica diferença estatística significativa em relação ao tempo zero (T0). ^aMuir III & Hubbell, 2009. ^bWingfield & Rafee, 2002.

Variável	Unidade	T0	T20	T40	T60	T120	Valor de Referência
FC	bpm	45 ± 13,3*	27 ± 5,3*	29 ± 5,3*	28 ± 6,7*	37 ± 6,2	30-45 ^a
FR	mpm	18 ± 7,6*	10 ± 4,7*	10 ± 3,9*	8 ± 2,9*	8 ± 3,3*	8-20 ^a
PAS	mmHg	125 ± 17,5	122 ± 14,7	118 ± 9,4	119 ± 23,7	111 ± 20,6	90-140 ^b
PAD	mmHg	74 ± 14,0	73 ± 18,0	67 ± 19,5	70 ± 26,0	68 ± 10,5	60-90 ^b
PAM	mmHg	91 ± 15,7	91 ± 10,4	78 ± 16,4	90 ± 23,0	90 ± 20,9	70-105 ^b
TPC	segundo	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,5	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,8	<2 ^a
TR	°C	37,4 ± 0,4	37,4 ± 0,6	37,2 ± 0,7	37,1 ± 0,7	37,1 ± 0,5	37,5-38,3 ^a

A frequência cardíaca (**Figura 14**) nos animais estudados apresentou diferença significativa em T20, T40 e T60 em relação ao T0. Os animais apresentaram-se levemente bradicárdicos nos tempos T20, T40 e T60, retornando à frequência dentro dos parâmetros preconizados para a espécie (MUIR III & HUBBELL, 2009) no T120.

Na análise da frequência respiratória (**Figura 14**) ao longo dos tempos de coleta, percebeu-se diminuição da mesma durante a infusão, apresentando diferença estatística significativa em T20, T40, T60 e T120 em relação a T0. Apesar de em nenhum momento do estudo os animais apresentarem FR abaixo dos parâmetros normais, em T120 os valores não

retornaram ou se reaproximaram do valor basal como ocorreu com a FC. Além disso, houve um aumento da amplitude respiratória nos equinos estudados durante a infusão contínua de detomidina.

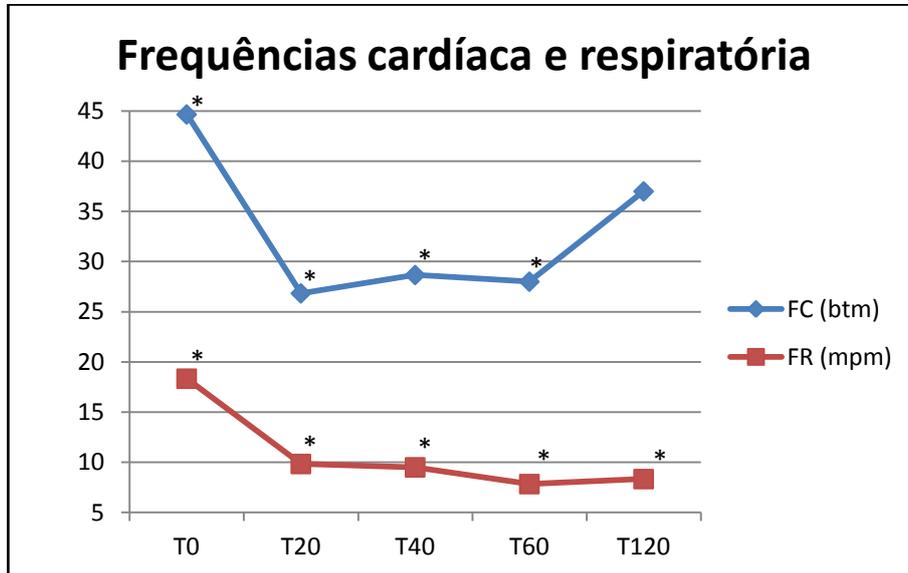


Figura 14: Gráfico com os valores das médias de T0, T20, T40, T60 e T120 das frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR) durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. * Indica diferença significativa ($p < 0,05$) em relação a T0.

Não foram observadas diferenças significativas nos valores de PAS, PAD e PAM (Figura 15), mantendo-se todas as variáveis dentro dos valores de referência para espécie em todos os tempos estudados.

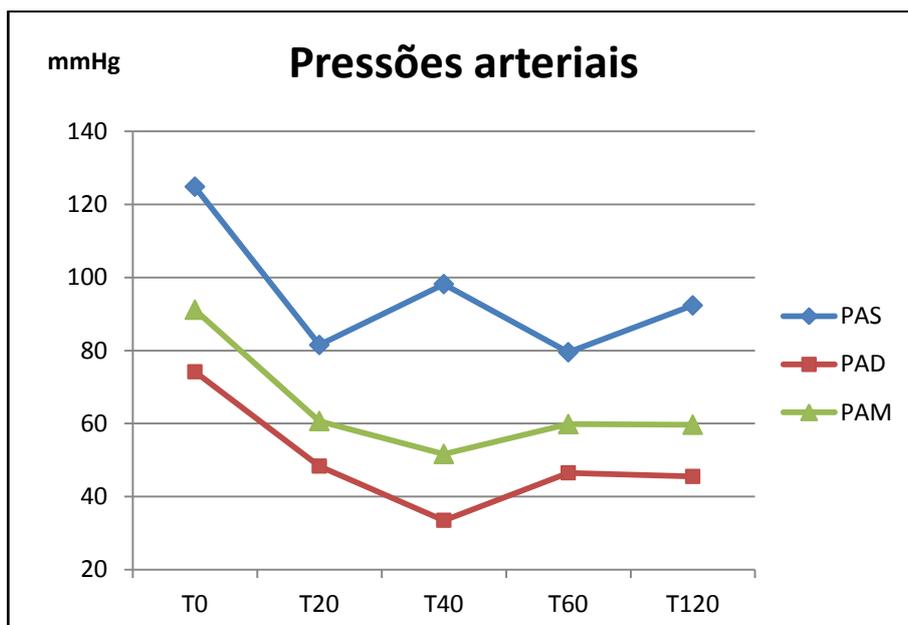


Figura 15: Gráfico com os valores das médias das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) em T0, T20, T40, T60 e T120 durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação.

No tempo de preenchimento capilar, apesar de não ter ocorrido diferença significativa entre os tempos, percebeu-se uma leve aumento do TPC a partir de T40. Com a temperatura retal também se percebeu o mesmo comportamento: uma sutil diminuição da TR sem diferença estatística significativa a partir de T40. Os animais apresentaram-se levemente hipotérmicos nos tempos estudados, de acordo com os valores preconizados para a espécie equina por Muir III & Hubbell (2009).

5.2 Hemogasometria

Os valores da avaliação hemogasométrica (**Tabela 4**), compreendendo pressão parcial arterial de oxigênio, pressão parcial arterial de dióxido de carbono, saturação de oxigênio, pH e íon bicarbonato são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 4: Médias e desvio padrão das pressões parciais de oxigênio e gás carbônico, saturação de oxigênio, pH e bicarbonato em dois tempos estudados durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. Os dados foram submetidos ao teste t de *Student* ($p < 0,05$). * indica diferença estatística significativa. ^aKaneko et al., 2008. ^bMuir III & Hubbell, 2009.

Variável	Unidade	T0	T60	Valor de Referência
PaO ₂	mmHg	114±42,5	92±12,4	>91 ^b
PaCO ₂	mmHg	42±3,9	49±5,0	38-42 ^a
SO ₂	%	98±1,3	97±0,9	95-100 ^b
pH		7,47±0,04	7,46±0,03	7,35-7,45 ^b
HCO ₃ ⁻	mmol/L	30±1,7*	35±1,5*	20-28 ^a

Não foram observadas diferenças estatísticas significativas nos valores de PaO₂, PaCO₂, SO₂ e pH, embora o pH estivesse levemente aumentado em T0 e T60 e a PaCO₂ acima dos valores de referência para a espécie em T60.

O HCO₃⁻ apresentou diferença estatisticamente significativa e valores acima dos preconizados para espécie equina em T60.

5.3 Avaliações sanguíneas

As médias das variáveis analisadas nas avaliações sanguíneas (**Tabela 5**) encontram-se abaixo, compreendendo glicose e lactato sanguíneos, insulina sérica, PPT, hematócrito, hemoglobina e eletrólitos (Na⁺, K⁺, iCa).

Tabela 5: Médias e desvio padrão das concentrações de glicose, lactato, insulina, proteína plasmática total, hematócrito, hemoglobina, sódio, potássio e cálcio ionizado nos cinco tempos estudados durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. Os dados foram submetidos à teste t de *Student* ou ANOVA e teste de Tukey ($p < 0,05$). * e ♦ indicam diferença estatística significativa entre as médias. ^aKaneko et al., 2008. ^bMuir III & Hubbell, 2009. ^cFrank, 2006. ^dToribio, 2004.

Variável	Unidade	T0	T20	T40	T60	T120	Valor de Referência
Glicose	mg/dL	98±19,0*	119±28,2	148±42,3*	144±52,9	158±56,5*	75-115 ^a
Lactato	mmol/L	2,20±0,27*	2,76±0,23*	2,40±0,21	2,53±0,3	2,43±0,42	1,11-1,78 ^a
Insulina	μUI/mL	3,43±2,59	-	-	2,31±0,76	3,83±4,49	<20 ^c
PPT	g/dL	7±0,4	6,9±0,5	6,8±0,5	6,7±0,4	6,7±0,5	6-8,5 ^b
Ht	%	38±4,4*	30±5,7*	31±3,4*♦	29±5,2*	26±3,9*♦	32-53 ^b
Hb	g/dL	12,5±2,0*	-	-	9,5±1,2*	-	11-19 ^a
Na ⁺	mmol/L	137±0,8*	-	-	139±1,9*	-	132-146 ^a
K ⁺	mmol/L	3,8±0,4	-	-	3,7±0,3	-	2,4-4,7 ^a
iCa	mmol/L	1,61±0,04*	-	-	1,50±0,05*	-	1,5-1,75 ^d

Os valores de glicose plasmática (**Figura 16**) apresentaram diferença estatística significativa em T40 e T120 em relação à T0, embora tenha ocorrido hiperglicemia em todos os tempos estudados, exceto na coleta basal.

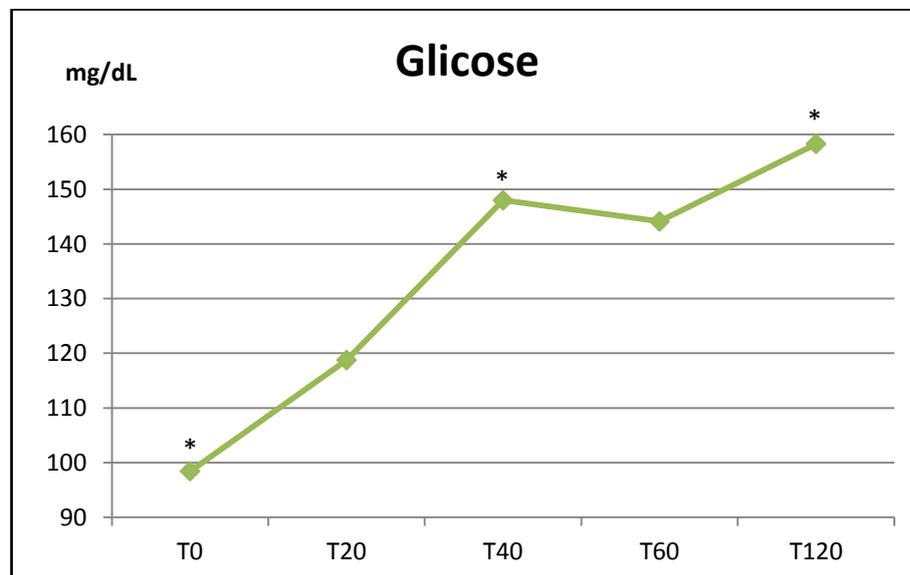


Figura 16: Gráfico com os valores das médias de T0, T20, T40, T60 e T120 da concentração de glicose plasmática durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. * Indica diferença significativa ($p < 0,05$) em relação a T0.

Todas as médias dos valores de lactato plasmático (**Figura 17**) apresentaram-se acima dos valores de referência para a espécie, com diferença estatística significativa entre T0 e T20.

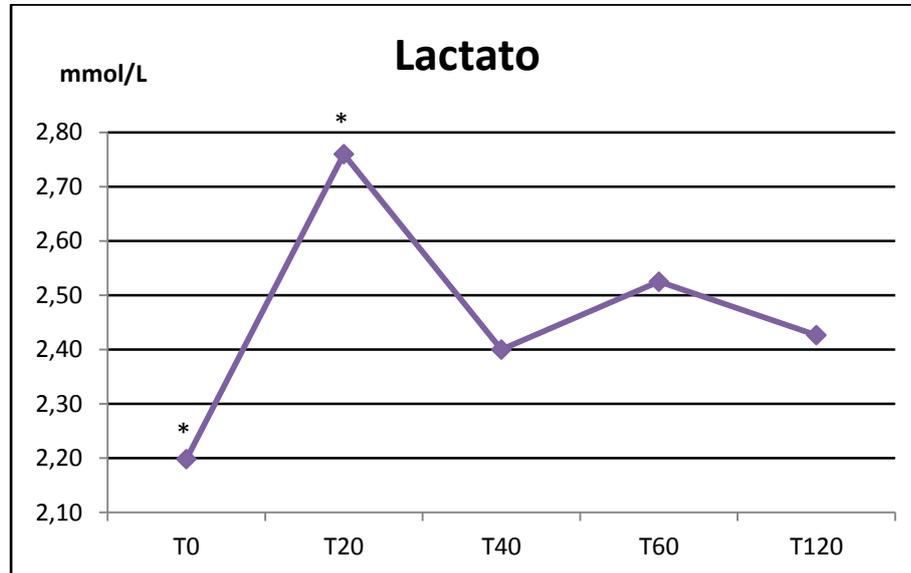


Figura 17: Gráfico com os valores das médias de T0, T20, T40, T60 e T120 da concentração de lactato plasmático durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. * Indica diferença significativa ($p < 0,05$) em relação a T0.

Todas as médias dos valores de hematócrito (**Figura 18**) apresentaram diferença estatística significativa em relação a T0. Ainda, na comparação entre os grupos, T40 e T120 também diferiram estatisticamente. A partir de T20, todas as médias estiveram abaixo do intervalo de referência para equinos.

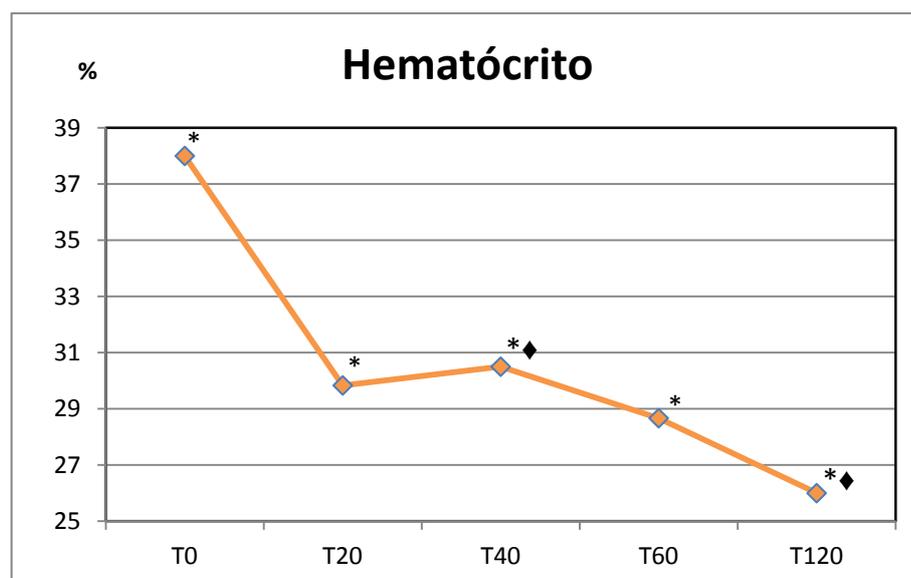


Figura 18: Gráfico com os valores das médias de T0, T20, T40, T60 e T120 do hematócrito durante infusão contínua de detomidina em equinos em estação. Símbolos iguais indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre as médias.

Os valores de hemoglobina analisados nos tempos T0 e T60 indicaram diferença significativa entre as médias, estando inclusive a média de T60 abaixo do valor preconizado para a espécie.

A análise da variável Na^+ indicou diferença estatística significativa entre as médias dos tempos estudados, apesar de ambas encontra-se dentro do intervalo de referência para a espécie estudada.

A análise da concentração plasmática de cálcio ionizado indicou diferença estatística significativa entre as médias dos tempos estudados, apesar de ambas encontra-se dentro do intervalo de referência para a espécie estudada.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nos valores de insulina, PPT e K^+ .

5.4 Glicogênio e lactato musculares

Os resultados das análises de biópsia muscular (**Tabela 6**) para determinação das frações de proglicogênio e macroglicogênio e de lactato muscular encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 6: Médias e desvio padrão das porções de proglicogênio e macroglicogênio (soma corresponde ao glicogênio total) nas amostras musculares, bem como os valores de lactato muscular. Os dados foram submetidos ao teste t de *Student* ($p < 0,05$). * indica diferença estatística significativa em relação ao tempo zero (T0).

Variável (g/kg MS)	T0	T60
Proglicogênio	105±5,5*	92±11,4*
Macroglicogênio	91±4,0	87±6,1
Glicogênio total	196±4,2*	179±13,3*
Lactato	28,7±3,0	28,5±0,6

Na análise estatística do glicogênio muscular, observa-se uma diferença significativa entre os tempos T0 e T60 no conteúdo de proglicogênio, o que acabou por interferir no valor total de glicogênio (**Figura 19**), que também apresentou diferença significativa. Os conteúdos de macroglicogênio e de lactato musculares não apresentaram diferença estatística significativa.

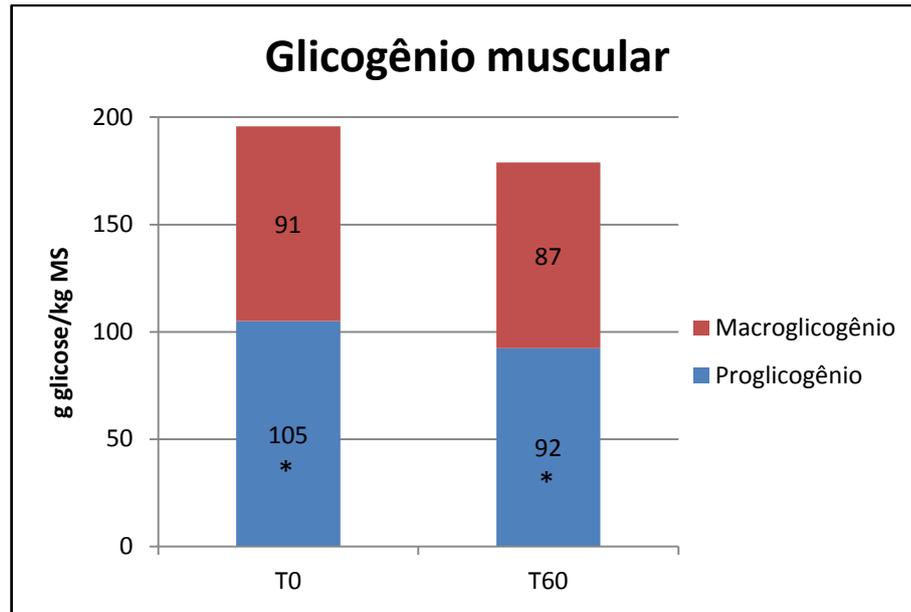


Figura 19: Gráfico com os valores das médias dos conteúdos de macroglicogênio e proglicogênio em T0 e T60 verificados no presente estudo. * Indica diferença significativa ($p < 0,05$) em relação a T0.

5.5 Urinálise

A análise estatística dos valores encontrados na urinálise (**Tabela 7**) nos tempos T0, T60 e T120 não apresentaram diferença significativa. No entanto, os valores de glicose urinária, proteína, densidade e corpos cetônicos apresentaram valores muito próximos do nível de confiança estabelecido.

Tabela 7: Valores de X_R^2 calculados de acordo com o Teste de Friedman ($p < 0,05$) para as análises de densidade, pH, leucócitos, sangue/hemoglobina, nitritos, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio, proteína e glicose na urina dos equinos estudados em T0, T60 e T120, na qual $X_R^2 \geq 7$ indicam diferença estatística significativa, enquanto $X_R^2 < 7$ indicam igualdade.

Variável	X_R^2
Densidade	5,86
pH	2,545
Leucócitos	2,205
Hemoglobina/sangue	2,035
Nitritos	2,46
Corpos cetônicos	5,69
Bilirrubina	4,5
Urobilinogênio	1,44
Proteína	6,03
Glicose	6,37

6 DISCUSSÃO

A detomidina é um agonista α_2 adrenérgico de amplo emprego na espécie equina. É um agente promotor de hipnose, analgesia e sedação. Os mecanismos envolvidos na hipnose e sedação incluem efeito direto da droga no locus coeruleus através da inibição da liberação de noradrenalina e dopamina (KAMERLING et al., 1988; SALES-CORREA et al., 1992; MUIR III & HUBBELL, 2009). A sedação e a hipnose podem ser observadas pelo abaixamento da cabeça, ptose palpebral e labial, ataxia e flexão das articulações como sinais de relaxamento muscular e diminuição da resposta a estímulos sonoros e tácteis não dolorosos (ENGLAND et al., 1992; FREEMAN & ENGLAND, 2000). Todos estes sinais foram observados nos animais estudados durante a infusão contínua de detomidina e após uma hora do seu término já haviam desaparecido.

O mecanismo pelo qual os agonistas α_2 adrenérgicos produzem analgesia ainda não encontra-se completamente elucidado. Sardari e colaboradores (2005) demonstraram os efeitos analgésicos da detomidina quando aplicada na articulação interfalângica distal. Os autores citam a inibição da atividade simpática como mecanismo principal de analgesia e a possível difusão da droga por sua alta lipossolubilidade do interior da cápsula articular, promovendo seus efeitos anestésicos nas terminações nervosas regionais. Um mecanismo aditivo de interação com receptores opióides já foi demonstrada na região espinhal como promotora da analgesia (OSSIPOV et al., 1989).

Alguns de seus efeitos adversos mais comuns e esperados, como a bradicardia e a bradipnéia, ocorreram no presente estudo. Em todos os tempos estudados durante a infusão contínua houve bradicardia em comparação ao tempo zero, inclusive com valores abaixo dos parâmetros fisiológicos normais preconizados para os equinos. Aos 60 minutos após o término da infusão, a FC retornou à normalidade. A diminuição da frequência cardíaca com o uso de agonistas α_2 adrenérgicos é dose-dependente, como observado por Wagner e colaboradores (1991). Este efeito ocorre por diferentes mecanismos, entre estes a inibição da síntese de noradrenalina a nível central, inibição da liberação das vesículas de noradrenalina no terminal sináptico, efeito reflexo com aumento do tônus vagal desencadeado pelos barorreceptores em resposta ao aumento da resistência vascular periférica e efeito cronotrópico negativo direto no miocárdio. Outro efeito frequente do uso da classe de drogas em estudo é a ocorrência de bloqueio atrioventricular de segundo grau. Neste estudo, não foi realizado eletrocardiograma e portanto esta alteração não foi avaliada. Em pacientes com desequilíbrios hemodinâmicos ou doenças cardíacas pré-existentes, o uso destes fármacos deve ser cauteloso ou evitado (ALITALO et al., 1986; SAVOLA, 1986; WAGNER et al., 1991; JONES, 1993).

Na análise da pressão arterial, observou-se manutenção dos valores normais das pressões sistólica, diastólica e média em todos os tempos estudados sem diferença estatística em relação aos valores basais. Os agonistas α_2 adrenérgicos caracterizam-se por um aumento inicial da pressão arterial mediado pela ligação destes aos receptores pós-sinápticos, provocando contração vascular e aumento da resistência vascular periférica. Visto que a regulação da pressão depende do produto entre débito cardíaco e resistência vascular periférica, o organismo consegue compensar o aumento da segunda com diminuição do débito. Por ser uma droga de ampla distribuição e rápida eliminação, a detomidina desliga-se rapidamente dos receptores e se observa o efeito hipotensor desta droga em sequência à hipertensão inicial, como resultado da inibição da liberação de noradrenalina promovida pela ligação aos receptores α_2 pré-sinápticos. É por este efeito na liberação de noradrenalina que a clonidina é utilizada em humanos como fármaco anti-hipertensivo. O uso da infusão contínua no presente estudo buscou manter por um tempo mais prolongado os níveis plasmáticos da detomidina e, por consequência, a ocupação dos receptores, para que não houvesse hipotensão e sim uma manutenção dos valores pressóricos. Esta estratégia pode ser utilizada no transoperatório ou no pós-operatório em pacientes que necessitem de apoio farmacológico para controle da pressão arterial. Após o término da infusão, poderia ser esperada uma diminuição da pressão, no entanto, nos 60 minutos procedentes à infusão, esta diminuição não foi observada, possivelmente devido a outros mecanismos neuro-hormonais de controle da pressão arterial, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopressina, peptídeo atrial natriurético e outros (ENGLAND & CLARKE, 1996; MICHELINI, 2008).

Neste estudo, ocorreu bradipnéia estatisticamente significativa em todos os tempos estudados, como esperado pelos possíveis efeitos dos agonistas α_2 adrenérgicos no locus coeruleus, inibindo o centro respiratório. Foi observada nos seis animais uma alteração no padrão respiratório caracterizado por aumento da amplitude respiratória e uma maior pausa entre o final da expiração e o início do próximo ciclo inspiratório. Esta observação foi descrita por Short et al. (1986). Uma possível explicação seria a característica dos equinos de possuírem duas fases expiratórias: uma passiva, decorrente das forças elásticas do tecido pulmonar, e uma forma ativa provocada por contração muscular direta. O relaxamento muscular provocado pelos agonistas α_2 adrenérgicos pode ser uma possível explicação para essa aparente dificuldade de iniciar o novo ciclo respiratório, que exige contração diafragmática e dos músculos intercostais. Alguns estudos indicam que após o uso de xilazina, ocorre um aumento momentâneo da FR seguido de diminuição da FR. Este efeito não foi observado com uso da detomidina nos animais estudados (WILLIAMS et al., 1985;

SHORT et al., 1986; YUNG-WEI et al, 1993; ENGLAND & CLARKE, 1996; OYAMADA et al., 1998).

A temperatura retal observada nos indivíduos estudados mostrou-se moderadamente abaixo dos valores considerados normais para a espécie. Este fato pode ser decorrente das condições ambientais durante a realização do estudo. Não houve, no entanto, diminuição da temperatura ao longo da infusão. Virtanen (1986) aponta para a ocorrência de hipotermia através de mecanismos de inibição central da termorregulação provocada pelos agonistas α_2 , embora este efeito seja mais pronunciado com o uso de xilazina que com o uso de detomidina. O mesmo autor cita a ocorrência de hipertermia com altas doses de detomidina, que pode ser induzida por estimulação dos receptores α_1 .

O tempo de preenchimento capilar não apresentou diferença significativa nos tempos estudados, indicando que, apesar do aumento da produção urinária observado, os animais não apresentaram quadro de desidratação. Não é possível extrapolar estes valores para afirmar se houve adequada perfusão tecidual, visto que para isso seria necessário calcular a disponibilidade de oxigênio, que é o produto do débito cardíaco com o conteúdo de oxigênio no sangue arterial.

Os efeitos da detomidina descritos na literatura sobre os gases sanguíneos em sua maioria apontam para uma leve diminuição da PaO_2 e um aumento da $PaCO_2$ (DAUNT & STEFFEY, 2002). Os resultados deste estudo corroboram com estas afirmações. A diminuição da FR, embora significativa, não afeta de forma pronunciada o aporte de oxigênio e a remoção de gás carbônico dos tecidos. O mecanismo compensatório do aumento da quantidade de gás carbônico diluído é o aumento do íon bicarbonato para o controle do pH sanguíneo. Da mesma forma como observado por Short e colaboradores (1986), o pH arterial encontra-se normal ou levemente aumentando em decorrência do aumento do bicarbonato. O tamponamento com o bicarbonato sanguíneo é a primeira linha de defesa do organismo contra variações do pH sanguíneo. Os pulmões e os rins são os responsáveis pelo controle a médio e longo prazo através da ventilação e da filtração de íons respectivamente. Já que a ventilação encontra-se inibida por ação da detomidina, cabe aos rins realizar esta correção através da eliminação de íons H^+ e retenção de íons HCO_3^- . Este equilíbrio segue a equação de Henderson-Hasselbach, onde $pH = pKa + \log [HCO_3^-] / \log [0,03 \cdot PaCO_2]$. De uma forma simplificada, o pH varia de acordo com a razão \log função renal/ ventilação. A ventilação é capaz de alterar rapidamente as concentrações de CO_2 , acidificando ou alcalinizando o plasma de acordo com a equação $H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$. O papel dos rins é reabsorver o HCO_3^- reciclando as reservas deste tampão e eliminar os íons H^+ excedentes, pois o

metabolismo gera grande quantidade de ácidos através do metabolismo protéico. O mais provável é que o restabelecimento da FR normal após a diminuição da concentração plasmática de detomidina seja a responsável pela normalização do pH, pois os mecanismos de controle renal são mais tardios e lentos para controle do pH (ENGLAND & CLARKE, 1996; MICHELINI, 2008)

Apesar de apresentar aumento estatístico significativo nas concentrações plasmáticas do íon sódio nos animais estudados, os valores mantiveram-se dentro do intervalo de referência para a espécie equina. Uma leve hemoconcentração pode ser a causadora deste aumento, visto o que a eliminação de água esteve aumentada, embora não tenha ocorrido um quadro clínico de desidratação. Poderia ser esperada uma diminuição da concentração de sódio pelo aumento da excreção de glicose na urina em decorrência da hiperglicemia apresentada, visto que a eliminação deste soluto na urina se dá pelo mecanismo de co-transporte com o sódio. O sistema nervoso simpático é um dos mais importantes reguladores do fluxo sanguíneo renal. A estimulação simpática moderada causa contração das arteríolas eferentes, o que eleva a fração de filtração. Um forte estímulo simpático pode levar a drástica redução do fluxo sanguíneo e da filtração por contração das arteríolas aferente e eferente. A estimulação simpática dos receptores β promovem aumento do AMPc e aumento da liberação de renina e aumento da reabsorção tubular de sódio, outro fator que contribuiria para o leve aumento do sódio circulante. No entanto, a estimulação dos receptores α_2 promovem a diminuição do AMPc e a consequente inibição da liberação de renina. A inibição da liberação de renina bloqueia o eixo renina-angiotensina-aldosterona, levando a um aumento da diurese e diminuição da reabsorção de sódio, outro fato que poderia levar à diminuição do sódio plasmático. A mesma droga é, portanto, capaz de ativar um mecanismo de excreção de água e hemoconcentração e inibir um mecanismo de retenção de sódio, o que possivelmente mantém o Na^+ em concentrações plasmáticas aceitáveis. Tanto o sódio como o potássio são íons fundamentais para a manutenção da volemia, da pressão arterial, do equilíbrio osmolar, da contração muscular e da excitabilidade das membranas. O desequilíbrio destes íons pode levar rapidamente um indivíduo ao óbito. O controle da concentração destes íons se dá através de inúmeros mecanismos, adicionando a justificativa que somente o aumento da atividade dos adrenoceptores α_2 não seriam suficientes para provocar alterações significativas, como observado com os valores de sódio e potássio neste estudo (AIRES, 2008; HOFFMAN, 2010)

Em relação ao cálcio ionizado, ocorreu uma diminuição significativa dos valores plasmáticos deste íon que se aproximaram do limite inferior do intervalo de referência para a espécie equina, com alguns animais do grupo experimental apresentando valores abaixo da

normalidade. No plasma, cerca de 40% do cálcio circulam ligados a proteínas, 45% na forma ionizada e os 15% restantes na forma complexada vários ânions, como citrato, fosfato e bicarbonato. Somente as porções ionizadas e complexadas estão disponíveis para filtração. Existe um equilíbrio constante entre estes percentuais de cálcio circulante. Do cálcio filtrado, somente 1% é excretado e sua reabsorção não é regulada por diversos hormônios. Alterações na concentração de cálcio poderiam ser relacionadas com a quantidade de proteína plasmática total. Neste estudo, as médias de PPT ao longo dos cinco tempos não se alterou, mantendo-se entre 6,7 e 7 g/dL, não exercendo, provavelmente, efeito sobre o iCa. O ADH, no entanto, é responsável pelo aumento da reabsorção renal deste soluto nos túbulos distais dos néfrons. Assim como o álcool etílico, a detomidina inibe a liberação de ADH, provocando inibição de um dos mecanismos de controle da excreção renal de cálcio, o que poderia explicar esta leve diminuição do iCa (AIRES, 2008).

A diminuição significativa observada da hemoglobina e do hematócrito corroboram com as evidências clínicas que os agonistas α_2 tendem a provocar relaxamento da cápsula esplênica, produzindo esplenomegalia e sequestro de eritrócitos no órgão. Não foi encontrada na literatura comprovações desta ação. Estudos em outras espécies indicam a presença de receptores α e β no baço. Em ratos e camundongos, os agonistas α_1 são apontados como responsáveis pela contração esplênica, com indicações que os α_2 produzam o mesmo efeito (DOCKERTY, 1998). Em equinos, não existem estudos na tentativa de marcação radioativa ou fluorescente dos receptores no leito vascular do órgão ou de estímulo farmacológico com isolamento do órgão como observado em outras espécies. Em um estudo de Hanson e colaboradores (1995), a xilazina e a adrenalina foram utilizadas para provocar diminuição e aumento do Ht, respectivamente, para determinar o peso esplênico em relação a alterações no volume sanguíneo, demonstrando os efeitos conhecidos dos agonistas no relaxamento esplênico.

As alterações na concentração de glicose plasmática já eram esperadas, visto que os efeitos dos agonistas α_2 adrenérgicos no bloqueio da liberação de insulina já estão completamente elucidado. (THURMON et al., 1982; GASTHUYS et al., 1987). De acordo com o observado por Robertson e colaboradores (1990), este efeito não ocorre em potros. A hiperglicemia resultante da utilização desta classe de sedativos não é clinicamente relevante por não alcançar níveis muito elevados. De acordo com Thurmon e colaboradores (1982), glicemia acima de 600 mg/dL, que pode ocorrer em cirurgias abdominais na qual há excessiva manipulação dos órgãos, pode causar danos ao SNC e cegueira nos equinos. A alta concentração de glicose no sangue também pode induzir uma hipovolemia por diurese

osmótica, desidratação, distúrbios de eletrólitos e pode aumentar a incidência de lesão cerebral quando ocorre antes de um evento isquêmico ou hipoxêmico (COOK, 2006). Neste estudo, o maior valor de glicose observado nos seis animais estudados foi de 248 mg/dL. Short e colaboradores (1986) testaram três doses de detomidina em equinos (20, 80 e 160 µg/kg e observaram hiperglicemia em todas, embora os animais que receberam 160 µg/kg não tenham apresentado o dobro da glicemia dos animais que receberam 80 µg/kg, indicando uma limitação da detomidina de provocar hiperglicemia.

No equino, o limiar renal de filtração da glicose é de 174 mg/dL, de acordo com Schott (2004). A eliminação de glicose pela urina não foi significativa no presente estudo, sendo observada em somente 2 dos 6 animais, possivelmente pela diluição provocada pela poliúria. A glicosúria, inclusive, não é um achado consistente da literatura. O aumento da diurese já foi relacionado com um efeito osmótico produzido pela glicose, no entanto, hoje se sabe que a detomidina é capaz de inibir a liberação de ADH pela hipófise e inibir a liberação de renina, parecendo estes serem os principais mecanismos envolvidos no aumento da diurese. Cuidados devem ser tomados com pacientes que se encontrem desidratados antes da administração da detomidina, bem como de qualquer outro agonista α_2 adrenérgico, para que um agravamento do quadro não ocorra (ENGLAND & CLARKE, 1996; MUIR III & HUBBELL, 2009).

Os animais deste estudo não foram mantidos em jejum para que não iniciassem o estudo já em hipoinsulinemia, de acordo com a recomendação para dosagem de insulina na espécie equina (FRANK, 2006). Os mesmos foram mantidos à campo no período noturno e o experimento realizado pela manhã antes da suplementação com concentrado. No entanto, a concentração de insulina em 4 dos 6 equinos encontrava-se abaixo do limiar de detecção da técnica de quimioluminescência, que corresponde a 2µUI/mL. Apesar de não ter ocorrido diferença significativa nas médias do grupo, em T60 e T120, 5 dos 6 animais não apresentaram quantidades detectáveis de insulina no soro, o que poderia indicar uma tendência na possibilidade de utilizar um número maior de unidades experimentais.

Com baixos níveis de insulina sérica, os tecidos dependentes de insulina (muscular e adiposo) são incapazes de captar a glicose disponível no sangue. O tecido adiposo é capaz de consumir suas reservas de triglicerídeos para suas necessidades metabólicas. A musculatura, ao término ou diminuição das suas reservas de glicogênio dependem do metabolismo do lactato (GUTSCHE & DEUTSCHMAN, 2006). Muitos autores concordam sobre o novo conceito do lactato desempenhando um papel na manutenção do metabolismo energético durante a atividade celular aeróbia e não apenas como um produto final de resíduos, em situações de anoxia ou hipóxia (BROOKS, 2002a; GLADDEN, 2004). Foi possível perceber

o consumo, mas não o esgotamento destas reservas, claramente com a dosagem do proglicogênio, que se constitui na porção mais facilmente mobilizável do glicogênio muscular (BRÖJER, 2001). O conteúdo de proglicogênio muscular apresentou diferença significativa ao término da infusão em comparação à avaliação basal e foi o responsável pela mesma diferença no glicogênio muscular total. A proporção de PG em relação ao glicogênio total foi de 54% antes da infusão e de 51% após a infusão, valores muito próximos dos 60% encontrados no estudo de Bröjer (2001).

As concentrações de lactato muscular não se alteraram possivelmente pelo equilíbrio das concentrações intracelulares de lactato necessários para a homeostase celular. O excesso de lactato pode provavelmente ter vazado para o compartimento extracelular, onde é rapidamente removido pelos eritrócitos. Os eritrócitos são os maiores consumidores de lactato por não possuírem mitocôndrias para a utilização aeróbia de glicose e representam o local onde até 50% do lactato presente no plasma é armazenado (GLADDEN, 2004). Desta forma, existe uma possibilidade que o aumento do lactato presente no plasma seja decorrente da diminuição dos eritrócitos na circulação, devido ao sequestro de hemácias pelo baço, e não por uma maior produção de lactato pelos tecidos insulino-dependentes que se encontram sem o aporte de glicose.

As fontes disponíveis para a formação de Acetil CoA para entrada na mitocôndria e realização da glicólise aeróbia são os ácidos graxos, os corpos cetônicos e os aminoácidos isoleucina, leucina, treonina, triptofano, lisina, fenilalanina e tirosina. Os demais aminoácidos contribuem para a formação de piruvato (que poderá transformar-se em acetil CoA ou entrar na rota da gliconeogênese) ou alimentam os substratos intermediários do ciclo de Krebs, como o α -cetoglutarato, oxalacetato, fumarato e outros. Não existe possibilidade da reação inversa de Acetil CoA em piruvato. Desta forma, as únicas fontes para formação de lactato são aquelas utilizadas para síntese de piruvato, ou seja, todo lactato formado no organismo provém basicamente das fontes de glicose – sejam elas da alimentação, do glicogênio ou da gliconeogênese – e dos seis aminoácidos citados acima (AIRES, 2008). Assim, pode-se inferir que o aumento do lactato plasmático observado no presente estudo provém da glicogenólise, visto que houve diminuição do conteúdo de glicogênio muscular.

Como visto em outras espécies, mas não comprovada em cavalos, a hiperglicemia provocada pelos agonistas α_2 adrenérgicos é acompanhado por uma hiperglucagonemia (ODA et al., 1991; SAMOLS & WEIR, 1979; KNUDDTZON, 1984; MUGGABERG & BROCKMAN, 1982), que também estimula a liberação de glicose a partir da quebra do glicogênio hepático.

A urinálise dos animais estudados não demonstrou diferenças significativas dos substratos analisados. No entanto, algumas observações são dignas de nota. A densidade urinária apresentou diminuição pelo evidente aumento de diurese. Quatro dos seis animais apresentaram uma cruz de bilirrubina em T120, quantidade que poderia ser maior se não houvesse diluição da urina. Em búfalos, foi demonstrado no soro o aumento de aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina e bilirrubina após administração de detomidina, que seria decorrente de uma maior atividade de metabolização hepática (KHAN et al., 2003). Em camelos, após administração de xilazina, ocorreu um aumento significativo de aspartato aminotransferase (AL-BUSADAH, 2002). Estudos com esta ênfase não foram realizados em equinos até o presente momento.

7 CONCLUSÃO

A utilização de uma infusão contínua de detomidina na taxa de $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ por um período de 60 minutos produz sedação estável. Há a ocorrência de bradicardia, bradipnéia, aumento do hematócrito, do conteúdo de hemoglobina, hiperglicemia, hiperlactatemia e consumo das reservas de glicogênio muscular.

O protocolo de infusão utilizado provoca estabilidade da pressão arterial média, sistólica e diastólica, tempo de preenchimento capilar, temperatura retal e nas variáveis hemogasométricas. As alterações iônicas estatisticamente significativas ocorridas durante a infusão de detomidina na dose em estudo não são clinicamente significativas.

Não ocorrem alterações significativas estatisticamente na urinálise em comparação com o momento de antes de aplicação da detomidina, bem como do conteúdo muscular de lactato.

De um ponto de vista prático, o conhecimento das interferências dos fármacos utilizados no metabolismo energético dos equinos, especialmente daqueles que exercem atividade atlética, é de grande valor para o entendimento da fisiologia desta espécie, além de possibilitar adequações terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- ADAMO, K. B.; GRAHAM, T. E. Comparison of traditional measurements with macroglycogen and proglycogen analysis of muscle glycogen. **Journal of Applied Physiology**, v. 84, n. 3, p. 908–913, 1998.
- ADAMO, K. B.; TARNOPOLSKI, M. A.; GRAHAM, T. E. Dietary carbohydrate and postexercise synthesis of proglycogen and macroglycogen in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, v. 275, n. 38 (Endocrinol. Metab.), p. E229–E234, 1998.
- AIRES, M. M. Fisiologia renal. IN: AIRES, M. M. (Ed) **Fisiologia**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- AL-BUSADAH, K. A. Effects of xylazine or xylazine followed by yohimbine on some biochemical parameters in the camel (*Camelus dromedarius*). **Pakistan Journal of Biological Science**, v. 5, n. 3, p. 352-254, 2002.
- ALEXANDER, S. L.; IRVIEN, C. H. G. The effect of the alpha-2-adrenergic agonist, clonidine, on secretion patterns and rates of adrenocorticotrophic hormone and its secretagogues in the horse. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 12, p. 874-880, 2000.
- ALITALO, I.; VAINIO, O.; KAARTINEN, L.; RAEKALLIO, M. Cardiac effects of atropine premedication in horses sedated with detomidine. *Acta Veterinaria Scandinavica*, supl. 82, p.131-136, 1986.
- BAGATINI, A.; GOMES, C. R.; MASELLA, M. Z.; REZER, G. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 5, p. 606-617, 2002.
- BECKER, H. M.; MOHEBBI, N.; PERNA, A.; GANAPATHY, V.; CAPASSO, G.; WAGNER, C. A. Localization of members of MCT monocarboxylate transporter family SLC16 in the kidney and regulation during metabolic acidosis. **American Journal of Renal Physiology**, v. 299, n. 1, p. 141-154, 2010.
- BETTSCHART-WOLFENBERGER, R.; CLARKE, K. W.; VAINIO, O.; SHOJAEI ALIABADIS, F.; DEMUTH, D. Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation. **Research in Veterinary Science**, v. 67, p. 41–46, 1999.
- BRÖJER, J. T. **Proglycogen and macroglycogen in equine skeletal muscle**. 2001. 121f. Dissertação – Faculty of Graduate Studies, University of Guelph, Canadá, 2001.
- BRÖJER, J. T.; STÄMPFLI, H. R.; GRAHAM, T. E. Effect of extraction time and acid concentration on the separation of proglycogen and macroglycogen in horse muscle samples. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 66, p. 201-206, 2002.
- BROOKS, G. A. Intra- and extra-cellular lactate shuttles. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 32, n. 4, p. 790-799, 2000.
- BROOKS, G. A. Lactate shuttle – between but not within cells? **Journal of Physiology**, v. 541, n. 2, p. 333, 2002a.

- BROOKS, G. A. Lactate shuttles in nature. **Biochemistry Society Transaction**, v. 30, n. 2, p. 258-264, 2002b.
- BUHL, R.; ERSBOLL, A. K.; LARSEN, N. H.; ERIKSEN, L.; KOCH, J. The effects of detomidine, romifidine or acepromazine on echocardiographic measurements and cardiac function in normal horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p. 1-8, 2007.
- CALDAS, A. D. A.; PORTO, A. L.; MOTTA, L. D. C.; CASULARI, L. A. Relationship between insulin and hypogonadism in men with metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.53, n. 8, p. 1005-1011, 2009.
- CARROLL, G. L.; MÁZTHEWS, N. S.; HARTSFIELD, S. M.; SLATER, M. R.; CHAMPNEY, T. H.; ERICKSON, S. W. The effect of detomidine and its antagonism with tolazoline on stress-related hormones, metabolites, physiologic responses, and behavior in awake ponies. **Veterinary Surgery**, v. 26, p. 69-77, 1997.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. **Bioquímica Ilustrada**. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
- CHRISTOVÃO, F. G.; ZAMUR, G.; MATAQUEIRO, M. I.; QUEIROZ-NETO, A. Sedative and antinociceptive effects of romifidine and xylazine in Thoroughbred mares. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 6, p. 1030-1036, 2006.
- COOK, D. R. Hypoglycemia and hyperglycemia. In: ATLEE, J. L. **Complications in anesthesia**, 2 ed., London: Saunders, p. 657-658, 2006.
- CORNICK-SEAHORN, J. L. **Veterinary anesthesia**. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001.
- CRUZ, A. M.; KERR, C. L.; BOURÉ, L. P.; SEARS, W. C. Cardiovascular effects of insufflations of the abdomen with carbon dioxide in standing horses sedated with detomidine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, n. 3, p. 357-362, 2004.
- DAUNT, D. A.; STEFFEY, E. P. Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 18, n. 1, p. 39-46, 2002.
- DEVISSCHER, L.; SCHAUVLIEGE, S.; DEWULF, J.; GASTHUYS, F. Romifidine as a constant rate infusion in isoflurane anesthetized horses: a clinical study. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 425-433, 2010.
- DOCKERTY, J. R. Subtypes of functional α_1 - and α_2 -adrenoceptors. **European Journal of Pharmacology**, v. 361, n. 1, p. 1-15, 1998.
- DÓRIA, R. G. S.; VALADÃO, C. A. A.; CANOLA, A.; GUIRRO, E. C. B. P.; MENDES, M. C.; ESCOBAR, A.; RIBEIRO, G.; NATALINI, C. C. Anestesia por isoflurano em equinos submetidos à infusão contínua de medetomidina ou xilazina. **Ciência Rural Santa Maria**, v. 39, n. 2, p. 447-452, 2009.
- DOZE, V. A.; CHEN, B. X.; TINKLENBERG, J. A.; SEGAL, I. S.; MAZE, M. Pertussis toxin and 4-aminopyridine differentially affect the hypnotic-anesthetic action of dexmedetomidine and pentobarbital. **Anesthesiology**, v. 73, p. 304-407, 1990.

DUNLOP, C.I.; DAUNT, D.A.; WAGNER, A.E.; SHAFER, S.L.; CHAPMAN, P.L.; MAZE, M. Comparison of cardiopulmonary responses to detomidine administered as an intravenous steady-state infusion vs intravenous bolus in standing horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.18, s.1, p.117-120, 1991.

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

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

ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W.; GOOSSENS, L. A comparison of the sedative effects of three α_2 -adrenoceptor agonists (romifidine, detomidina and xylazine) in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 15, p. 194-201, 1992.

FANTONI, D. T.; FUTEMA, F.; CORTOPASSI, S. R. G.; SILVA, L. C. L. C.; VERENGUER, M.; MIRANDOLA, R.; FERREIRA, M. A. Avaliação comparativa entre acepromazina, detomidina e romifidina em equinos. **Ciência Rural**, v. 29, m. 1, p. 45-50, 1999.

FIGUEIREDO, J. P.; MUIR III, W. W.; SMITH, J.; WOLFROM, G. W. Sedative and analgesic effects of romifidine in horses. **Intern J Appl Res Vet Med**, v. 3, n. 3, p. 249-258, 2005.

FRANK, N. Insulin resistance in horses. In: **Proceedings of American Association of Equine Practitioners**. San Antonio, v. 52, p. 51-54, 2006.

FREEMAN, S. L.; ENGLAND, G. C. W. Investigation of romifidine and detomidina for the clinical sedation of horses. **Veterinary Records**, v. 240, p. 507-511, 2000.

GASTHUYS, F.; TERPSTRA, P.; VAN DEN HENDE, C.; DE MOOR, A. Hyperglycaemia and Diuresis during Sedation with Detomidine in the Horse. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 34, n. 1-10, p. 641-648, 1987.

GLADDEN, L. B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. **Journal of Physiology**, v. 558, p. 5-30, 2004.

GOODRICH, L. R.; LUDDERS, J. W. How to attain effective and consistent sedation for standing procedures in the horse using constant rate infusion. In: 50th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 2004, Denver, Colorado.

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

GUTSCHE, J.; DEUTSCHMAN, C. S. Sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and multiple organ dysfunction syndrome. In: ATLEE, J. L. **Complications in anesthesia**, 2 ed Philadelphia: Saunders, p. 496-499, 2006.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of Medical Physiology**. 10th . ed. Philadelphia: Saunders, 2000.

- HANSON, C. M.; KLINE, K. H.; FOREMAN, J. H.; FREY, L. P.; COOPER, S. M. Heart and spleen mass related to blood parameter changes after epinephrine injection. **Equine Veterinary Journal**, v. 27, supl. 18, p. 113-116, 1995.
- HOFFMANN, B. B. Ativadores do adrenoceptor e outros fármacos simpatomiméticos. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10.ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- IMMONEN, K.; KAUFFMAN, R. G.; SCHAEFER, D. M.; PUOLANNE, E. Glycogen concentrations in bovine longissimus dorsi muscle. **Meat Science**, v. 54, p. 163-167, 2000.
- JONES, D. L. Clinical effects of detomidine with or without atropine used for arthrocentesis in horses. **Canadian Veterinary Journal**, v. 34: p. 296-300, 1993.
- KALCHOFNER K. S.; PICEK S.; RINGER S. K.; JACKSON M.; HASSIG M.; BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. A study of cardiovascular function under controlled and spontaneous ventilation in isoflurane-medetomidine anaesthetized horses. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 5, p. 426-435, 2009.
- KAMERLING, S. G.; CRAVENS, W. M. T.; BAGWELL, C. A. Objective assessment of detomidine-induced analgesia and sedation in the horse. **European Journal of Pharmacology**, v. 151, p. 1-8, 1988.
- KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6 ed., San Diego: Elsevier Academic Press, p. 884-885, 2008.
- KAUKINEN, K.; ASPEGRÉN, J.; HYYPPÄ, S.; TAMM, L.; SALONEN, J. S. Bioavailability of detomidine administered sublingually to horses as an oromucosal gel. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 34, p. 76–81, 2009..
- KHAN, M. A.; ASHRAF, M.; PERVEZ, K.; HASHMI, H. A.; MAHMOOD, A. K. Effects of Detomidine on Blood Chemistry and Electrolyte Profile in Buffalo Calves. **International Journal of Agriculture & Biology**, v. 5, n.3, 2003
- KHAN, Z. P.; FERGUSON, C. N.; JONES, R. M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. **Anesthesia**, v. 54, p. 146-165, 1999.
- KNUDTZON, J. Adrenergic effects on plasma levels of glucagon, insulin, glucose and free fatty acids in rabbits. **Hormone and Metabolic Research**, v. 16, p. 415-422, 1984.
- KRUGER, K.; STEGMANN, G. F. Partial intravenous anaesthesia in 5 horses using ketamine, lidocaine, medetomidine and halothane. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 80, n. 4, p. 233–236, 2009.
- MARCILLA, M. G.; SCHAUVLIEGE, S.; DUCHATEAU, L.; GASTHUYS, F. Cardiopulmonary effects of two constant rate infusions of dexmedetomidine in isoflurane anaesthetized ponies. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 311–321, 2010.
- MCARDLE, W. D; KATCH, V. L.; KATCH, F. I. **Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance**. 6th. ed. Philadelphia: Lippincott, 2006.
- MCDONNELL, S. M.; LOVE, C. C. Xylazine-induced ex copula ejaculation in stallions. **Theriogenology**, v. 36, n. 1, p. 73-77, 1991.

- MICHELINI, L. C. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais. IN: AIRES, M. M. (Ed) **Fisiologia**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- MOENS, Y.; LANZ, F.; DOHERR, M. G.; SCHATZMANN, U. A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidina and romifidine on experimental pain in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, p. 183-190, 2003.
- MUGGABERG, J.; BROCKMAN, R. P. Effect of adrenergic drugs on glucose and plasma glucagon and insulin responses to xylazine in sheep. **Research in Veterinary Science**, v. 33, p. 118-120, 1982.
- MUIR III, W. M.; HUBBELL, J. A. **Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy**. 2. ed. Saint Louis: Mosby Year Book, 2009.
- NELSON, D. L.; COX, M. M.. **Lehninger Principles of Biochemistry**. 4 ed. Nova Iorque: W. H. Freeman, 2004.
- NYMAN, G.; MARNTELL, S.; EDNER, A.; FUNKQUIST, P.; MORGAN, K.; HEDENSTIERNAS, G. Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 51, p. 22-30, 2009.
- ODA, S.; FUJIMURA, K.; SASAKI, Y.; OHNEDA, A. α 2-adrenergic modulation of glucagon and insulin secretions in sheep. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 163, p. 101-110, 1991.
- OSSIPOV, M. H.; SUAREZ, L. J.; SPAULDING, T. C. Antinociceptive Interactions Between Alpha,-Adrenergic and Opiate Agonists at the Spinal Level in Rodents. **Anesthesia and Analgesia**, v. 68, p. 194-200, 1989.
- OYAMADA, Y.; BALLANTYNE, D.; MUCKENHOFF, K.; SCHEID, P. Respiration-modulated membrane potential and chemosensitivity of locus coeruleus neurones in the in vitro brainstem—spinal cord of the neonatal rat. **Journal of Physiology**, v. 513, n. 2, p. 381-398, 1998.
- PERTOVAARA, A. Antinociception induced by alpha-2-adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. **Progress in Neurobiology**, v. 40, n. 6, p. 691-709, 1993.
- PHILIPP, M.; BREDE, M.; HEIN, L. Physiological significance of alpha 2-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**. v. 283, p. 287–295, 2002.
- PHILP, A.; MACDONALD, A. L.; WATT, P. W. Lactate – a signal coordinating cell and systemic function. **The Journal of Experimental Biology**. v. 208, p. 4561-4575, 2005.
- PÖSÖ, A. R. Monocarboxylate transporters and lactate metabolism in equine athletes: a review. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 43, p. 63-74, 2002.
- POPESKO, P. **Atlas de anatomía topográfica de los animales domésticos**. 2. ed. Barcelona: Masson, 1998.
- RAMSAY, E. C.; GEISER, D.; CARTER, W.; TOBIN, T. Serum concentrations and effects of detomidina delivered orally to horses in three different mediums. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 29, p. 219-222, 2002.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; GARDNER, P. **Pharmacology**. 3.ed. New York: Churchill Livingstone, 1995.

REMIÃO, J. O. R.; SIQUEIRA, A. J. S.; AZEVEDO, A. M. P. **Bioquímica: guia de aulas práticas**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2003.

RINGER, S. K.; KALCHOFNER, K.; BOLLER, J.; FURST, A.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. Clinical comparison of two anaesthetic protocols using lidocaine or medetomidine in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p. 257–268, 2007.

ROBERTSON, S. A.; CARTER, S. W.; DONOVAN, M.; STEELE, C. Effects of intravenous xylazine hydrochloride on blood glucose, plasma insulin and rectal temperature in neonatal foals. **Equine Veterinary Journal**, v. 22, n. 1, p. 43-47, 1990.

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

SAITO, M.; SAITOH, T.; INOUE, S. Alpha 2-adrenergic modulation of pancreatic glucagon secretion in rats. **Physiology & Behavior**, v. 51, n. 6, p. 1165-1171, 1992.

SALES-CORREA, C.; RABIN, B. C.; MAZE, M. A. Hypnotic response to dexmedetomidine, an α_2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. **Anesthesiology**, v. 76, n. 6, p. 948-952, 1992.

SALONEN, J. S.; VÄHÄ-VAHE, T.; VAINIO, O.; VAKKURI, O. Single-dose pharmacokinetics of detomidina in the horse and cow. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 12, p. 65-72, 1989.

SAMOLS, E.; WEIR, G. C. Adrenergic modulation of pancreatic A, B, and D cells – α -adrenergic suppression and β -adrenergic stimulation of somatostatin secretion, α -adrenergic stimulation of glucagon secretion in the perfused dog pancreas. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 63, p. 230-238, 1979.

SARDARI, K.; KAZEMI, H.; MOHRI, M.; RENE VANWEEREN, P. Analgesia effects of detomidine HCl when administered into the distal interphalangeal joint in horses with experimental solar pain. **Journal of Veterinary Science**, v. 25, n. 6, p. 262-265, 2005.

SAVOLA, J. M. Cardiovascular actions of detomidine. **Acta Veterinaria Scandinavica**, suppl. 82, p.47-57, 1986.

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

SCHOTT, H. C. Examination of the Urinary System. In: REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELTON, D. C. (Eds) **Equine Internal Medicine**. Missouri: Saunders, 2004.

SHORT, C. E.; MATTHEWS, N.; HARVEY, R.; TYNER, C. L. Cardiovascular and pulmonary function studies of a new sedative/analgetic (detomidine/Domosedan) for use

alone in horses or as a preanesthetic. **Acta Veterinaria Scandinavica**, supl. 82, p. 139-155, 1986.

STEFFEY, E. P.; PASCOE, P. J. Detomidine reduces isoflurane anesthetic requirement (MAC) in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 29, p. 223-227, 2002.

STOELTING, R. K.; HILLIER, S. C. **Manual de Farmacologia e fisiologia na prática anestésica**. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

SUTTON, D. G. M.; PRESTON, T.; CHRISTLEY, R. M.; COHEN, N. D.; LOVE, S.; ROUSSEL, A. J. The effects of xylazine, detomidina, acepromazine and butorphanol on equine solid phase gastric emptyng rate. **Equine Veterinary Journal**, v. 34, n. 5, p. 486-492, 2002.

TAYLOR, P. M.; KIRBY, J. J.; SHRIMPTON, D. J.; JOHNSON, C. B. Cardiovascular effects of surgical castration during anaesthesia maintained with halothane or infusion of detomidine, ketamine and guaifenesin in ponies. **Equine Veterinary Journal**, v. 30, n. 4, p. 304-309, 1998.

TAYLOR, P. M.; LUNA, S. P. L. Total intravenous anesthesia in ponies using detomidine, ketamine and guaifenesin: pharmacokinetics, cardiopulmonary and endocrine effects. **Research in Veterinary Science**, v. 59, p. 17-23, 1995.

THURMON, J. C.; DAVIS, C. N.; DAVIS, L. E.; STOKER, R. A.; BENSON, G. J.; LOCK, T. F. Xylazine hydrochloride-induced hyperglycemia and hypoinsulinemia in thoroughbred horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 5, n. 4, p. 241-245, 1982.

TORIBIO, R. E. Disorders of the endocrine system. In: REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELTON, D. C. (Eds) **Equine Internal Medicine**. Missouri: Saunders, 2004.

TORIS, C. B.; GLEASON, M. L.; CAMRAS, C. B.; YABLONSKI, M.E. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. **Archives of Ophthalmology**, v. 113, n. 12, p. 1514-1517, 1995.

ULDRY, M.; THORENS, B. The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. **Pflugers Archives**, v. 477. N. 5, p. 480-489, 2004.

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

VAN DIJK, P.; LANKVELD, D. P. K.; RIJKENHUIZEN, A. B. M.; JONKER, F. H. Hormonal, metabolic and physiological effects of laparoscopic surgery using a detomidina-buprenorphine combination in standing horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, p. 71-79, 2003.

VIRTANEN, R. Pharmacology of detomidine and other α_2 -adrenoceptor agonists in the brain. **Acta Veterinaria Scandinavica**, supl. 82, p. 35-46, 1986.

VIRTANEN, R.; MACDONALD, E. Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some adrenoceptor-mediated responses in the central and peripheral nervous systems. **European Journal of Pharmacology**, v. 115, p. 277-284, 1985.

VITAL, M. A. B. F. Introdução ao Sistema Nervoso Autônomo. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Eds.) **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 5, p. 51-66.

VITAL, M. A. B. F.; ACCO, A. Agonistas e antagonistas adrenérgicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Eds.) **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 7, p. 81-96.

WAGNER, A. E.; DUNLOP, C. I.; HEATH, R. B.; TURNER, A. S.; TROTTER, G. W. Hemodynamic function during neurectomy in halothane anesthetized horses with or without constant dose detomidine infusion. **Veterinary Surgery**, v. 21, n. 3, p. 248-255, 1992.

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

WILLIAMS, J. T.; HENDERSON, G.; NORTH, R. A. Characterization of alpha-2-adrenoceptors which increase potassium conductance in rat locus coeruleus neurons. **Neuroscience**, v. 14, p. 95-101, 1985.

WILSON, D. V.; BOHART, G. V.; EVANS, A. T.; ROBERTSON, S.; RONDENAY, Y. Retrospective analysis of detomidine infusion for standing chemical restraint in 51 horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 29, p. 54-57, 2002.

WINGFIELD, W. E.; RAFEE, M. R. **The Veterinary ICU Book**. Jackson Hole: Teton New Media, 2002.

WRIGHT, E. E.; SIMPSON, E. R. Inhibition of the lipolytic action of beta-adrenergic agonists in human adipocytes by alpha-adrenergic agonists. **Journal of Lipid Research**, v. 22, p. 1265-1270, 1981.

YAMASHITA, K.; TSUBAKISHITA, S.; FUTAOK, S.; UEDA, I.; HAMAGUCHI, H.; SENO, T.; KATO, S.; IZUMISAWA, Y.; KOTANI, T.; MUIR, W. W. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 62, n.10, p. 1025-1032, 2000.

YUNG-WEI, H.; CORTINEZ, L. I.; ROBERTSON, K. M.; KEIFER, J. C.; SUM-PING, S. T.; MORETTI, E. W.; YOUNG, C. C.; WRIGHT, D. R.; MACLEOD, D. B.; SOMMA, J. Dexmedetomidine Pharmacodynamics: Part I: Crossover Comparison of the Respiratory Effects of Dexmedetomidine and Remifentanyl in Healthy Volunteers. **Anesthesiology**, v. 101, n. 5, p. 1066-1076, 2004.