

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA SOBRE OS
EFEITOS DA ANESTESIA GERAL INTRAVENOSA NOS PARÂMETROS
ENDÓCRINOS E METABÓLICOS RELACIONADOS AO ESTRESSE EM EQÜINOS**

Jarbas Francisco da Costa Castro Júnior

Porto Alegre, 2003

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA SOBRE OS
EFEITOS DA ANESTESIA GERAL INTRAVENOSA NOS PARÂMETROS
ENDÓCRINOS E METABÓLICOS RELACIONADOS AO ESTRESSE EM EQUÍNOS**

Autor: Jarbas Francisco da Costa Castro
Júnior

Tese apresentada como requisito para
obtenção do grau de Doutor em Ciências
Veterinárias na área de Morfologia, Cirurgia
e Patologia Animal

Orientador: João Roberto Braga de Mello

Porto Alegre
2003

APROVADO POR:

Bruna, Renata , Bernardo e Laura não sei se este é o certo mas é um caminho a seguir.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. João Roberto Braga de Mello, pela confiança acima de tudo mas também pela sua amizade e compreensão.

Ao Prof. Dr. Antônio de Pádua Ferreira da Silva Filho, pela amizade e pelo exemplo de dedicação ao ensino e a atividade acadêmica.

Ao Médico Veterinário Bertoldo Eduardo Sell, responsável pelo início desta caminhada.

À Médica Veterinária Elisabeth Caldas Soares, pela realização das análises hematológicas e pela amizade empenhada nesta e em outras atividades.

Ao Dr. Ricardo Santalucia Bruck e a Fundação Instituto de Cardiologia, responsáveis pelas avaliações gasométricas.

Ao Dr. Francisco Lhulhier pela orientação e colaboração nas dosagens hormonais. Da mesma forma, ao Hospital de Clínicas da UFGRS onde foram realizados estes ensaios.

Ao Jockey Club do Rio Grande do Sul, que pela cedência de espaço permitiu o desenvolvimento deste trabalho.

Aos Médicos Veterinários que permitiram o uso de seus pacientes para que este trabalho fosse viabilizado.

Ao Américo Jesus e Souza, imprescindível para o desenvolvimento deste projeto

Às pessoas que por seu exemplo e incentivo não me deixaram desistir.

Aos meus pais, que proporcionaram a mim tudo o que a eles não foi permitido e que desta forma, espero retribuir pelo menos uma parte. A minha irmã e cunhado, eternos parceiros.

Valesca, obrigado por existir na minha vida e desculpe o tempo que soneguei de vocês.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
LISTA DE MEDICAMENTOS	11
RESUMO	12
ABSTRACT	14
1 INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
1.1 Aspectos relativos ao estresse	16
1.2 Estresse cirúrgico e anestésico	24
1.3 Aspectos relativos à anestesia geral intravenosa em eqüinos	33
1.3.1 Fenotiazínicos	33
1.3.2 Benzodiazepínicos	36
1.3.3 Tiletamina	41
1.3.4 Agonistas adrenérgicos α -2	42
1.4 Combinações anestésicas	46
1.5 Função cardíaca	54
1.6 Função respiratória	55
1.7 Hematologia	56
2 OBJETIVOS	58
2.1 Gerais	58
2.2 Específicos	58
3 HIPÓTESES	59
3.1 Hipótese Conceitual	59
3.2 Hipóteses Operacionais	59
4 MATERIAL E MÉTODOS	61
4.1 Animais experimentais	61
4.2 Tamanho da amostra	61
4.3 Grupos e tratamentos	62
4.4 Amostragens e tempos de colheitas	62
4.4.1 Tempos de colheita e verificação de parâmetros	62
4.4.2 Colheitas de sangue	63

4.4.2.1 Hematologia	63
4.4.2.2 Dosagem de ACTH e cortisol	63
4.4.2.4 Gasometria	64
4.5 Eletrocardiograma	64
4.6 Análise estatística	64
5 RESULTADOS.....	65
5.1 Concentrações plasmáticas de ACTH e cortisol.....	65
5.2 Concentrações séricas de glicose e lactato	67
5.3 Gasometria arterial.....	68
5.4 Valores de hemoglobina, hematócrito, eritrócitos e leucócitos	69
5.5 Função cardíaca e cardiocirculatória.....	70
5.6 Frequência respiratória	71
5.7 Tempo de imobilidade	72
6 DISCUSSÃO.....	74
6.1 Aspectos clínicos	74
6.2 Aspectos relativos ao ACTH	76
6.3 Aspectos relativos ao cortisol	80
6.4 Aspectos relativos à glicose.....	82
6.5 Aspectos relativos ao lactato	83
6.6 Aspectos hematológicos	84
6.7 Aspectos relativos à função cardiocirculatória	85
6.8 Aspectos relativos à função respiratória e gasometria arterial	87
CONCLUSÕES	92
BIBLIOGRAFIA CITADA	93

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Concentração plasmática de ACTH (pmol.l^{-1}) e cortisol (nmol.l^{-1}) em eqüinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré- anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo. 66
- Tabela 2 - Concentrações séricas de glicose (mmol.l^{-1}) e lactato (mmol.l^{-1}) em eqüinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré- anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo. 68
- Tabela 3 - Pressão parcial arterial de oxigênio (mmHg), pressão parcial arterial de dióxido de carbono (mmHg) e pH do sangue arterial de eqüinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré- anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo. 69
- Tabela 4 - Concentração plasmática de hemoglobina (g.dl^{-1}), hematócrito (%), quantidade de eritrócitos ($.10^6 \text{.mm}^{3-1}$) e quantidade de leucócitos (.mm^{3-1}) de eqüinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré- anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo. 70
- Tabela 5 - Frequência cardíaca em eqüinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré- anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo. 71
- Tabela 6 - Frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto = mrpm) em eqüinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré- anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo. 72
- Tabela 7 - Tempo de imobilidade (minutos) em eqüinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré- anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$). Os dados foram obtidos a partir da obtenção do decúbito até a detecção do primeiro movimento espontâneo do eqüino anestesiado. Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo. 73

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Concentração plasmática de ACTH (pmol.l^{-1}) e cortisol (nmol.l^{-1}) em eqüinos submetidos a administração de diazepam ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV) e romifidina ($80\mu\text{g.kg}^{-1}$ IV) para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo..... 67

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico

aa α -2: agonista (s) adrenérgico (s) alfa-2

b.p.m.: batimentos por minuto

bzd: benzodiazepínicos

FC: frequência cardíaca

FR: frequência respiratória

Hb: hemoglobina

Ht: hematócrito

HHA: hipotalâmico-hipofisário-adrenal

IV: intravenoso (a)

MPA: medicação pré-anestésica

m.r.p.m.: movimentos respiratórios por minuto

PaO₂ : pressão arterial parcial de oxigênio

PaCO₂ : pressão arterial parcial de dióxido de carbono

LISTA DE MEDICAMENTOS

NOME COMERCIAL	PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO
ACEPRAN 1%	Acepromazina	Univet
VALIUM	Diazepam	Roche
SEDIVET	Romifidina	Boheringer-Ingelheim
ZOLETIL	Tiletamina-zolazepam (1:1)	Virbac

RESUMO

O estresse é considerado ao mesmo tempo um mecanismo de defesa contra diferentes fatores agressores e a causa de importantes alterações orgânicas que podem levar ao estabelecimento de estados mórbidos.

A definição de estresse em animais é tema de controvérsia, no entanto a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) é utilizado como parâmetro para avaliação do grau de alteração imposto.

Em eqüinos, a anestesia isoladamente pode desencadear a cascata de eventos ligados ao estresse, não necessitando como em outras espécies a participação de intervenções cirúrgicas. No entanto, a anestesia geral intravenosa têm sido considerada como menos agressiva e conseqüentemente não desencadeadora de estresse.

No presente estudo foi avaliado uma combinação para indução anestésica, a tiletamina-zolazepam (TZ=1,1 mg.kg⁻¹), tendo como medicação pré-anestésica a romifidina (80 µg.kg⁻¹), utilizada isolada ou associada a acepromazina (0,08 mg.kg⁻¹) ou diazepam (0,1 mg. .kg⁻¹).

A romifidina é um agonista adrenérgico α -2, de marcada ação sedativa e miorrelaxante. A acepromazina é um derivado fenotiazínico cuja ação tranqüilizante tem sido aplicada na combinação com diversos outros fármacos para indução anestésica. O diazepam é considerado o benzodiazepínico clássico, com atividade ansiolítica e miorrelaxante. Os três fármacos são de uso corrente na medicina veterinária eqüina.

A tiletamina é uma ciclohexamina de ação semelhante à cetamina e é disponível comercialmente associada ao zolazepam, na proporção de 1:1.

Foram utilizados neste trabalho 24 eqüinos de ambos os sexos, diferentes idades e raças, todos enquadrados na categoria ASA I (*American Society of Anesthesiologists*). Os animais foram divididos aleatoriamente em três grupos.

Os grupos, foram definidos pela combinação pré-anestésica como RTZ (romifidina), ARTZ (acepromazina + romifidina) e DRTZ (diazepam + romifidina). Os fármacos foram administrados por via intravenosa. Entre a romifidina e TZ foi estabelecido um intervalo de 10 minutos em todos os grupos, entre a acepromazina e a

romifidina um período de 30 minutos e, a partir da administração de diazepam, houve uma pausa de 3 horas até a romifidina.

As colheitas de sangue para as dosagens hormonais foram realizadas em três tempos nos grupos RTZ e ARTZ. Antes de qualquer fármaco (P), após a administração da MPA (M) e 15 minutos após a indução (I). No grupo DRTZ, como se desejava avaliar o efeito do benzodiazepínico isolado, foi realizada uma quarta colheita antes da administração de romifidina (B). Para os demais parâmetros os tempos considerados foram P e I.

Foram avaliados a concentração plasmática de ACTH e cortisol, a concentração sérica de glicose e lactato, frequências cardíaca e respiratória, parâmetros hematológicos (eritrócitos, leucócitos, hemograma e hemoglobina), gasometria arterial, traçado eletrocardiográfico e tempo de imobilidade.

Os dados foram analisados estatisticamente por ANOVA para medidas repetidas e teste t de Student. O nível de significância foi de $\alpha=0,05$.

Os resultados revelaram que a anestesia geral intravenosa com os protocolos propostos, não desencadeou a ativação do eixo HHA, exceção feita ao Grupo ARTZ. Os valores de ACTH diferiram entre o grupo DRTZ e os demais, sendo que neste houve valores inferiores. Não houve diferença estatística nos valores dos demais parâmetros com exceção da frequência cardíaca que no grupo RTZ não revelou variações entre as colheitas.

O tempo de imobilidade observado no grupo ARTZ foi superior aos demais.

ABSTRACT

The stress is both a defense mechanism against several injury factors and the cause of organic changes that can develop morbid status.

In animal, the definition of stress is controversial. However, the activation of hipotalamic-pituitary-adrenal axis is used as a parameter to evaluate the degree of change over the organism.

In horses, the anesthetic procedure can isolatedly begin the cascade of events linked to stress. It is not necessary, like in other species, a surgical injury to develop the process. The total intravenous anesthesia however hasn't being considered related to stress activation.

At this work, the anesthetic association tiletamine-zolazepam ($TZ=1,1 \text{ mg.Kg}^{-1}$) was evaluated with pre-anesthetic medication romifidine ($R=80 \text{ } \mu\text{g.Kg}^{-1}$) used alone or in association with acepromazine ($A=0,08 \text{ mg.Kg}^{-1}$) or diazepam ($D=0,1 \text{ mg.Kg}^{-1}$).

The romifidine is an α -2 adrenergic agonist which has a remarkable sedative and miorelaxant activity. The acepromazine is a fenotiazine derivate, which has being used in several combinations with drugs to anesthetic induction due to its tranquilizing action. The diazepam is the classic benzodiazepine with ansiolitic and miorelaxant activity. The three drugs are current in equine veterinary practice.

At this work were used 24 horses of different ages and breeds, both sexes, all in ASA I categories (*American Society of Anesthesiologists*). The animals were shared equally in three groups.

The groups were classified by the combination used in RTZ, ARTZ e DRTZ. The drugs were administrated intravenously. Between romifidine and TZ there was a period of 15 minutes of interval in all groups; between acepromazine and romifidine 30 minutes and after diazepam, 3 hours until romifidine.

The blood collections for hormonal assays were done in three times in groups RTZ and ARTZ: before any medication (P), after the pre-medication with romifidine and 15 minutes after TZ. In DRTZ, to evaluate benzodiazepine alone, there was an fourth collection before romifidine (B). To any other parameter, the time was P and I.

The plasmatic concentration of ACTH and cortisol, the seric concentration of glucose and lactate, respiratory and cardiac rates, haematologic dates, haemogasometry, electrocardiography and immobility time were evaluated.

The data were analyzed by ANOVA and Student's test. The level established was $\alpha=0,05$.

The result reveled that the general intravenously anesthesia with such protocols did not activate the HHA axis, except to combination acepromazine and romifidine as anesthetic premedication. The ACTH concentration in DRTZ group disagree with other groups with lower values. There were no differences in other data.

The immobility time in ARTZ group was superior.

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Aspectos relativos ao estresse

O conceito de estresse ainda é abstrato, a despeito de décadas de pesquisa nesta área. Todos os animais respondem a estímulos como manipulação física e traumas (cirúrgicos ou anestésicos), com diferentes componentes de ordem neural, humoral ou metabólica visando a manutenção ou reposição da homeostase. As alterações impostas por estes estímulos são genericamente denominadas como resposta ao estresse (WAGNER, 1991).

A ocorrência de alta mortalidade e morbidade é uma particularidade do equino, quando comparado às outras espécies domésticas e mesmo ao homem (JOHNSTON et al., 1995).

Experimentos em ratos mostraram que um organismo severamente agredido por um agente inespecífico como exposição ao frio, trauma cirúrgico, produção de choque medular, excessivo exercício muscular ou intoxicações com doses sub-letais de diversos fármacos, desenvolve uma síndrome típica, cujos sintomas independem da natureza do agente agressor ou do grupo farmacológico do medicamento utilizado. O autor descreveu o desencadeamento e desenvolvimento do processo em três estágios. Ele considera que o primeiro estágio seja a expressão de um alarme geral do organismo quando subitamente confrontado com uma situação crítica. A partir do contato com o agente estressante, o organismo iniciaria um processo de adaptação a este agente, o que configuraria o segundo estágio. Em permanecendo o contato com o fator promotor do estresse o indivíduo perderia a capacidade de reagir e entraria no estágio de exaustão o qual levaria a alterações orgânicas semelhantes ao primeiro estágio e que poderia levar a falência de órgãos e a morte. Como os sintomas descritos representam um esforço generalizado do organismo para adaptar-se a nova condição, seria definida uma "síndrome geral de adaptação" (SELYE, 1936; SELYE, 1937).

O termo estresse, como utilizado em um contexto veterinário não se refere a um simples parâmetro ou conjunto de reações corporais mas sim a uma classificação

heterogênea do fenômeno. Conseqüentemente, não é uma definição a ser considerada como explanatória ou como um parâmetro hipotético que reflete a influência combinada de diferentes condições adversas. O fenômeno é usualmente vinculado a uma profunda alteração fisiológica, geralmente associado a um processo de doença. Há também controvérsia quando consideradas algumas posições de pesquisadores sobre o assunto já que, para alguns, estresse é uma situação extrema e indesejável enquanto outros consideram-no um parâmetro normal e desejável já que representa uma reação para adaptação do indivíduo (FRASER, et al., 1975).

O entendimento do mecanismo de estresse em animais toma importância pelo fato de que se deseja evitar o sofrimento ao tratarmos com outras espécies. A capacidade de definir e medir o estresse imposto aos animais pode proporcionar um caminho para prevenção de causas e obtenção do bem-estar geral (MOBERG, 1987 b).

A viabilidade da existência depende da habilidade de reagir a uma variedade de desafios e fatores estressantes com respostas adequadas a cada situação particular. Enquanto um conceito de estresse pode ser facilmente entendido, uma definição aceitável ainda permanece obscura. Estudos visando o bem-estar dos animais, trabalharam no sentido de dimensionar índices de estresse e tomaram a ativação do eixo hipotálamo-hipofisário para este propósito. Uma definição aceita envolve uma resposta neuro-endócrina e que se baseia na ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HHA). O estágio final desta ativação é a secreção de glicocorticóides a partir da córtex adrenal (HARBUZ E LIGHTMAN, 1992; BROOM & JOHNSON, 1993).

O estresse pode ser definido como uma reação do organismo a forças deletérias e que geralmente manifesta-se por alterações neuroendócrinas ou adrenocorticais. O estresse em animais geralmente é considerado de dois tipos: o estresse mental o qual pode ser desencadeado em eqüinos por um meio-ambiente hostil ou não familiar e o estresse físico ou participatório que pode ser causado por técnicas de contenção, anestesia ou cirurgia (STOTT, 1981; MUIR, 1990).

O organismo responde a uma demanda física ou psíquica pela liberação de ACTH da hipófise anterior, glicocorticóides pela córtex adrenal, adrenalina a partir da medula adrenal e noradrenalina originada dos nervos simpáticos. Estes hormônios servem para adaptar o organismo aos agentes estressores que podem induzir desde leves alterações

psicológicas até intensas agressões físicas, afetando os sistemas cardiovascular, imune e a produção energética (AXELROD & REISINE, 1984).

A agressão a um organismo, seja acidental ou cirúrgica promove alterações metabólicas, hormonais e hemodinâmicas que podem ser reproduzidas. Estas respostas são caracterizadas por alterações na homeostase de proteínas, hipermetabolismo, alteração no metabolismo de carboidratos, retenção de água e sódio e um aumento na lipólise. As alterações no metabolismo dos carboidratos incluem estímulo à gliconeogênese e redução na captação da glicose por inibição da insulina o que resulta em hiperglicemia. A fonte principal de energia do organismo baseia-se em lipídios, sendo reduzida a lipogênese e elevada a lipólise. A tendência catabólica manifesta-se nas proteínas ocasionando um balanço negativo de nitrogênio. A magnitude destas alterações está relacionada com a intensidade da agressão (WEISSMAN, 1990).

Um animal submetido a uma situação estressante ativa três respostas biológicas principais para reagir: o comportamento, o sistema nervoso autônomo e o sistema neuroendócrino (MOBERG, 1987 a). A teoria psicobiológica do estresse envolve o sistema límbico, uma região do córtex cerebral, envolvido em alterações fisiológicas, psicológicas e comportamentais. O sistema límbico estaria relacionado com estados de prazer e dor, recompensa e punição, satisfação e aversão. A soma deste fenômenos regularia comportamentos como defesa, busca de alimento, reprodução e outras respostas ligadas a preservação da espécie (BECKER, 1987).

A ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) pelo estresse, gera uma cascata de mensagens hormonais que culminam em um aumento nas concentrações do cortisol plasmático. A regulação hipotalâmica do eixo é aparentemente complexa, envolvendo a interação de vários fatores liberadores e provavelmente um fator inibidor. Experimentos *in vitro*, utilizando células hipofisárias de ratos demonstraram que há um hormônio liberador de corticotropinas (HLC) que se constitui no mais importante secretagogo para o ACTH. Entretanto, outras substâncias incluindo arginina vasopressina (AVP), ocitocina, catecolaminas e interleucinas, também liberam ACTH e/ou potencializam a ação do HLC como liberador (ALEXANDER et al., 1996).

A avaliação do estresse promovido por fatores como frio e privação grave de alimento foi realizada por Dieterich & Holleman (1973) que utilizaram em seu estudo

parâmetros bioquímicos e hematológicos. Não foram detectadas alterações significativas nos parâmetros estudados, levando a conclusão que condições intrínsecas dos grupos estudados não permitiram e deterioração imposta por condições adversas de temperatura e alimentação.

James et al. (1970), estudaram a função adrenocortical no equino. Constataram que a administração de corticotropina assim como eventos cirúrgicos produziam uma elevação nos níveis plasmáticos de cortisol. Estas alterações no cortisol foram acompanhadas por variações na contagem de eosinófilos. Concluíram que o mecanismo de controle da função adrenocortical no equino é similar ao das outras espécies. Ao determinar variações diurnas na concentração de cortisol, detectaram que os níveis a tarde, a partir das 16:00 h seriam inferiores aos da manhã. Registraram ainda que à noite os valores atingiam 68% dos valores matinais.

Quando equinos são mantidos sob ausência de influências impostas pelos seres humanos, eles desenvolvem um ritmo circadiano para as concentrações de cortisol, com um pico plasmático pela manhã e uma queda na início da noite. Entretanto este ritmo pode ser interrompido por perturbações menores como a remoção do equino de seu ambiente habitual. Isto resulta em concentrações elevadas durante o período fisiológico de queda e uma conseqüente alteração no ritmo diário. Estas observações podem explicar a controvérsia que existe sobre a manutenção de um ritmo normal no equino. Pode-se concluir também que é difícil determinar o padrão de cortisol em um equino já que são observadas variações diurnas nas concentrações, além de influências relativas a flutuações ultradianas e ao grau de adaptação do equino ao ambiente (IRVINE & ALEXANDER, 1994).

A determinação das concentrações plasmáticas de cortisol e corticosterona em cavalos normais foi o trabalho desenvolvido por Hoffsis et al. (1970 a/b). Os autores detectaram variações diurnas com pico pela manhã e baixas concentrações à noite. Os valores de cortisol foram elevados a partir de 30 minutos da administração de ACTH e reduzidos pela dexametasona. Foi observada uma oscilação entre 1,33 e 4,20 $\mu\text{g} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$. Concluíram no entanto que várias doses de ACTH deveriam ser administradas para desenvolver um teste para hiperfunção adrenal no equino.

As respostas ao estresse começam no cérebro como uma atividade neural que é integrada no hipotálamo. O hipotálamo produz hormônios específicos que regulam as atividades das células anteriores da hipófise que, no caso do eixo adrenal agem como liberadoras de ACTH. Os principais hormônios liberadores de ACTH, o HLC e a AVP, produzem alguns efeitos distintos. O HLC influencia o comportamento em parâmetros como a ansiedade e a fome. A AVP tem pouca influência no comportamento mas, por outro lado, possui uma marcante atividade na função renal inclusive a qual atribui a este hormônio o nome de anti-diurético (HAD). Uma vez na hipófise, estes dois hormônios estimulam a secreção de ACTH o qual atua nas glândulas adrenais, liberando cortisol. A elevação do cortisol plasmático inibe a atividade de hipotálamo e hipófise, produzindo um estímulo negativo a manutenção da resposta orgânica ao estresse (ALEXANDER & IRVINE, 1998 a).

Alexander & Irvine (1998 a) computam três parâmetros para monitorar a ocorrência de estresse crônico em eqüinos: 1) a alteração do ritmo circadiano do cortisol; 2) redução nos níveis de corticosteróides ligados a globulinas e um aumento nos corticosteróides livres; 3) resposta reduzida nos teores de ACTH quando da injeção de pequenas doses de hormônios liberadores de corticotropinas.

O estresse associado ao transporte rodoviário é relacionado como um contribuinte significativo para a patogênese de problemas respiratórios em eqüinos. Os valores de hematócrito, hemoglobina, proteínas plasmáticas e cortisol sérico foram significativamente superiores nas colheitas pós-transporte e o peso corporal reduziu, indicando desidratação. Os autores consideram que 50% da elevação do cortisol foi devida à desidratação. Os valores de cortisol foram apenas 15% superiores aos do grupo controle. Dados destes mesmos autores revelam que períodos inferiores a 24 horas não promoveram elevações significativas no cortisol. O transporte modificou o ritmo normal de secreção de cortisol em repouso. Foi observado que os pulsos de liberação hormonal elevaram-se através do dia. Os autores ponderaram que o ACTH também é liberado em pulsos, no entanto, estes pulsos não encontram necessariamente correspondência na concentração de cortisol. Porém, quando houve transporte, a secreção pulsátil mudou para um padrão de liberação contínua. A elevação do cortisol durante o transporte sugere tanto uma mudança na resposta adrenal como uma prolongada e provocada liberação de ACTH. Um ponto a ser considerado é que

neste trabalho, os animais que foram regularmente alimentados manifestaram alterações apenas na atividade adrenocortical enquanto que no grupo de animais mantidos sob privação alimentar, houve mudanças no metabolismo de carboidratos (FORHEAD et al., 1995; SMITH et al., 1996). Quando comparado o efeito do transporte com a simples estabulação como um novo meio-ambiente em eqüinos, não foram observadas diferenças nas concentrações de cortisol entre os grupos. Após 24 horas, houve uma sutil elevação nos dois grupos (FRIEND et al., 1998).

Parâmetros de cortisol plasmático e ACTH em eqüinos Hanoveranos submetidos a exercícios sob condições controladas levaram a diferenças na elevação do cortisol plasmático. No entanto, não houve necessariamente reflexo da secreção de ACTH, estabelecendo-se um intervalo entre a liberação dos dois hormônios (MARC et al., 2000).

O ACTH plasmático permanece estável em sangue total a 19° C por períodos além de 3 horas, permitindo coletas para esse fim em condições de campo. Situações especiais a serem consideradas prevêm a utilização de EDTA como anti-coagulante e separação do plasma em até três horas. O plasma separado pode ser refrigerado a -20° C em um tubo plástico e mantido por períodos além de um mês. Comparando-se eqüinos normais e com Síndrome de Cushing, Couëtil et al. (1996) consideraram surpreendente que os níveis de cortisol plasmático não corresponderam a elevação observada nos valores de ACTH, tornando este parâmetro inadequado para avaliação desta patologia. Os valores registrados de ACTH no eqüino normal oscilaram entre 6,50 e 30,85 pg.ml⁻¹.

O cortisol plasmático é amplamente ligado a globulinas que regulam sua biodisponibilidade restringindo sua saída dos capilares (ALEXANDER & IRVINE, 1998b). Os níveis destas globulinas podem ser influenciados por vários fatores incluindo o estresse e, este fato pode interferir na quantidade de cortisol liberado pelas células. Se não houvesse variação nestas proteínas, sua consideração na interpretação do cortisol total seria irrelevante. No entanto diferentes fatores podem fazê-las variar. Os autores submeteram eqüinos a estresse social (introdução em um novo ambiente) e não detectaram alterações no cortisol em até 20 horas de exposição. Consideraram como explicativo para a espécie eqüina que a concentração de cortisol total não reflete a situação do eixo hipotalâmico-adrenal.

Alexander et al. (1988) avaliaram os efeitos do isolamento de potros de suas mães, uma reconhecida forma de produzir estresse emocional. Constataram que os valores de cortisol plasmático não foram alterados significativamente pelo isolamento. Entretanto, os teores de ACTH observados após o isolamento foram inversamente proporcionais aos níveis de cortisol circulante antes do isolamento.

Através do monitoramento da concentração de cortisol plasmático por 24 horas em equinos sob condições fisiológicas, Alexander et al. (1996) detectaram um ritmo circadiano com um pico pela manhã e queda à noite. Consideraram este ritmo facilmente perturbável, justificando a dificuldade de outros estudos obterem um padrão. Basearam seus estudos no período circadiano (9-15 hs.) porque obtiveram valores mais estáveis neste intervalo do que no horário de pico. Ao realizarem coletas consecutivas a partir do sangue portal hipofisário registraram que as variações de ACTH não são sempre congruentes com as oscilações de cortisol plasmático.

Malatinski et al. (1986) avaliaram os efeitos emocionais, da anestesia e do trauma cirúrgico em pacientes humanos submetidos a procedimentos de maior ou menor monta. Verificaram que o estresse emocional e da anestesia utilizada não provocaram alterações endócrinas significativas. Esta manutenção dos níveis de ACTH e cortisol pré-operatórios foi atribuída a correta escolha da medicação utilizada, principalmente no sentido de controlar a insônia.

Linden et al. (1990), compararam a resposta ao estresse quando este era provocado por atividades esportivas ou através do uso de fármacos (ACTH). Concluíram ocorrer uma resposta individual, específica, independente do tipo de estresse.

O efeito de exercícios de alta intensidade em esteira sobre os valores plasmáticos de ACTH, cortisol, adrenalina e noradrenalina foi avaliado por Kurosawa et al. (1998). O ACTH plasmático aumentou significativamente durante o exercício, em valores até setenta vezes os obtidos antes do exercício. Houve também um efeito significativo no cortisol plasmático, porém com uma dinâmica de variação não correspondente ao ACTH. Concluíram que a resposta adrenocortical pode ser limitada pela habilidade de produção da córtex adrenal. Detectaram uma alta correlação entre as concentrações plasmáticas de ACTH e lactato, reforçando a hipótese de que o aumento do lactato ativa o eixo hipofisário-adrenal.

Grossman et al., (1982) e Luna (2000) pesquisaram a influência dos opióides endógenos na liberação do ACTH. Utilizaram um antagonista opióide, a naloxona, que provocou uma elevação nas concentrações plasmáticas de ACTH, lipotropina e cortisol. Concluíram que há uma inibição tônica constante durante as 24 hs do dia e que as alterações circadianas não são devidas a variações nos opióides. Entretanto, a inibição do bloqueio é responsável, pelo menos em parte, pelo aumento de cortisol na resposta ao estresse hipoglicêmico.

Mills (1997) coloca que um estresse agudo provoca uma elevação nos níveis de cortisol. Já durante o estresse crônico, os níveis totais de cortisol podem aumentar ou diminuir o que sugere que a variação pode estar relacionada com a espécie animal e com o estímulo. Reporta ainda alguns estudos que detectaram a liberação de fatores inibidores de ACTH durante o processo de estresse crônico que viriam a bloquear a resposta a secretagogos. Em seus resultados, obtiveram que processos inflamatórios crônicos reduzem significativamente os níveis de cortisol plasmático.

A correlação entre níveis plasmáticos de glicose e atividade adrenérgica foi estabelecida por Smythe et al. (1984) que detectaram uma relação direta entre a ativação do eixo hipotalâmico pelo estresse e a elevação da glicemia, independente da atividade adrenal. Por outro lado há uma razão inversa entre a concentração plasmática de glicose e a atividade neuronal hipotalâmica.

Através da canulação do seio cavernoso para colheita de sangue efluente da hipófise, Luna & Taylor (1994) determinaram as concentrações de β -endorfina, arginina-vaso-pressina, ACTH, noradrenalina e cortisol. Concluíram que, exceto para o cortisol, o qual apresentou uma redução as 23:00 horas, não se evidenciou a presença de ritmos circadianos para os outros hormônios.

Nogueira & Barnabe (1997) dosaram cortisol em grupos de equinos separados em diferentes idades. Nos animais mais velhos detectaram uma diferença estatisticamente significativa o que os levou a concluir que o estresse prolongado pode resultar em uma redução da liberação de corticotropina pela hipófise. A secreção de opióides endógenos podem também levar a uma redução no cortisol sérico.

1.2 Estresse cirúrgico e anestésico

O anestesista confronta-se diariamente com as conseqüências da resposta orgânica ao estresse. Esta resposta manifesta-se não somente durante e após a intervenção cirúrgica mas freqüentemente antes do procedimento. Antes da cirurgia, alguns pacientes apresentam elevação nos níveis de catecolaminas devido ao medo e a ansiedade, motivo pelo qual certas pré-medicações são utilizadas para reduzir estes efeitos. Alguns pacientes podem encontrar-se em estado de estresse psicológico prolongado devido a ansiedade, ou mesmo sob estresse metabólico relacionado a uma patologia corrente. Outro fator relacionado ao estresse cirúrgico é a interferência na função ventilatória e cardiovascular (WEISSMAN, 1990).

A espécie eqüina produz uma impressão geral de ser, dentre os animais domésticos, a mais difícil de anestésiar sucessivamente e conduz a constatação que de forma diferente das outras, produz resposta ao estresse independente da realização de intervenções cirúrgicas (TAYLOR, 1996).

Procedimentos cirúrgicos ativam respostas endócrinas que resultam em mobilização de substratos e respostas metabólicas conduzindo ao catabolismo e retenção de sal e água. A resposta inicial do trauma cirúrgico é uma rápida elevação nos teores plasmáticos de hormônios catabólicos entre os quais o cortisol. Após o estímulo, o cortisol permanece elevado por um tempo variável. Apesar da elevação no cortisol estar relacionada a um crescimento no ACTH, a magnitude da variação deste último é de longe superior ao limite de resposta adrenal (TRAYNOR & HALL, 1981).

Oyama et al. (1975) constataram que em humanos, os efeitos da anestesia isolada pelo isoflurano foram insignificantes quando comparados aos resultados obtidos na realização de cirurgias. Observaram uma elevação significativa nos níveis de cortisol plasmático quando da realização de intervenções cirúrgicas o que, não ocorreu com a anestesia isolada. Registraram uma elevação insignificante nos níveis de insulina plasmático, mas, por outro lado, a elevação na glicemia foi significativa. Concluíram que a alteração na glicemia deveu-se a maior concentração no cortisol plasmático.

Heath et al. (1977) avaliaram a taxa de utilização de glicose e de gluconeogênese em ratos conscientes ou sob influência da anestesia pelo halotano. Constataram que a anestesia nas concentrações usadas interferiu muito pouco no metabolismo da glicose.

Houghton et al. (1978) compararam os níveis de cortisol plasmático e a tolerância à glicose em humanos durante anestésias extra-durais e gerais. Constataram uma estabilidade nas concentrações de cortisol no grupo de onde foi utilizada anestesia geral. A anestesia extra-dural em pacientes em vigília promoveu uma elevação no cortisol plasmático e estes valores foram mantidos durante a cirurgia. A tolerância à glicose foi mantida no grupo anestesia extra-dural as custas de uma maior liberação de insulina

Hall (1981) demonstrou através da revisão de diversas publicações que a anestesia geral em eqüinos é promotora de importantes efeitos cardiovasculares e respiratórios. Há no entanto, poucas evidências de que estas alterações sejam as responsáveis únicas pela alta incidência de mortalidade e morbidade envolvendo esta espécie (HALL & CLARKE, 1983). PARKER (1996), ressaltou os benefícios da quantificação dos riscos da anestesia em eqüinos, os quais até pouco tempo eram baseados em evidências incertas. Ele enfatizou a necessidade de pesquisas contínuas para mensurar os efeitos da anestesia geral nos principais sistemas orgânicos do eqüino e para padronizar cuidados mínimos dos anestesistas.

A investigação de outros efeitos causados pela anestesia, afetando parâmetros hormonais e metabólicos têm sido estudado em outras espécies e vêm auxiliando na elucidação dos efeitos da anestesia e cirurgia (ROBERTSON et al., 1990a; ROBERTSON et al., 1990b; MOON, 1997; HALL et al. 1998).

Thurmon et al. (1984) investigaram o uso da xilazina em éguas e constataram uma elevação temporária na glicemia e no volume urinário destes animais. Estes pesquisadores não encontraram uma explicação para a alteração no volume e concentração da urina. Greene et al. (1987) antagonizaram os efeitos hiperglicemiantes da xilazina pela utilização de ioimbina, um antagonista adrenérgico α -2, constatando desta forma o envolvimento dos receptores específicos para estes fármacos na alteração metabólica.

Clarke (1970) estudou em seres humanos os efeitos de diferentes técnicas anestésicas acompanhadas ou não por intervenções cirúrgicas e observou diferentes influências sobre a glicemia com variações não só pela cirurgia como pelos fármacos utilizados. Observaram que a dor é um estímulo importante em nível central e que a liberação de cortisol exerce parte importante no desencadeamento da hiperglicemia.

Bent et al. (1984) investigaram a influência na resposta adrenocortical da administração de doses altas de fentanil para pacientes submetidos a cirurgias abdominais. Concluíram ser discreta a participação do fármaco na prevenção do desencadeamento do eixo hipofisário-hipotalâmico-adrenal.

Anand et al. (1988), concluíram que o uso de halotano em recém-nascidos deveria ser sempre adotado em procedimentos cirúrgicos porque o anestésico promoveria uma redução na resposta ao estresse e melhoraria a estabilidade clínica durante e após a operação.

A avaliação peri-operatória em cães utilizando como parâmetro as concentrações de hormônios ligados à resposta ao estresse foi desenvolvida por Vaisänen et al., (2002). Constataram que as concentrações de noradrenalina, adrenalina e cortisol foram significativamente mais baixas no grupo que utilizou α_2 e, atribuíram a ação ansiolítica, sedativa e inibitória da secreção simpática os efeitos verificados. A ação tranqüilizante da acepromazina, ligada a atividade anti-dopaminérgica parece não ser efetiva em relação a atividade simpática e, segundo alguns autores, poderiam estimular a atividade simpatoadrenal em algumas situações estressantes. Em relação ao cortisol, o grupo onde foi utilizada acepromazina revelou concentrações plasmáticas mais elevadas possivelmente relacionadas a uma reduzida atividade sedativa. Em contrapartida, a dosagem de β -endorfina foi semelhante. O uso de α_2 atenuou a ativação peri-operatória do sistema nervoso simpático.

Lacoumenta et al. (1986), estudaram os efeitos de duas concentrações de halotano em pacientes humanos submetidos a cirurgias pélvicas e constataram que as alterações foram similares em ambas.

Robertson (1987) desenvolveu um estudo para avaliar as alterações produzidas por diferentes protocolos anestésicos nos parâmetros bioquímicos e hormonais de equinos saudáveis. Utilizou combinações injetáveis como acepromazina, tiopental e suxametônio; acepromazina, guaifenesina e tiopental e uma combinação com indução injetável (xilazina e cetamina) e manutenção pelo halotano e óxido nítrico. O primeiro grupo foi caracterizado por taquicardia, elevação significativa no lactato e frequência cardíaca e redução no hematócrito. No grupo da guaifenesina, as alterações observadas foram compatíveis com as do grupo anterior porém menos intensas. No grupo do anestésico volátil, foi observada

queda duradoura na frequência cardíaca, manutenção nos níveis de lactato após leve elevação e aumento significativo na glicemia. As dosagens de cortisol não foram consideradas devido as grandes variações individuais observadas.

Stover et al. (1988) avaliaram as alterações produzidas por exposições múltiplas ao halotano em procedimentos cirúrgicos menores e registraram mínimas alterações em parâmetros hematológicos e de bioquímica sanguínea, insuficientes para repercutirem clinicamente. As variações foram maiores do que as obtidas por uma exposição única ao halotano, mas inferiores àquelas detectadas em cirurgias de longa duração. Como foi utilizado um $\alpha\alpha\text{-2}$, os autores pressupunham a elevação na glicemia, situação que não ocorreu.

A administração de detomidina a pôneis, realizada por Carroll et al. (1997), seguida de uma solução inerte (salina) levou a uma queda nos níveis plasmáticos de cortisol enquanto a administração posterior de um antagonista do agonista adrenérgico promoveu uma elevação significativa na concentração do mesmo hormônio.

Taylor (1989), avaliou a anestesia em relação às concentrações plasmáticas de glicose, lactato, cortisol e ACTH. Constatou uma elevação em todos estes parâmetros. Observaram variações individuais nos aumentos de glicose. As alterações no cortisol e no ACTH apresentaram-se correlacionadas. Concluiu que, a anestesia isolada em eqüinos induz uma resposta substancial nos parâmetros de estresse. Preconizou o estudo de técnicas anestésicas mais benignas para esta espécie.

Kehlet (1989) coloca as técnicas de remissão ou supressão da dor como importantes não só para prevenir o estresse da cirurgia como para melhorar as condições pós-operatórias.

Robertson et al. (1990b), estudaram os efeitos provocados por cirurgias artroscópicas em eqüinos anestesiados com xilazina, guaifenesina e tiamilal sódico, e manutenção com halotano. Na indução anestésica observaram hiperglicemia e elevações não significativas nas concentrações de cortisol e lactato.

Taylor (1990), comparou a anestesia por barbitúricos com a volátil (halotano) em pôneis e detectou que a primeira não produziu alterações nos valores de glicose, lactato e cortisol. Considerou que os efeitos cardiovasculares produzidos pelo halotano são os

responsáveis pelas interferências naqueles parâmetros. A hipotensão reduz a perfusão tissular, resultando em má oxigenação e remoção deficiente de metabólitos.

Investigando a manutenção da normotensão como fator de prevenção da ativação da resposta adrenocortical, Brodbelt et al. (1998), utilizaram a metoxamina, um agonista adrenérgico alfa-1 com marcada ação vasoconstritora. Observaram que o cortisol plasmático elevou-se gradualmente após a indução anestésica e manteve-se elevado por até 120 minutos. Os valores de ACTH não se alteraram significativamente com o tempo e não houve diferença entre os grupos testados. Os autores concluíram que, a manutenção da pressão arterial apenas reduziu e, não preveniu a resposta adrenocortical.

Raekallio et al. (1991) estudaram o efeito da detomidina na atividade simpato-adrenal de eqüinos. O cortisol plasmático sofreu uma redução significativa após a administração do fármaco e esta alteração foi inferior a observada nas catecolaminas circulantes. As catecolaminas teriam influência na liberação de ACTH, o que explicaria a correlação observada nas concentrações de adrenalina e cortisol detectadas durante o estudo.

Três diferentes protocolos de anestesia geral: acepromazina, tiopental e isoflurano; xilazina, cetamina e halotano; xilazina, cetamina e isoflurano foram testados e as alterações como elevação na glicemia, cortisol plasmático e lactato levaram a conclusão de que estas combinações anestésicas, de uso corrente, são potencialmente indutoras de estresse em eqüinos (TAYLOR, 1991).

Taylor et al. (1992a) estudaram o uso de anestesia total intravenosa para indução e manutenção em eqüinos e observaram manutenção na concentração de ACTH e redução no teor de cortisol plasmático.

Estudos são desenvolvidos no sentido de estabelecer combinações de indução e manutenção anestésicas que envolvam apenas fármacos injetáveis, suprimindo os voláteis. Uma das combinações, composta de detomidina, guaifenesina e cetamina foi estudada em eqüinos sendo considerada como efetiva para manutenção de anestesia geral, com potenciais vantagens sobre técnicas inalatórias. O pulso registrado mostrou-se mais baixo do que naquelas combinações as quais não utilizam agentes adrenérgicos α -2. O traçado eletrocardiográfico revelou poucas alterações, com manutenção da onda T e apenas ocasionalmente, bloqueios átrio-ventriculares. Considerada como subjetiva, ficou uma

impressão de que a utilização de acepromazina promove uma melhor manutenção da anestesia. A concentração de lactato não mostrou elevação como observado com o uso de halotano. O ACTH e o cortisol plasmáticos não se elevaram. Os autores consideraram que os dados deste estudo indicam que pode haver uma supressão na ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário (TAYLOR et al., 1992b).

Taylor & Watkins (1992) estudaram os efeitos cardiorrespiratórios, metabólicos e endócrinos determinados pela combinação detomidina, guaifenesina e cetamina em pôneis por administrações seriadas. Observaram uma redução nos valores de cortisol, elevação na concentração de ACTH e manutenção dos valores de lactato. O aumento nas concentrações de ACTH não foi acompanhado por um aumento concomitante de cortisol. Registraram bloqueios átrio-ventriculares de segundo grau e alterações de onda T em alguns animais.

Church et al. (1994) estudaram em cães as variações nas concentrações de cortisol estimuladas pela anestesia e por cirurgias abdominais, torácicas e ortopédicas. A anestesia isolada não promoveu alterações significativas nos níveis plasmáticos de cortisol mas, por outro lado, todas as cirurgias causaram este efeito.

Taylor et al. (1995) estudaram a farmacocinética e efeitos farmacológicos induzidos por uma combinação de detomidina, cetamina e guaifenesina em pôneis. Durante a anestesia, a frequência cardíaca, a pressão arterial, o hematócrito e o pH sofreram uma leve redução em comparação aos valores basais enquanto as pressões arteriais de oxigênio e dióxido de carbono, assim como a frequência respiratória, não se alteraram significativamente. A concentração de glicose elevou-se e a de lactato não variou durante o experimento. O cortisol plasmático sofreu uma redução, enquanto o ACTH não se alterou. Os dados obtidos assemelharam-se a trabalhos prévios e ampliaram as informações no sentido que o ACTH durante a anestesia permaneceu estável e o cortisol atingiu uma concentração inferior à inicial. Estas informações diferem dos dados obtidos com a anestesia pelo halotano.

Luna & Taylor (1995) colocam que, a anestesia em eqüinos, como em outras espécies causa uma típica resposta ao estresse, com marcadas alterações endócrinas e metabólicas. Em um estudo, avaliaram os efeitos metabólicos da anestesia pelo tiopental e halotano em pôneis. A elevação na concentração de halotano, levou a uma depressão cardiorrespiratória mais prolongada e uma maior secreção adrenocortical. Houve uma

elevação na concentração plasmática de lactato e cortisol e, por outro lado uma redução no hematócrito. Concluíram que o halotano é um estímulo importante para a ativação adrenocortical.

Luna et al. (1996) compararam em pôneis os efeitos cardiorrespiratórios, endócrinos e metabólicos causados pela anestesia intravenosa e pelo halotano. Observaram hipoglicemia em ambos os grupos atribuída à supressão promovida pelos α_2 em relação à insulina. O aumento detectado no lactato plasmático durante a anestesia pelo halotano foi relacionado a redução do débito cardíaco registrada neste grupo e que leva a uma piora na perfusão tecidual e, conseqüente estímulo ao metabolismo anaeróbico, o que induz à conclusão que a anestesia intravenosa total promove melhor perfusão. Os níveis de cortisol elevaram-se quando usada a anestesia pelo halotano e reduziram-se ao ser utilizada a anestesia venosa. Foi observada pelos autores uma elevação tardia nos níveis de cortisol plasmático no grupo onde foi utilizada detomidina ao invés de xilazina, sugerindo que a primeira manteria um efeito mais prolongado. Concluíram que a anestesia total intravenosa produziu uma melhor performance cardiorrespiratória e suprimiu parte das alterações observadas quando usado o halotano.

Bettschart-Wolfensberger et al. (1996), avaliaram os efeitos fisiológicos da combinação cetamina-climazolam em pôneis, concluindo que a combinação afeta minimamente a função cardiorrespiratória e não detectaram sinais da ativação do eixo hipofisário-adrenocortical.

Robertson (1987) estudou em eqüinos as combinações de acepromazina, tiopental e suxametônio; acepromazina, guaifenesina e tiopental; xilazina e cetamina, avaliando a frequência cardíaca, hematócrito, glicose, lactato, ácidos graxos não esterificados, insulina e cortisol. Observou que a maior variação metabólica e endócrina ocorreu imediatamente após a indução anestésica.

Luna et al. (1997), investigaram a influência da anestesia sobre a ocorrência de estresse em pôneis. Compararam a anestesia intravenosa com a anestesia pelo halotano e observaram durante a anestesia volátil um notável aumento na atividade hipofisária e adrenal, aumento na concentração de β -endorfina (maior que durante a anestesia injetável), concentração de ACTH e catecolaminas superior ao outro método (diferenças não significativas) e um aumento na concentração de vasopressina. Já durante a anestesia

intravenosa observaram hiperglicemia e os valores de lactato não oscilaram em nenhum dos dois métodos. Concluíram que a anestesia promove alterações paralelas nos efluentes hipofisários e no plasma no que se refere a concentrações hormonais, demonstrando que a hipófise e as fontes periféricas de hormônio são sujeitas aos mesmos mecanismos de controle e aos mesmos estímulos.

Taylor et al. (1998) avaliaram os efeitos cardiovasculares promovidos por cirurgia (castração) em pôneis mantidos em anestesia pelo halotano (HAL) ou pela infusão de detomidina, cetamina e guaifenesina (DCG). Durante os primeiros 40 minutos de anestesia, o cortisol plasmático sofreu uma redução em ambos os grupos. Durante a cirurgia com HAL, o cortisol plasmático elevou-se significativamente. A ausência de atividade adrenocortical observada no grupo DCG foi atribuída à depressão pituitária, efeitos analgésicos ou a melhor perfusão promovida neste grupo pelos fármacos utilizados.

Moon (1997), trabalhou com um agente anestésico de curta duração (etomidato) e registrou a ocorrência de supressão adrenocortical durante e após a anestesia. Comparou com outro grupo onde foram utilizados cetamina e diazepam, não sendo observado este efeito supressivo. Os valores de cortisol obtidos foram até três vezes inferiores às tomadas pré-anestésicas.

Taylor (1998d) constatou que as intervenções cirúrgicas induzem uma alteração endócrina mínima e metabólica adicional àquelas produzidas pela anestesia isoladamente e que as alterações foram mais marcantes no período de recuperação, o que poderia relacioná-las à dor cirúrgica. Houve queda na pressão arterial em todos os grupos, sendo mais marcante quando houve cirurgia. O cortisol e o lactato elevaram-se em todos os grupos, principalmente no grupo da cirurgia. A glicose mostrou-se mais elevada no grupo sem cirurgia. Aparentemente a anestesia isolada produz em *Equidae* respostas ao estresse mais intensas do que às produzidas por uma cirurgia abdominal.

Taylor (1998a) investigou o estímulo adrenocortical durante a anestesia pelo halotano em ovelhas. Observou uma queda na pressão arterial e uma elevação nos níveis de cortisol em todos os grupos. A glicose e o lactato permaneceram estáveis. Concluíram ser a hipotensão, de mais difícil controle nesta espécie do que nos eqüinos, a principal causa para ativação do eixo hipotálamo-hipofisário.

Considerando os fatores envolvidos na ativação do eixo hipotalâmico-adrenal como resposta ao estresse, Luna & Taylor (1996) infundiram ácido láctico via intravenosa para verificar o papel deste catabólito como ativador. Não foram observadas alterações nas concentrações plasmáticas de ACTH, cortisol e catecolaminas, sendo detectada apenas elevação na β -endorfina, a qual foi relacionada ao lactato. O fato destes animais terem sido anestesiados com pentobarbital durante o estudo, corrobora outros trabalhos que não observaram estímulo adrenocortical com a utilização desta técnica anestésica.

Partindo da idéia que a hipotensão teria papel preponderante no estabelecimento da ativação do eixo hipotálamo-hipofisário, Taylor (1998b) tratou com dobutamina eqüinos anestesiados. O uso deste agonista adrenérgico visava manter a normotensão durante o processo anestésico. O resultado obtido foi que não ocorreu um bloqueio na resposta adrenocortical assim como a infusão de dobutamina isolada também não promoveu liberação de cortisol. Concluiu que a hipotensão não é isoladamente a ativadora da atividade adrenal nas anestésias pelo halotano. Ainda, visando estabelecer os efeitos da hipotensão sobre a atividade neuroendócrina em eqüinos, Taylor (1998c) administrou durante a anestesia pelo halotano, expansores plasmáticos em baixas doses associados à infusão de dobutamina e em outro grupo expansores plasmáticos isolados. Como as concentrações de ACTH e cortisol mantiveram-se estáveis, a autora concluiu que, a piora na perfusão tecidual é um fator associado à hipotensão na intensificação da atividade adrenal.

Foi avaliada por Taylor (1998e) a hiper-capnia trans-anestésica em eqüinos como fator desencadeador de estímulos simpato-adrenais. Os resultados levaram à conclusão que tanto a hipóxia como a hiper-capnia não parecem ter influência superior àquela promovida pela anestesia isoladamente.

Taylor (1998f) estudou em pôneis o efeito da hipóxia durante o processo anestésico. Avaliou variações em parâmetros como cortisol e insulina plasmáticos e glicose e lactato séricos, sem detectar variações significativas entre os grupos. Considerou que a hipóxia apesar de ser considerada um fator estressante, produziu poucos efeitos endócrinos e metabólicos.

Taylor et al. (1998) compararam os efeitos da anestesia pelo halotano e pela combinação acepromazina, cetamina e guaifenesina nos parâmetros relacionados a resposta

ao estresse. Observaram atividade adrenocortical durante a anestesia volátil o que não ocorreu na injetável.

Luna & Taylor (1998), visando estabelecer as concentrações normais de catecolaminas, cortisol e ACTH em pôneis obtiveram, a partir de plasma sanguíneo, uma variação no cortisol de 77 a 553 nmol.l⁻¹ e as dosagens de ACTH variaram de 1 a 30 pmol/l. Constataram que os valores obtidos em pôneis, com algumas exceções, foram semelhantes aos obtidos em outras espécies.

Luna et al. (1999) ao considerarem a idéia que um maior afluxo de carboidratos inibiria o desenvolvimento da resposta hormonal catabólica ao estresse, utilizaram uma infusão de glicose para pôneis anestesiados com halotano. Durante este processo não foram observadas alterações nas concentrações plasmáticas de ACTH, dinorfina, cortisol e catecolaminas. Associaram à glicose a reduzida resposta do cortisol ao processo anestésico a qual teria também influenciado uma menor taxa de liberação do ACTH, ambos processos mediados por um mecanismo de retro-alimentação negativo.

Para avaliar a função renal em eqüinos submetidos à anestesia geral, Watson et al., (2002), desenvolveram um estudo onde foi considerada a anestesia geral e pequenas cirurgias. Utilizaram como técnica anestésica a combinação xilazina, cetamina e diazepam, prévios a manutenção pelo isofluorano. A PaCO₂ oscilou entre 48 e 52 mmHg e a PaO₂ manteve-se entre 70 e 80 mmHg. Detectaram hipoglicemia a partir de 30 minutos de anestesia, com valores atingindo 5 vezes o parâmetro basal após uma hora da anestesia.

1.3 Aspectos relativos à anestesia geral intravenosa em eqüinos

1.3.1 Fenotiazínicos

Pugh (1964) indicou a acepromazina (maleato de acetilpromazina) na dose de 0,05 a 0,1 mg.kg⁻¹ de massa corporal, por via intravenosa ou intramuscular, para sedação e tranqüilização de eqüinos. Como pré-anestésico, a acepromazina potencializou os barbitúricos propiciando indução suave e recuperação anestésica mais rápida.

A acepromazina é um tranqüilizante largamente utilizado em eqüinos. É um fármaco neuroléptico pertencente a classe das fenotiazinas. Como característica dos tranqüilizantes fenotiazínicos, a acepromazina produz alterações comportamentais que permitem ao animal manter ainda muito de seu estado de alerta e coordenação. A utilização de doses a partir de $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ promove prolapso peniano e alterações no hematócrito que são detectáveis em administrações desde $0,002 \text{ mg.kg}^{-1}$ via intravenosa (BALLARD et al., 1982). A administração a eqüinos, de diferentes doses de acepromazina foi avaliada por Parry & Anderson (1983). Os autores concluíram que há uma redução na concentração de eritrócitos circulantes devido a um seqüestro esplênico de eritrócitos. Da mesma forma foram detectadas diferenças significativas na concentração de proteínas plasmáticas.

Heath & Gabel (1970) comentaram que uma pequena dose de promazina ou acepromazina foi usada em animais sadios antes da indução de anestesia geral para promover tanto uma queda quanto uma recuperação tranqüilas. Estes tranqüilizantes derivados da fenotiazina prolongam um pouco o tempo de recuperação e devem ser usados com extremo cuidado em eqüinos submetidos a cirurgias experimentais ou cursando choque endotoxêmico devido aos seus efeitos hipotensivos.

Os derivados da fenotiazina vêm sendo usados extensivamente para sedação e como medicação pré-anestésica em várias espécies animais (SOMA, 1971; LUMB & JONES, 1973; JONES et al., 1983; MUIR, 1991-a).

A maioria dos estudos disponíveis sugerem que os tranqüilizantes fenotiazínicos interferem com as ações da dopamina a nível cerebral (JONES et al. 1983; MUIR, 1991a).

Jones (1972) recomendou o uso de acepromazina para tranqüilização de eqüinos na dose de $0,03$ a $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de massa corporal.

Kerr et al. (1972) compararam os efeitos da xilazina e da acepromazina em eqüinos. Utilizaram ambos os fármacos como pré-anestésicos, sendo a acepromazina administrada na dose de $0,066 \text{ mg.kg}^{-1}$ de massa corporal com ação efetiva por 95 minutos.

Lumb & Jones (1973) registraram que a acepromazina quando usada como pré-anestésico, diminui consideravelmente a dose do agente anestésico a ser utilizado, tornando a recuperação anestésica mais tranqüila. Recomendam dose de $0,04$ a $0,08 \text{ mg.kg}^{-1}$ de massa corporal, por via intravenosa ou intramuscular.

Muir et al. (1979) testaram a associação acepromazina-xilazina e obtiveram uma estabilidade nos parâmetros hemodinâmicos.

Dodman (1980) ressaltou que em comum com outros fármacos tranqüilizantes, a acepromazina tem suas limitações como por exemplo seu efeito incerto. Comenta ainda a relativa demora no estabelecimento dos efeitos desejados. Os efeitos colaterais são relativamente incomuns mas incluem priapismo e excitação.

Os neurolépticos promovem redução na atividade motora, ação anti-emética e bloqueio alfa-adrenérgico. O mimetismo de manifestações extra-piramidais como na doença de Parkinson, sabidamente relacionada a atividade da dopamina, remete a conclusão que este grupo farmacológico media sua ação através da influência sobre a atividade neurotransmissora dopaminérgica (RICHTER, 1981).

Riebold et al. (1986) preconizaram a dose de 0,044 a 0,088 mg.kg⁻¹ para a acepromazina em eqüinos. Registraram que sua ação começa em 15 a 20 minutos após a administração intravenosa e o efeito dura aproximadamente duas horas. Este período de efeito pode ser corroborado pelo estudo da farmacocinética da acepromazina, desenvolvido por Marroum et al. (1994) que através de cromatografia de alta performance detectaram uma meia vida plasmática entre 51,7 e 148, 5 minutos, o que indica uma grande variação e uma lenta eliminação do fármaco. O efeito sedativo foi detectado como máximo em 20 minutos após administração.

Greene & Thurmon (1985) sugeriram a utilização de acepromazina como pré-anestésico nas situações onde a xilazina deve ser evitada pela ocorrência de diurese trans-cirúrgica.

Castro Jr. et al. (1987) avaliaram as alterações hematológicas produzidas pela associação guaifenesina e tionembutal, utilizando como pré-anestésico a acepromazina na dose de 0,1 mg.kg⁻¹ de massa corporal, não detectando alterações significativas.

Massone (1988), recomendou para grandes animais acepromazina na dose de 0,1 a 0,2 mg.kg⁻¹ pelas vias intravenosa, intramuscular e subcutânea. Ressaltou que em eqüinos há sete casos de priapismo citados na literatura.

Benson & Thurmon (1990) indicaram para pacientes sadios a utilização de acepromazina na dose de 0,03 a 0,06 mg.kg⁻¹ como pré-anestésico para indução de anestesia com guaifenesina e barbitúricos.

Geiser (1990) indicou a dose de acepromazina intravenosa oscilando entre 0,02 e 0,09 mg.kg⁻¹. Considerou que, para obter um efeito adequado com os tranqüilizantes fenotiazínicos, após a administração do fármaco, o paciente deve ser colocado em um local calmo, com mínima ocorrência de estímulos externos. Em pacientes excitados, os fenotiazínicos podem produzir um efeito insatisfatório.

Massone et al. (1990) trabalharam com combinações entre guaifenesina, levomepromazina e benzodiazepínicos, e concluíram que a associação com o fenotiazínico prolongou o tempo de ação, provavelmente pelo efeito hipotensor deste grupo de fármacos. Preconizaram ainda a associação de benzodiazepínicos e fenotiazínicos com a guaifenesina para realização de pequenos procedimentos a campo.

Considerando o grupo farmacológico, os fármacos fenotiazínicos são conhecidos por alterar padrões de comportamento, produzir desinteresse pelo meio ambiente, induzir a calma e ainda manter a vigília, principalmente quando o paciente é submetido a um estímulo doloroso (MUIR, 1991a).

1.3.2 Benzodiazepínicos

A otimização do manejo de pacientes em uma unidade de tratamento intensivo passa pela atenuação da resposta ao estresse. Este mecanismo neuro-endócrino eleva catecolaminas, hormônio do crescimento, vasopressina, renina-angiotensina, cortisol e outros hormônios que implementam o consumo de oxigênio, induzem a uma hiperglicemia, exacerbam a taquicardia e alteram a homeostase. Clínicos freqüentemente trabalham para controlar esta resposta enquanto reduzem o retorno do paciente a responder a estímulos através do uso de sedativos e analgésicos. Por estes fatos, é importante o conhecimento de clínicos e intensivistas no uso de benzodiazepínicos para melhor usufruir da sedação disponibilizada por estes fármacos e evitar complicações originadas da sua sub ou sobre utilização no controle de ansiedade e agitação. Os autores definem o efeito ansiolítico como a redução das respostas ao perigo real ou assumido pelo indivíduo. Os benzodiazepínicos bloqueiam a aquisição e a decodificação de novas informações. Este grupo de medicamentos promove ainda efeitos miorrelaxantes porém são desprovidos de ação analgésica. A dose recomendada vai de 0,1 a 0,2 mg.kg⁻¹ a cada 2 ou 4 horas (YOUNG & PRIELIPP, 2001).

As principais vantagens farmacológicas dos diazepínicos são as seguintes: 1) produção de amnésia; 2) mínima depressão na função cardiorrespiratória; 3) potente ação anti-convulsivante; 4) relativa segurança em sobredosagens; 5) raramente desenvolvem tolerância ou dependência física. Dentre os benzodiazepínicos disponíveis, há semelhanças e diferenças principalmente relativas à potência e seletividade para produzir efeitos específicos. O zolazepam é um derivado benzodiazepínico, inicialmente estudado para uso em humanos e, posteriormente, disponibilizado para uso veterinário em associação com a tiletamina (LIN et al., 1993).

Fragen et al. (1978), Dundee (1979) e Jensen et al. (1981) relataram que, como o diazepam, o midazolam, , causa uma depressão do sistema nervoso central, diretamente relacionada com a dose, com efeitos variando de alterações comportamentais a sedação e sono. Assim como o diazepam, o midazolam não interferiu com a transmissão neuromuscular e não afetou a ação dos agentes bloqueadores mioneurais. Ambos os benzodiazepínicos aumentaram a amplitude e duração dos potenciais na raiz dorsal da medula espinhal do gato, indicando uma exacerbação na transmissão pré-sináptica; este efeito é produzido por um mecanismo que envolve o ácido gama amino butírico (GABA). Os efeitos produzidos por ambos os fármacos não foram estatisticamente diversos, no entanto, o diazepam teria como inconveniência a promoção de irritação tecidual quando da administração intravenosa.

Jones et al.(1979) testaram as alterações cardiovasculares produzidas pelo diazepam e pelo midazolam em cães. Em nenhuma dose testada o diazepam alterou a frequência cardíaca, a pressão arterial média ou o fluxo coronariano.

Brown et al. (1979) ponderaram que os benzodiazepínicos, com seus efeitos benignos em nível cardiocirculatório e ação relativamente rápida, proporcionaram uma alternativa ao uso dos barbitúricos como agentes de indução anestésica. Avaliaram neste estudo os níveis plasmáticos do midazolam e constataram uma redução rápida em todos os pacientes, com meias vidas oscilando entre 1,3 a 2,2 horas. Não observaram após a administração do fármaco, alterações nas pressões sistólicas e diastólicas, pulso e frequência respiratória. Constataram que mesmo no pico plasmático, não houve alterações nos parâmetros cardiovasculares.

Richter (1981) revisou teorias sobre o mecanismo de ação de benzodiazepínicos e fármacos neurolépticos. O ácido gama-amino-butírico (GABA) é um mediador químico responsável por neurotransmissão inibitória. Anestésicos podem elevar suas concentrações em regiões críticas do cérebro produzindo as manifestações clínicas destes fármacos. Os benzodiazepínicos têm sua distribuição no cérebro predominantemente nas mesmas regiões onde os receptores para o GABA são presentes. Esta coincidência de distribuição regional sugere que os benzodiazepínicos têm sua ação ligada ao GABA. Esta hipótese é melhor explanada por Rudolph et al. (1999) que relacionam as respostas comportamentais induzidas pelos benzodiazepínicos a receptores GABA específicos em distintos circuitos neuronais.

Simpson & Simpson (1996) avaliaram os benzodiazepínicos e colocaram que estes fármacos são extremamente seguros, mesmo em superdosagens e com um limitado número de efeitos colaterais. Registraram a absorção e distribuição do diazepam como sendo rápidas mesmo com administração por via oral.

Brock & Hildebrand (1990) desenvolveram um estudo para avaliar a possibilidade de substituir o guaifenesina pelo diazepam (benzodiazepínico) como miorreaxante em combinações para indução de anestesia geral em equinos. Associaram aos fármacos em avaliação, xilazina e cetamina. Observaram que a dose de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de massa corporal contribuiu para uma indução anestésica tranqüila, assim como uma transição para anestesia volátil e recuperação comparáveis à guaifenesina. Consideraram como uma vantagem do diazepam em relação à guaifenesina o pequeno volume final necessário para se obter a dose terapêutica.

A redução da ansiedade pré-operatória pode promover uma série de benefícios fisiológicos e psicológicos. Vários recursos farmacêuticos são testados, mas muitos não têm seus efeitos estabelecidos até o período imediatamente próximo à cirurgia. Há várias vantagens a partir da administração de diazepam para pacientes admitidos no mesmo dia da intervenção. Entre as quais, a redução da ansiedade do paciente frente ao processo anestésico e a sedação obtidas (WITTENBERG et al., 1998; McCALL et al., 1999).

A utilização de diazepam como alternativa terapêutica para ganhões com respostas reprodutivas afetadas pelo meio-ambiente, levou a um bloqueio do efeito

supressivo imposto pela alteração ambiental (McDONELL et al., 1995; McDONELL et al., 1996).

Os benzodiazepínicos são raramente usados para produzir tranquilização em eqüinos, mas comumente são combinados com outros hipnóticos sedativos, analgésicos opióides ou não opióides para promover uma sedação adicional e relaxamento muscular. Estes fármacos são usados combinados em formulações pré-anestésicas e ocasionalmente tem uso trans-operatório como adjuntos na anestesia geral para ser obtido efeito de relaxamento muscular (MUIR, 1991-b).

O perfil farmacocinético do diazepam é usualmente descrito como em um modelo de dois compartimentos, em primeiro lugar uma rápida distribuição, seguida por uma longa fase de eliminação. Não parece ocorrer uma correlação simples entre a resposta clínica e os níveis plasmáticos de diazepam e o desmetildiazepam, seu principal metabólito, tanto isolados como associados (MANDELLI et al. 1978). De uma maneira geral, trabalhos em humanos sustentam a necessidade de um nível plasmático acima de 400 ng.ml^{-1} para ser mantido um efeito clínico. Pequenas doses do fármaco são necessárias para produzir sedação após administração intravenosa (MACKLON, et al., 1980). Marland et al., (1999) detectaram em eqüinos níveis médios de diazepam plasmático variando entre 12,3 e 6,9 ng.ml^{-1} , em períodos de 1 e 3 horas respectivamente pós administração, com pico de 17,7 ng.ml^{-1} . Há uma correlação entre efeito da idade e cinética do diazepam.

Em humanos, a proposta de mecanismos de liberação controlada de diazepam em substituição ao protocolo habitual de 3 administrações diárias, promove concentrações plasmáticas similares. A dose total usualmente fracionada, quando fornecida em uma única aplicação controlada mostrou bioequivalência. Os autores concluíram que os dados permitem uma flexibilização dos protocolos de administração (SILVESTRI & WILLS, 1988).

Há marcadas variações individuais nas concentrações plasmáticas de diazepam, sendo, no entanto, evidente a influência da dose administrada, uma vez que o platô atingido é diretamente proporcional a mesma (GAMBLE et al., 1976). Doses mais baixas de diazepam produzem elevações nos valores de cortisol, ocorrendo concentrações compatíveis de inibição à resposta ao estresse apenas com a utilização de doses mais elevadas (KALMAN et al., 1997).

Em eqüinos, o pico da concentração plasmática do diazepam ocorre em um tempo entre 40 minutos e uma hora pós-administração, sendo esta ocorrência registrada em 85% dos pacientes. Como princípio ativo pode ser detectado em até 6 horas. Após um declínio na concentração plasmática atribuída a distribuição, o diazepam é lentamente eliminado do plasma com uma $t_{1/2}$ de 44 h. O desaparecimento do diazepam é acompanhado pelo aparecimento de seu principal metabólito ativo, o desmetildiazepam, sendo que este mantém suas concentrações elevadas por até 8 h pós administração. O metabólito ativo nordiazepam pode ser detectado no plasma por até 55 h (GREENBLATT, et al., 1989; MARLAND et al., 1999).

A investigação dos efeitos cardiovasculares, respiratórios e comportamentais promovidos pelo diazepam administrados a eqüinos adultos, foi baseada em doses de 0,05; 0,1, 0,2; 0,4 mg.kg⁻¹. Nenhuma das doses utilizadas causou alterações significativas nas variáveis avaliadas tais como frequência cardíaca e respiratória, pH arterial e gases sanguíneos. Após a administração intramuscular de diazepam, as concentrações plasmáticas elevaram-se rapidamente atingindo seus valores mais altos entre 90 e 120 minutos pós administração. A meia vida do diazepam em eqüinos foi de 6,94 a 21,6 horas, colocando-se entre dois extremos observados em outras espécies como em ratos onde foi registrado tempo de 1,1 hora ou em humanos cujo tempo foi de 33 horas (MUIR et al., 1982).

Os benzodiazepínicos afetam a secreção de hormônios da hipófise anterior. Utilizando a concentração de glicocorticóides no sangue como um índice de secreção de ACTH, vários autores têm observado que estes fármacos bloqueiam a resposta ao estresse (GRANDISON et al., 1983). A resposta neuroendócrina do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA) pode ser afetada por benzodiazepínicos pelo antagonismo ao fator de liberação de corticotropina. Uma injeção de corticóides ou um estresse agudo podem rapidamente elevar os níveis de receptores para os benzodiazepínicos em diferentes regiões do cérebro (WILSON et al., 1994).

A administração de agonistas inversos aos benzodiazepínicos (beta-carbolinas) eleva as concentrações plasmáticas de proopiomelanocortina (POMC), precursora do ACTH e da β -endorfina. A elevação de glicocorticóides e ACTH observada a partir da exposição a fatores estressantes ou administração de determinados fármacos (anfetaminas

por exemplo) é inibida por benzodiazepínicos. Estes efeitos são claramente dose-dependentes (SOUZA, 1990).

Diferentes doses de diazepam promovem efeitos diversos nas concentrações plasmáticas de ACTH e cortisol. Segundo Pivac & Pericic (1993), estes fármacos levaram a uma redução média de 60% nas dosagens plasmáticas dos hormônios estudados.

Bernet et al. (2000) avaliaram os efeitos do diazepam na resposta ao estresse, baseada por eles na concentração de ACTH, corticosterona, aminas simpaticomiméticas e GABA. Os autores concluíram que o uso do benzodiazepínico não promoveu uma redução nos valores basais de ACTH mas induziu uma inibição na resposta dos animais estimulados, verificada por uma redução drástica na liberação de ACTH.

O mecanismo de ação pelo qual os benzodiazepínicos produzem seus efeitos nas funções neuroendócrinas é complexo. Enquanto estes fármacos não atuam sobre os valores basais de ACTH e cortisol, ao serem os pacientes estimulados por fatores estressantes, manifestam-se potentes efeitos de inibição da liberação destes hormônios (HUMBERT, 1994).

É preconizado em humanos o uso de benzodiazepínicos no período prévio as intervenções cirúrgicas visando interferir nos diferentes graus de medo e ansiedade que ocorrem nos pacientes. A redução nos hormônios relativos ao estresse e a supressão da atividade do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal observada em homens e em animais com o uso de diazepam no dia da cirurgia, dá suporte ao uso deste protocolo (ARVAT et al., 2002; DUGGAN et al., 2002).

1.3.3 Tiletamina

Chen & Ensor (1968) trabalharam com tiletamina como agente isolado para realização de anestesia em gatos e consideraram como vantagens deste fármaco o possível uso intramuscular, o rápido estabelecimento de efeito, a grande margem entre a dose terapêutica e a dose letal e a recuperação tranqüila.

Tanto a cetamina como a tiletamina tem um tempo de indução de 2 a 3 minutos após administração intramuscular e o efeito máximo é de 60 minutos para a tiletamina e 20 minutos para a cetamina (SOMA, 1971).

O termo anestesia dissociativa é usado para descrever a ação produzida por um grupo específico de fármacos constituído pela cetamina, fenciclidina e tiletamina. Esta anestesia caracteriza-se por evidências eletroencefalográficas de dissociação entre o tálamo e o sistema límbico (LIN et al., 1993).

Os anestésicos dissociativos incluem a fenciclidina, a tiletamina e a cetamina. Somente a cetamina e a tiletamina tem sido usadas como anestésicos de ação ultra curta e indutores para anestesia volátil em eqüinos (DUNDEE, 1979; MUIR, 1991b) . A analgesia não é acompanhada por depressão do sistema nervoso central ou hipnose, caracterizando um estado de catalepsia.

Booth (1992), comentou que assim como a cetamina, a tiletamina é também um fármaco similar à fenciclidina. Registrou ainda que quimicamente a tiletamina é designada como 2-(etil-amino)-2-(2-tienil) ciclohexanona hidrocloreto e seus efeitos farmacológicos são similares aos da cetamina. A duração de ação da tiletamina é cerca de três vezes a da cetamina.

A avaliação da cinética da cetamina revela que a relação plasma-cérebro se estabelece em um minuto pós administração intravenosa. Isto indica que o local de ação deste fármaco está ligado à distribuição no SNC justificando também o rápido início de ação (KAKA et al. 1979)

1.3.4 Agonistas adrenérgicos α -2

Os adreno receptores α -2 exercem uma influência inibitória sobre a liberação de noradrenalina, acetilcolina e dopamina de forma menos intensa (LAMMINTAUSTA, 1986).

Agonistas seletivos para os receptores adrenérgicos α -2 induzem potentes efeitos hipnóticos em animais experimentais e em humanos. O centro definido como local de ação destes fármacos é o *locus coeruleus*. O *locus coeruleus* é um núcleo ligado com uma variedade de processos fisiológicos regulatórios como o sono e a vigília, atenção, orientação, aprendizado e memória, estresse, nocicepção e funções autonômicas e endócrinas (SCHEININ, 1992).

As principais ações dos agonistas adrenérgicos α -2 são similares, resultando em redução da frequência cardíaca e alteração do ritmo cardíaco, uma hipertensão inicial transitória, uma redução no débito cardíaco e depressão respiratória. O uso clínico destes agentes prevê a ocorrência de sedação e analgesia, tornando-os utilizáveis como pré-medicações anestésicas e como potencializadores de outros fármacos sedativos e analgésicos. As diferenças de especificidade dos agentes em relação aos receptores resultam nas variações de duração e ação assim como as propriedades de sedação e analgesia. Seus efeitos cardiopulmonares são similares quando utilizadas doses equipotentes. Quando associados a outros agentes os efeitos são similares sendo observadas algumas diferenças na duração da ação. Com o uso destes fármacos como pré-anestésicos, há uma proposta de ação por controle dos efeitos emocionais da indução anestésica. Pode ser reduzida a liberação de catecolaminas e mantidas tranqüilas, tanto a indução como a manutenção da anestesia geral. A bradicardia promovida por este grupo de fármacos normalmente é acompanhada por bloqueios de condução cardíaca, mais frequentemente atrio-ventriculares embora possam ocorrer sino-atriais, podendo ocorrer os dois no mesmo cavalo. A significância clínica destes bloqueios é debatida uma vez que eles podem ocorrer em equinos sadios, sob condições normais (ENGLAND & CLARKE, 1996).

A estimulação dos adrenoceptores α -2 no cérebro induz a respostas farmacodinâmicas que se caracterizam por sedação, analgesia, hipotermia, bradicardia e hipotensão (VIRTANEN, 1986).

Dois agonistas adrenérgicos α -2, a xilazina e a detomidina, foram avaliados por Wagner et al. (1991). Foi observado que nas doses clínicas recomendadas, houve ocorrência de bradicardia e alterações de condução átrio-ventricular. Relacionaram à hipertensão inicial induzida por estes fármacos o desenvolvimento das alterações cardíacas citadas, evidenciando um reflexo barorreceptor. Registraram que apesar de ocorrer uma redução significativa na frequência respiratória não houve hipoventilação. Houve no entanto uma redução significativa na PaO_2 com o uso de ambos os fármacos. Estes dados contrastam com os obtidos por Daunt et al. (1993) que registraram com o uso de detomidina administrada para equinos em estação uma manutenção dos valores de PaO_2 e uma elevação significativa na PaCO_2 , com manutenção do pH do sangue arterial.

Utilizando equinos de diferentes raças e idades, Lukini et al. (1988) realizaram eletrocardiogramas em repouso e 15 minutos após a administração de xilazina por via intramuscular. Os resultados evidenciaram uma alteração significativa no ritmo cardíaco já que 85% dos animais apresentaram bloqueios de I e II graus. No entanto não detectaram alterações significativas nos outros parâmetros avaliados.

A via intravenosa (IV) de administração de detomidina ou xilazina produz um início de ação mais rápido e com maior profundidade de sedação que a administração intramuscular (IM) e sublingual (SL). Comparada com estas outras vias de administração, a via intravenosa produziu uma queda de cabeça significativamente superior. A redução na frequência respiratória mostrou-se retardada com o uso das vias IM e SL. Utilizando-se a via IV, obtém-se um início de ação mais rápido porém com uma menor duração, por outro lado, a via IM promoveu efeitos mais prolongados apesar de um estabelecimento mais demorado do efeito. O grau de ataxia mostrou-se semelhante entre as vias IM e IV. A via IM foi considerada superior pela sua duração para recomendá-la em algumas situações onde estas características sejam desejáveis (FREEMAN et al., 1999).

England et al. (1992) compararam os efeitos de três fármacos agonistas adrenérgicos α -2 (xilazina, romifidina e detomidina). Constataram que a romifidina provocou uma menor intensidade na queda da cabeça e promoveu um maior efeito residual, permanecendo por mais tempo o efeito sedativo.

Fantoni et al. (1994) avaliaram a utilização de romifidina como sedativo em equinos. A dose utilizada foi de $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$ pela via intravenosa. Verificaram ligeiro grau de ataxia sendo que os animais puderam ser conduzidos facilmente sem oferecerem resistência. Consideraram o fármaco adequado para aplicação em equinos pois promoveu grau de sedação intenso e homogêneo em cada animal. Procedimentos de rotina em estação podem ser realizados sem a necessidade de outros meios de contenção. A duração da sedação foi considerada superior à xilazina e aproximada à detomidina (KANNEGIETER, 1993).

O efeito sedativo dose-dependente observado com a detomidina não é tão claro com a romifidina. Em doses até $120 \mu\text{g.kg}^{-1}$ a romifidina não revelou efeitos analgésicos evidentes (HAMM et al., 1995).

Foram comparados por Naylor (1997) os efeitos da xilazina e da romifidina em potros. Ambos os sedativos promoveram queda das frequências cardíaca e respiratória, abaixamento da cabeça e ataxia. Nenhum dos sedativos promoveu decúbitos ou anormalidades cardiovasculares. A romifidina demonstrou ter uma ação mais longa e foi o fármaco preferido pelo pesquisador.

A comparação entre os efeitos da romifidina (Grupo A= 80 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) e da detomidina (Grupo B = 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) foi realizada em dois grupos de equinos anestesiados com cetamina e halotano. A qualidade da sedação foi considerada satisfatória em todos os animais. O grupo A obteve uma qualidade de indução satisfatória em 100% dos animais enquanto no grupo B o percentual foi 88 (12% apresentaram ataxia e queda violenta). A recuperação mostrou-se satisfatória em 100% dos componentes do grupo A e 84% do grupo B. Foi concluído que a romifidina produz uma indução mais tranqüila e uma recuperação mais segura que a detomidina (DOMINGUEZ et al., 1998).

Ao compararem os efeitos clínicos de três fármacos pré-anestésicos, acepromazina, detomidina e romifidina, Fantoni et al. (1999) verificaram que os fármacos α_2 promoveram uma diferença significativa na frequência cardíaca aos 15 e 30 minutos pós administração e consideraram esta variação clinicamente importante. No mesmo estudo não detectaram variações significativas nos valores de PaO_2 em nenhum dos grupos testados.

A utilização de agonistas adrenérgicos α_2 para indução por cetamina foi avaliada por Taylor et al., 2001 em um estudo comparativo entre a romifidina e a detomidina. O uso destes agentes associados a acepromazina é freqüente. Os autores consideraram os fármacos semelhantes quando utilizados como pré-anestésicos. Uma diferença entre eles, registrada previamente, foi o grau de ataxia desenvolvido durante o período de sedação ao serem utilizados estes fármacos e que é menos marcante com o uso da romifidina. Neste estudo, provavelmente devido ao uso da acepromazina, os efeitos dos dois fármacos foi semelhante. As doses de 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ e 80 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ para a detomidina e a romifidina respectivamente, foram consideradas equipotentes. Concluíram que a romifidina é uma alternativa aceitável detomidina como medicação pré-anestésica após a administração de acepromazina.

1.4 Combinações anestésicas

A indução de anestesia geral em equinos deve ser rápida, segura, suave, desprovida de excitação e com uma contenção mínima. Tais requisitos são mais facilmente atingidos com o uso de medicação pré-anestésica adequada (JONES et al., 1960).

A anestesia intravenosa total têm sido preconizada com base nos parâmetros endócrinos, cardiorrespiratórios e econômicos como uma alternativa potencialmente superior às técnicas inalatórias. As combinações mais atuais utilizam como pré-anestésicos fenotiazínicos e agonistas adrenérgicos α -2 e, nas combinações, é usual a utilização de benzodiazepínicos e ciclohexaminas (MUIR et al., 2000).

Um regime anestésico ideal para procedimentos cirúrgicos de curta duração em equinos deveria possuir como características a administração de uma pequena quantidade de fármacos, promover analgesia suficiente e duradoura para permitir intervenções menores, induzir excelente relaxamento muscular, exercer mínimo efeito cardiopulmonar e assegurar uma recuperação rápida e segura. Neste sentido, alguns pesquisadores tentaram compensar alguns efeitos indesejáveis da administração de agonistas adrenérgicos α -2 e ciclohexaminas através da associação de benzodiazepínicos como o diazepam (BUTERA et al., 1978; MATTHEWS et al., 1991).

A anestesia intravenosa têm sido recomendada para uso em equinos com base nos estudos que relatam as relações cardiorrespiratórias, endócrinas e até econômicas quando comparamos com a utilização de anestésicos voláteis (TAYLOR et al., 1992 ; TAYLOR et al., 1998).

Entre os resultados contidos no estudo denominado CEPEF-1 (*Confidential enquiry of equine fatalities*), foi verificado que o uso de acepromazina isolada como pré-anestésico ou em combinação com detomidina ou xilazina diminuiu o risco de óbito. Por outro lado o uso de xilazina como fármaco único dobrou o mesmo risco. Foi registrado um risco significativamente mais elevado entre os pacientes que não receberam pré-medicação sedativa. Em 90% dos casos registrados, o regime anestésico para indução (guaifenesina e tiopental, cetamina ou tiopental isolados) promoveu um risco similar (JOHNSTON et al., 1995).

Diferentes pré-anestesias foram avaliadas por Muir & Mason (1993) para anestesia geral pelo tiopental. Após 10 minutos da administração de diazepam ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$) os

parâmetros cardiovasculares não foram afetados. Com a acepromazina ocorreu uma redução significativa na pressão sanguínea o que não foi detectado ao ser administrada detomidina. Com o diazepam, o tempo para obtenção do decúbito foi menor do que com a detomidina e acepromazina, no entanto, a duração da anestesia também foi reduzida.

Associações de fármacos na pré-anestesia foram avaliadas por Marntell & Nyman (1996), que utilizaram a romifidina como fármaco combinado com o butorfanol, o diazepam e a acepromazina. A frequência cardíaca e respiratória, a PaO_2 e a $PaCO_2$ não variaram significativamente entre os grupos testados. O tempo de indução com a acepromazina foi estatisticamente menor. A adição de benzodiazepínicos imediatamente antes da administração de cetamina promoveu uma indução rápida e um miorelaxamento efetivo. O butorfanol foi considerado promotor de induções com manifestações imprevisíveis. A adição dos fármacos citados promoveu modificações nos efeitos cardiorrespiratórios e clínicos quando comparados à romifidina isolada. A inclusão da acepromazina na medicação pré-anestésica reduziu os efeitos hipertensivos e a bradicardia induzidos pela romifidina. Quando além da acepromazina foi incluído o diazepam, houve uma melhora na qualidade de indução anestésica.

A pré-anestesia com xilazina ou romifidina para anestesia com um benzodiazepínico (diazepam) associado a cetamina foi avaliada por Kerr et al. (1996). Apesar da avaliação de um protocolo similar ao citado ter sido usado como referência pelos autores, a posterior administração de halotano foi considerada um componente que inviabilizou a utilização de alguns resultados. A sedação promovida por ambos os fármacos foi considerada efetiva. Ambos os protocolos induziram quedas na frequência cardíaca após 5, 10 e 15 minutos da administração, porém, o grupo da romifidina manteve uma taxa mais baixa por mais tempo. Os bloqueios átrio-ventriculares de segundo grau foram presentes em ambos os grupos 5 minutos após a sedação. A análise dos gases arteriais e dos parâmetros hematológicos não demonstrou variações entre os grupos. A duração da anestesia foi maior no grupo da romifidina variando entre 15 e 40 minutos. A qualidade da anestesia (indução, relaxamento muscular e recuperação) foi excelente em ambos os regimes.

O exercício eleva a atividade metabólica e é associado com alterações importantes nas funções cardiovasculares e respiratória as quais retornam aos valores pré-esforço em

diferentes etapas. Com a adição de fatores estressantes certos animais podem tornar-se difíceis de controlar. A administração de sedativos e analgésicos a equinos traumatizados durante o exercício pode reduzir a excitação do paciente e promover analgesia, facilitando os cuidados de emergência. A ação dos α_2 de uma maneira geral quando administrados via intravenosa se estabelece rapidamente enquanto a acepromazina, tem seu efeito mais retardado. No entanto a combinação de acepromazina e xilazina produz um efeito rápido e com uma qualidade de sedação superior quando comparados com os fármacos isolados. As doses de sedativos que são efetivos em equinos podem não ser quando administrados a um animal pós-exercício. Uma sedação efetiva pode ser obtida pela administração do dobro da dose. Foi realizada a comparação da associação de fármacos com seu uso isoladamente. A sedação foi significativamente superior por 45 minutos quando utilizada a combinação de xilazina e acepromazina. Na comparação com o uso de detomidina, o grau de sedação foi semelhante. A administração de sedativos alterou a função respiratória por 90 minutos. De 5 a 60 minutos após o exercício a frequência respiratória foi significativamente mais elevada nos grupos que receberam solução salina e detomidina em comparação ao grupo xilazina-acepromazina. A PaO_2 não se alterou com a administração de solução salina, xilazina ou xilazina-acepromazina mas foi significativamente reduzida naqueles animais que receberam detomidina. Os autores concluíram que a administração de xilazina, detomidina ou a combinação xilazina-acepromazina em doses dobradas após o exercício intenso causaram alterações cardiopulmonares similares aqueles registrados nas doses padrão. Os autores não registraram diferenças na pressão arterial após a administração de xilazina em comparação com a associação xilazina-acepromazina. Os autores consideram as doses utilizadas efetivas e seguras para seu uso clínico. Com base nas análises, a combinação acepromazina-xilazina como método preferencial para sedação de equinos pós-exercício. Esta combinação produziu sedação com uma duração intermediária e graus de depressão cardiopulmonares aceitáveis (HUBBELL et al., 1999).

Bennet et al. (1998) realizaram um estudo prospectivo comparando a associação de acepromazina ($0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$) com detomidina e cetamina (D/Q) ou guaifenesina e tiopental (G/T). Ambos os grupos revelaram-se acidóticos porém o pH no grupo do agonista adrenérgico e a ciclohexamina manteve-se mais elevado em todos os tempos do trabalho. As avaliações das induções foram satisfatórias porém os escores mais altos foram

encontrados no grupo D/Q. Os resultados indicaram que os efeitos isolados dos grupos utilizados para indução são sobrepujados pelas características depressoras do halotano e, a indução em si, não influencia as decorrências impostas pela manutenção. A escolha de um dos protocolos baseia-se na opção pelas características de cada fármaco sendo por eles recomendado o uso de agonistas adrenérgicos α -2 naqueles casos onde a contenção do paciente é deficiente e a utilização de cetamina nos pacientes com distúrbios sistêmicos ou hipovolêmicos.

Nilsfors et al. (1988) usaram acepromazina ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$), xilazina ($0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$) e metadona ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$) e avaliaram os efeitos cardiorrespiratórios e sedativos desta combinação. A frequência cardíaca manteve-se após a administração de acepromazina e declinou significativamente já a partir de 5 minutos pós-administração de xilazina. A frequência respiratória foi reduzida com a administração de acepromazina e manteve-se baixa durante todas as coletas. O pH do sangue arterial foi significativamente reduzido 10 minutos seguidos da administração de xilazina. A PaO_2 declinou significativamente com a xilazina (5 minutos) e permaneceu baixa até o final das verificações de parâmetros. A PaCO_2 não oscilou significativamente com a associação acepromazina/xilazina.

White (1982), associou midazolam e cetamina para indução de anestesia em eqüinos e comparou com o uso associado do tiopental. O autor registrou o uso de benzodiazepínicos associados naquelas situações onde se deseja estabilidade cardiovascular e verificou a elevação da pressão arterial naqueles grupos onde foi associada somente a cetamina em oposição a queda detectada no grupo onde participou o tiopental. Bettschart-Wolfensberger et al. (1996), avaliaram a combinação entre um benzodiazepínico (climazolam) e uma ciclohexamina (cetamina) em eqüinos pré-medicados com acepromazina e xilazina e não detectaram alterações no eixo hipotálamo-hipofisário durante o uso deste protocolo, sendo que a função cardiorrespiratória foi afetada minimamente.

Combinações entre diferentes pré-anestésias (variação em fármacos e doses) e indutores de anestesia geral (variação em fármacos e doses) proporcionaram 5 distintos protocolos que foram avaliados por Lin et al. (1991). Foram utilizados xilazina e detomidina (3 doses crescentes) associadas à cetamina e tiletamina-zolazepam (em doses crescentes). O tempo de indução não oscilou entre os grupos, a frequência cardíaca caiu significativamente a partir de 5 minutos com a dose menor de detomidina e somente em 60-

90 minutos após a dose superior de detomidina. A frequência respiratória foi significativamente reduzida em todos os animais. A duração da analgesia foi inferior no grupo composto por cetamina e xilazina (10 minutos) e elevou-se progressivamente nos demais grupos com a elevação da dose de detomidina (22,2/27,5/32,5 minutos) e de tiletamina-zolazepam (70 minutos). O tempo até o despertar foi significativamente superior com a associação de detomidina e tiletamina-zolazepam.

A combinação de tiletamina-zolazepam foi testada em ovelhas, com e sem a utilização de pré-medicação (xilazina). Lagutchik et al. (1991) consideraram inadequado o uso isolado da combinação nas doses utilizadas quando não se deseja alterações respiratórias e cardiovasculares, já que estas foram marcantes. Lin et al. (1994) utilizaram tiletamina-zolazepam com e sem a adição de cetamina e detectaram um aumento no tônus muscular no grupo combinado e a necessidade de uma elevação na dose quando a administração foi isolada. Com a associação de xilazina, obtiveram um aumento no relaxamento muscular.

Utilizando-se xilazina ou detomidina como pré-anestésicos para a combinação de tiletamina-zolazepam (1:1) obtém-se decúbito e anestesia rápida e tranquilamente (LIN et al. 1992).

Benson & Thurmon (1990) descreveram a combinação de tiletamina-zolazepam (1:1), atribuindo ao benzodiazepínico a função de diminuir a rigidez muscular e a atividade convulsivante característica dos agentes dissociativos como as ciclohexaminas. Consideraram a combinação insatisfatória como agente único para anestesia em eqüinos. A indução e a manutenção nestes casos caracterizou-se por ausência de resposta adequada com períodos de espasmos musculares ou movimentos, além de analgesia incompleta. Para atenuar a rigidez catatônica, a disforia e a excitação características da anestesia dissociativa, recomendaram a sedação prévia com xilazina ou detomidina. Nas doses citadas de 1,1 mg.kg⁻¹, 1,65 mg.kg⁻¹ e 2,2 mg.kg⁻¹, a indução foi tranquila e o decúbito ocorreu em aproximadamente 35 segundos.

A coletânea de estudos abordando a utilização de agonistas adrenérgicos α -2, anestésicos dissociativos e relaxantes musculares de ação central, pode indicar a viabilidade destas combinações para indução de anestesia em eqüinos. As vantagens da associação de agonista α -2 com a tiletamina-zolazepam incluem um processo anestésico seguro, com um

mínimo de estresse ou efeitos adversos associados. Do ponto de vista clínico, esta associação permite o manuseio de pequenos volumes de fármaco, indução rápida e previsível, analgesia efetiva e longa e boa recuperação (MUIR et al., 1999).

Utilizando-se xilazina ou detomidina como pré-anestésicos para a combinação tiletamina-zolazepam (1:1) obtém-se decúbito e anestesia rápida e de boa qualidade, com miorrelaxamento profundo e boa recuperação. O grau de relaxamento muscular pode ser atribuído aos agonistas adrenérgicos α -2 (LIN et al. 1992; WAN et al., 1992; ESQUERRA, et al., 1994; NATALINI et al., 1994).

A duração da anestesia intravenosa foi estudada por CUVELLIEZ et al. (1995), utilizando a combinação de xilazina ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$) e cetamina ($2,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) ou tiletamina-zolazepam ($1,65 \text{ mg.kg}^{-1}$). O decúbito foi estabelecido entre 40 e 120 segundos após a administração dos fármacos. Observaram que a combinação com tiletamina-zolazepam manteve uma anestesia mais longa assim como uma maior manutenção da analgesia superficial e um melhor relaxamento muscular. Marntell et al. (1995), utilizando romifidina prévia à tiletamina-zolazepam, obteve o dobro de tempo de anestesia quando comparada com romifidina e cetamina.

Hubbell et al. (1989) determinaram os efeitos cardiovasculares e anestésicos da combinação xilazina e tiletamina-zolazepam em eqüinos. Foram utilizadas diferentes doses de xilazina ($1,1$ e $2,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) e de tiletamina-zolazepam ($1,1$, $1,65$ e $2,2 \text{ mg.kg}^{-1}$). A combinação induziu rapidamente o decúbito em todos os regimes testados. A recuperação foi tranqüila com exceção de um grupo onde a xilazina foi administrada via intramuscular. Os autores consideram que o grau de sedação promovido pela xilazina intramuscular não foi suficiente para atenuar os efeitos catalépticos produzidos pelas ciclohexaminas, neste caso a tiletamina. Todos os animais desenvolveram um bloqueio átrio-ventricular de segundo grau após a administração da xilazina intravenosa. A frequência respiratória diminuiu. A pressão arterial aumentou significativamente e a frequência cardíaca diminuiu em todos os grupos.

Abrahamsen et al. (1991) avaliaram o uso clínico da associação de xilazina com tiletamina-zolazepam (1:1) como agentes de indução de anestesia em eqüinos antes da manutenção com halotano. A dose de xilazina utilizada em todos os grupos foi de $1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ enquanto a combinação tiletamina-zolazepam foi administrada nas doses de $1,1$,

1,6 e 0,55 mg.kg⁻¹. O estudo demonstrou que a indução da anestesia com tiletamina-zolazepam após pré-medicação com xilazina foi em geral rápida e tranqüila. O relaxamento muscular obtido mostrou-se adequado para intubação oro-traqueal e posicionamento dos animais. Em nenhum grupo houve alteração da frequência cardíaca e em todos ocorreu uma redução na pressão arterial nos 30 minutos iniciais de anestesia. As alterações na pressão arterial, o grau de hipoventilação ocorrido e a acidose respiratória foram consideradas similares a outras técnicas convencionais de indução anestésica.

Lin et al. (1991) estudaram cinco diferentes regimes de indução de anestesia geral em pôneis: 1) xilazina (1,0 mg.kg⁻¹) e cetamina (2,75 mg.kg⁻¹); 2) tiletamina-zolazepam (1,65 mg.kg⁻¹) e xilazina (1,0 mg.kg⁻¹); 3) tiletamina-zolazepam (2,0 mg.kg⁻¹) e detomidina (20 µg.kg⁻¹); 4) tiletamina-zolazepam (2,0 mg.kg⁻¹) e detomidina (40 µg.kg⁻¹) e tiletamina-zolazepam (3 mg.kg⁻¹) e detomidina (60 µg.kg⁻¹). O tempo de indução foi semelhante em todos os grupos. O tempo de despertar foi significativamente mais longo nos grupos com tiletamina-zolazepam. O tempo de analgesia foi maior nos grupos que receberam detomidina na dose de 40 e 60 µg/kg. A recuperação foi julgada melhor nos grupos 1 e 4.

Fantoni et al. (1994b) utilizaram a detomidina como pré-anestésico para a combinação tiletamina-zolazepam, avaliando a associação como técnica para anestesia de curta duração em eqüinos. A detomidina foi administrada na dose de 20 mg.kg⁻¹, via intravenosa e a combinação tiletamina-zolazepam na dose de 2,0 mg.kg⁻¹ pela mesma via de administração. A indução anestésica foi suave e isenta de fenômenos excitatórios, com os animais assumindo o decúbito lateral gradualmente em 63,6 ± 24,53 segundos e a recuperação foi considerada satisfatória, apesar de alguns animais apresentarem alguma dificuldade locomotora ao levantar-se. Observaram um aumento significativo na pressão sanguínea arterial e hipoxemia constatada pela redução de PaO₂. Os autores concluíram que a associação de detomidina e tiletamina-zolazepam é segura, podendo ser utilizada para cirurgias de curta duração a campo.

Bechara et al. (1994) avaliaram a pressão intra-ocular de eqüinos submetidos à anestesia geral. Utilizaram como combinação para indução romifidina, e tiletamina-zolazepam. As doses utilizadas foram de 80 µg.kg⁻¹ para a romifidina e 2 mg.kg⁻¹ para a associação tiletamina-zolazepam.

Castro Jr. (1996) utilizou a combinação de um agonista adrenérgico α -2 (detomidina) como pré-anestesia para a combinação tiletamina-zolazepam em eqüinos, comparando com outras técnicas anestésicas. A indução foi considerada tranqüila assim como a recuperação. A combinação permitiu a intubação oro-traqueal. Como vantagens adicionais, foi observado o pequeno volume necessário para indução anestésica e a facilidade de manuseio dos fármacos, desconfortos observados quando da utilização de guaifenesina.

Polydoro (1997) verificou as alterações cardiorrespiratórias em eqüinos da anestesia geral com romifidina ($80 \mu\text{g.kg}^{-1}$), tiletamina-zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$) e halotano, concluindo que a combinação usada para a indução facilita o manuseio do paciente e promove anestesia de forma suave e sem excitação.

Os efeitos promovidos pela exercício intenso foram avaliados quando administrados quatro diferentes protocolos de anestesia geral em eqüinos (HUBBELL et al., 2000). Os autores concluíram que os efeitos cardiorrespiratórios foram semelhantes aos registrados em cavalos sob condições de repouso. Três das quatro combinações produziram um padrão anestésico satisfatório em qualidade e duração para recomendá-los ao uso pós exercício. As associações cetamina e diazepam e tiletamina e zolazepam demonstraram condições anestésicas similares, proporcionando uma obtenção de decúbito lateral mais rápido do que a cetamina isolada ou da associação guaifenesina e tiopental, sendo consideradas por isso superiores. Os tempos de retorno ao decúbito esternal e retorno à estação foram mais curtos ao ser utilizada a cetamina isolada e mais longos com o uso de guaifenesina e tiopental. A medicação pré-anestésica utilizada foi acepromazina e xilazina. Os autores utilizaram o dobro da dose usual de xilazina e a acepromazina nas doses usuais. A pré-medicação promoveu graus de sedação semelhantes em todos os grupos. A sedação obtida foi suficiente para uma indução segura com cetamina e diazepam, tiletamina e zolazepam e guaifenesina e tiopental mas pode ter contribuído para a indução de qualidade inferior observada quando foi administrada a cetamina isolada. A incorporação de fármacos com características sedativas e miorelaxantes ao protocolo, potencializou os efeitos da combinação xilazina e acepromazina melhorando a qualidade da indução anestésica.

No trabalho desenvolvido por Diamond et al. (1993), utilizando romifidina e cetamina o tempo médio de retomada de decúbito esternal foi de 25 minutos. Quatro

combinações de fármacos para anestesia geral em eqüinos foram testadas por Muir et al., 2000. Utilizaram diferentes combinações de a α -2, ciclohexaminas, benzodiazepínicos, guaifenesina e tiopental. Não detectaram diferenças entre os grupos para as frequências cardíaca e respiratória. Os tempos de recuperação variaram entre 12 e 18 minutos.

1.5 Função cardíaca

A colocação de eletrodos para obtenção do traçado eletrocardiográfico (ECG) segundo Sevestre (1982) baseia-se em um triângulo formado pelo apêndice xifóide e dois pontos adiante das espáduas e na base do pescoço. A análise baseia-se nos critérios morfológicos do traçado. Nos cavalos em condições de calma estima-se em geral entre 35 e 40 batimentos por minuto e nos PSI aceita-se como normal entre 26 e 32.

O eletrocardiograma é o vetor resultante da disseminação do impulso elétrico no miocárdio, registrado na superfície corporal. A onda P é associada com a contração atrial, o complexo QRS com a contração dos ventrículos e a onda T representa a repolarização do músculo antes do próximo batimento. A distância (em tempo) entre uma onda P e uma R, o intervalo PR, é a medida de velocidade da condução através do nódulo átrio-ventricular. O bloqueio átrio-ventricular parcial de segundo grau é a causa mais comum de alteração de ritmo normal. Este fenômeno está ligado a uma ação vagal sobre o coração (GERRING, 1984).

A variações da onda T e no vectocardiograma da onda T em eqüinos em diversos períodos de exercício foram avaliadas por Holmes & Rezakhani (1975). Utilizaram telemetria em um padrão bipolar a partir do que detectaram ondas T negativas imediatamente após o exercício. Em alguns dos animais foi registrada deflexão positiva na onda T. Não só o exercício com sua conseqüente elevação na frequência cardíaca mas também períodos de taquicardia transitória parecem afetar a direção da onda T sugerindo que o processo de repolarização do miocárdio ventricular pode ser afetado pela duração da diástole como efeitos autonômicos e possivelmente alterações metabólicas nas fibras do miocárdio influenciadas pelo fluxo coronariano.

Hilwig (1977) registrou eletrocardiogramas em eqüinos normais e portadores de doenças cardíacas ou de outros sistemas que poderiam influenciar o ritmo cardíaco. A

freqüência cardíaca dos animais em repouso em condições normais oscilou entre 22 e 45 batimentos por minuto (b.p.m.). Resultados abaixo de 22 e acima de 50 b.p.m. foram considerados bradicardia e taquicardia respectivamente. As alterações registradas após o exercício ou excitação foram variações na amplitude e formato de ondas P e T, trocas de polaridade na onda T e desvios do segmento ST. Arritmias sinusais e marca-passos ectópicos podem ser detectados pelas variações nos intervalos PP e RR. O marca-passo ectópico aparece como uma variação gradual no contorno da onda P com ou sem alterações de intervalo PR. Esta mudança é considerada uma condição natural, originada a partir do foco de despolarização dentro do nódulo sino-atrial. O bloqueio átrio-ventricular (BAV) é dividido em três categorias: I grau quando o intervalo PR é prolongado acima do normal mas cada onda P têm um complexo QRS correspondente; II grau quando algumas ondas P não são acompanhadas por um complexo QRS; III grau quando há uma dissociação entre onda P e complexos QRS. O bloqueio átrio-ventricular de II grau é considerado normal em 18% dos cavalos sob condições fisiológicas.

1.6 Função respiratória

Cavalos anestesiados em decúbito lateral são susceptíveis a grandes diferenças entre pressão alveolar de oxigênio e a pressão arterial de oxigênio. Este fenômeno é atribuído a má distribuição da perfusão sangüínea devido ao gradiente causado pela gravidade, a hipoventilação no pulmão colocado para baixo e o desenvolvimento de atelectasias neste mesmo pulmão (GILLESPIE et al., 1969).

Uma amostra de sangue arterial para análise de gases pode permanecer à temperatura ambiente por até 30 minutos sem alterações importantes nos valores relativos ao equilíbrio ácido-base, porém não mais do que 12 minutos para medição de PaO₂. No entanto, uma amostra pode permanecer por até 3,5 horas imersa em água com gelo sem alterações de pH e por até 6 horas para medição de PaO₂ e PaCO₂ (HASKINS, 1977b).

Os mecanismos de manutenção do equilíbrio ácido-básico provavelmente nunca são sobre-compensados e de uma maneira geral, o pH irá variar em uma direção similar aquela tomada pelo primeiro componente alterado. Uma elevação na PaCO₂ é um estimulante potente para o sistema nervoso simpático. Pela PaCO₂ pode-se determinar a

magnitude da alteração em nível de componente respiratório para avaliação de alterações no equilíbrio ácido básico (HASKINS, 1977a).

Em situações clínicas, muitas variáveis podem desenvolver situações de redução de PaO₂ em animais anestesiados. Whitehair e Willits (1999) observaram 1610 cavalos em um estudo retrospectivo e detectaram que cavalos em decúbito dorsal promoveram valores mais baixos de PaO₂. Eqüinos com períodos anestésicos menores manifestaram valores menores de pressão arterial de oxigênio. Os agentes pré-anestésicos, indutores de anestesia e de manutenção não foram identificados como predisponentes nas quedas de PaO₂.

Grandy et al., 1987 analisaram o sangue arterial de eqüinos antes e durante a anestesia pelo halotano. Avaliaram as pressões parciais de oxigênio (PaO₂) e de dióxido de carbono (PaCO₂) e o pH sangüíneo. Os valores basais médios de PaO₂ foram de 106 mmHg (variação 100,3 - 112,0), PaCO₂ 44,2 mmHg (variação 42,0-46,9) e pH 7,403 (oscilação entre 7,387 e 7,419). Os autores consideraram os valores de PaO₂ um pouco elevados para as médias normalmente aceitas (80-100 mmHg) obtidas em animais conscientes em repouso. Da mesma forma, foi considerada elevada a pressão de dióxido de carbono arterial. Após a indução de anestesia geral foi observada uma queda na PaO₂. Foram registrados valores de 44,5 mmHg em um eqüino e em outros seis o valor foi inferior a 60 mmHg. Imediatamente após a indução e a intubação traqueal, não foi observada elevação na PaCO₂.

1.7 Hematologia

As variações no perfil hematológico são utilizados para avaliação de treinamento ou estado clínico. Em um estudo desenvolvido em locais diferentes do mundo foram registradas diferenças nos valores basais de certos parâmetros (SNOW et al., 1983). Os valores médios obtidos de animais em repouso em Hong Kong, foram hematócrito (Ht) = 42 %, eritrócitos $8,50 \cdot 10^6 \cdot \text{mm}^{-3}$, hemoglobina (Hb) = 14,86 g.dl⁻¹ e contagem de leucócitos = $7,40 \cdot 10^9 \cdot \text{l}^{-1}$. Já em Newmarket (Inglaterra) os valores pré-exercício foram Ht = 41%, eritrócitos = $11,25 \cdot 10^6 \cdot \text{mm}^{-3}$, Hb = 14,65 g.dl⁻¹ e contagem de leucócitos = $9,5 \cdot 10^9 \cdot \text{l}^{-1}$. Este trabalho demonstra uma variação importante quando comparados duas regiões distintas. Castro Jr. (1996), registrou em um estudo desenvolvido no Hospital Veterinário

Dr. Joaquim Araújo (Porto Alegre - Brasil) os seguintes dados: Ht = 40%, eritrócitos = $9,00 \cdot 10^6 \cdot \text{mm}^{3-1}$ e Hb = $13,9 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$.

Tyler et al. (1987) estabelece como parâmetros hematológicos Ht (%) = 30-50; Hb = $10-18 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$, eritrócitos entre $6,0$ e $12,5 \cdot 10^6 \cdot \text{mm}^{3-1}$, e contagem de leucócitos de 5500 a $14000 \cdot 10^9 \cdot \text{l}^{-1}$.

Os valores hematológicos basais de equínos da raça Andaluz foram registrados por Muñoz et al. (1996) ao estudarem a relação entre o lactato plasmático e os eritrócitos. Com os animais em repouso obtiveram os seguintes valores: a contagem de eritrócitos oscilou entre $7,04$ e $9,01$, com média de $8,264 \cdot 10^6 \cdot \text{mm}^{3-1}$; Ht = $41,5$; Hb = $15,79 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$. Os valores de lactato plasmático oscilaram de acordo com a fração sangüínea utilizada. Os valores mais altos detectados em repouso foram observados nos eritrócitos ($6,46 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$). O menor valor foi obtido no plasma ($0,785 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) enquanto a média foi detectada no sangue hemolisado ($3,12 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$). As diferenças entre este estudo e outros autores foram atribuídas à manipulação das amostras. Como técnica de inibição da glicólise, foi utilizada apenas a hipotermia. Os valores baixos observados no plasma indicam uma relação estreita entre o eritrócito e o lactato, estando este transporte vinculado ao hematócrito.

Yashiki et al. (1995) detectaram variações significativas em vários parâmetros hematológicos de equínos quando considerados diferentes períodos do dia. No entanto, nos parâmetros contagem de eritrócitos, de leucócitos e hematócrito não houve variações significativas. A glicose sérica variou ($\alpha < 0,01$), sendo as maiores diferenças observadas no início da manhã quando os valores atingiram os níveis mais altos.

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

Identificar as variações neuroendócrinas e metabólicas produzidas pelo processo anestésico injetável em eqüinos.

2.2 Específicos

O presente estudo teve como objetivos específicos:

Determinar as alterações nos valores sanguíneos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol, glicose e lactato em eqüinos submetidos à anestesia geral intravenosa com tiletamina-zolazepam, com variações na medicação pré-anestésica.

Determinar as alterações produzidas na atividade cardíaca em eqüinos submetidos à anestesia geral intravenosa pela combinação tiletamina-zolazepam, com variações na medicação pré-anestésica..

Determinar a variação nos valores de gasometria arterial quando avaliados eqüinos submetidos à anestesia geral intravenosa pela combinação tiletamina-zolazepam, com variações na medicação pré-anestésica.

Determinar a variação nos valores hematológicos quando avaliados eqüinos submetidos à anestesia geral intravenosa pela combinação tiletamina-zolazepam, com variações na medicação pré-anestésica.

Comparar a pré-anestesia composta por romifidina isolada ou associada a acepromazina ou diazepam como fator interferente nas etapas que compõem o desencadeamento do mecanismo de estresse causado pela anestesia intravenosa em eqüinos com a combinação tiletamina-zolazepam.

3 HIPÓTESES

3.1 Hipótese Conceitual

Os parâmetros neuroendócrinos, metabólicos e cardiorrespiratórios compatíveis com a resposta orgânica ao estresse são afetados pela anestesia geral intravenosa em equinos e sofrem diferentes interferências de acordo com a combinação anestésica utilizada.

3.2 Hipóteses Operacionais

A frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR), ao longo da anestesia, é igual nos grupos submetidos a três diferentes protocolos de anestesia geral intravenosa em equinos.

O traçado eletrocardiográfico, ao longo da anestesia, é igual nos grupos submetidos a três diferentes protocolos de anestesia geral intravenosa em equinos.

O pH arterial, a PaCO₂ e a PO₂, ao longo da anestesia, é igual nos grupos submetidos a três diferentes protocolos de anestesia geral intravenosa em equinos.

A dosagem de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), ao longo da anestesia, é igual nos grupos submetidos a três diferentes protocolos de anestesia geral intravenosa em equinos.

A concentração plasmática de cortisol, ao longo da anestesia, é igual nos grupos submetidos a três diferentes protocolos de anestesia geral intravenosa em equinos.

A concentração sérica de glicose, ao longo da anestesia, é igual nos grupos submetidos a três diferentes protocolos de anestesia geral intravenosa em equinos.

A concentração sérica de lactato, ao longo da anestesia, é igual nos grupos submetidos a três diferentes protocolos de anestesia geral intravenosa em equinos.

Os valores hematológicos, ao longo da anestesia, são iguais nos grupos submetidos a três diferentes protocolos de anestesia geral intravenosa em equinos.

O tempo de imobilidade dos animais submetidos a três diferentes protocolos de anestesia geral intravenosa é igual em todos os grupos.

Os valores dos parâmetros avaliados em cada grupo, não sofrem variações dentro dos grupos nos tempos utilizados.

O uso de benzodiazepínicos no período anterior a pré-anestesia promove a manutenção nas concentrações de ACTH e cortisol.

A anestesia geral intravenosa realizada com as combinações preconizadas no presente estudo altera as concentrações de hormônios e metabólitos ligados a resposta ao estresse.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Animais experimentais

Os animais utilizados foram internados no Hospital Veterinário Dr. Joaquim Araújo do Jockey Club do Rio Grande do Sul, onde desenvolveram-se as atividades relativas a este trabalho.

Cada animal, durante período de coleta de amostras, foi utilizado em um processo de indução anestésica intravenosa, sendo que somente foram avaliados aqueles pacientes enquadrados na categoria I da American Society of Anesthesiologists (MUIR & HUBBEL, 1991).

No total, foram utilizados 24 animais de diferentes raças, com idades variando entre dois e seis anos, de ambos os sexos. Aleatoriamente, estes eqüinos foram divididos em três grupos numericamente iguais, denominados Grupo RTZ, Grupo ARTZ e Grupo DRTZ.

Todos os animais foram pesados e examinados com 24 horas de antecedência a cada experimento, sendo avaliados a temperatura retal ($^{\circ}\text{C}$), frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR).

Previamente a todas as intervenções foi mantido um jejum sólido de 12 horas, sem restrição hídrica.

Todos os fármacos protocolados no processo anestésico foram administrados por via intravenosa (IV), sendo utilizada para este procedimento a veia jugular.

4.2 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado a partir de projeto piloto com eqüinos, usando como variável a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2).

Para $\alpha=0,05$ e poder estatístico de 80%, supondo uma variação negativa de 25 mmHg, desvios padrão de 19 e 13 mmHg, o tamanho da amostra (n) foi calculado em um mínimo de 6 animais (KIRKWOOD,1988).

Foram utilizados dois animais a mais do que a quantidade calculada por grupo para suprir eventuais perdas durante os procedimentos experimentais.

4.3 Grupos e tratamentos

Grupo RTZ: cloridrato de romifidina $80 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ - 10 minutos de intervalo
 tiletamina/zolazepam (1:1) $1,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

Grupo ARTZ: acepromazina $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ - 30 minutos de intervalo
 cloridrato de romifidina $80 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ - 10 minutos de intervalo
 tiletamina/zolazepam (1:1) $1,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

Grupo DRTZ diazepam $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ - 3 horas antes da indução anestésica
 cloridrato de romifidina $80 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ - 10 minutos de intervalo
 tiletamina/zolazepam (1:1) $1,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

4.4 Amostras e tempos de colheitas

4.4.1 Tempos de colheita e verificação de parâmetros

As colheitas e verificação de parâmetros ocorreram de acordo com cada grupo abordado. No RTZ, foi realizada uma coleta prévia à administração de qualquer medicamento (P), uma após a medicação pré-anestésica (M) e outra após a indução anestésica (I), constituindo o grupo controle. Para o ARTZ, as colheitas foram realizadas antes da administração do primeiro fármaco do protocolo (acepromazina) tempo P, após o segundo fármaco pré-anestésico (M) e passados 15 minutos da ocorrência do decúbito pela administração dos demais fármacos da combinação (I). As coletas no DRTZ ocorreram 3 horas antes da indução anestésica, tempo correspondente ao período imediatamente anterior à administração do primeiro fármaco do protocolo (diazepam), tempo P, antes da administração do fármaco pré-anestésico (romifidina) tempo B, após a administração do segundo fármaco pré-anestésico (M) e 15 minutos após a obtenção do decúbito (I). Todas

as intervenções anestésicas foram programadas para as 14 horas visando evitar diferentes influências do ritmo circadiano.

4.4.2 Colheitas de sangue

4.4.2.1 Hematologia

Em todos os grupos foram feitas coletas de sangue venoso (veia jugular) em tubos de ensaio contendo EDTA sódico, nos tempos P e I. Estas amostras foram processadas segundo técnica descrita por SCHALM (1986) e os valores avaliados foram o hematócrito (Ht), a contagem de eritrócitos (Er), a concentração de hemoglobina (Hb) e a contagem leucocitária. Estas contagens assim como as dosagens de lactato e glicose foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Jockey Club do Rio Grande do Sul (JCRGS).

4.4.2.2 Dosagem de ACTH e cortisol

Uma segunda amostra de sangue venoso colhida nos tempos P, B, M e I, em tubos de ensaio contendo heparina, foi imediatamente centrifugada a 5.000 rotações por minuto durante 5 minutos. O plasma obtido foi separado em alíquotas de 100 µl, envasado em tubos *Eppendorf* e congelado para posterior processamento visando-se a obtenção das concentrações plasmáticas de ACTH e de cortisol.

A dosagem do cortisol foi realizada pela técnica de Radio Imuno Ensaio (RIE) a partir do kit ImmuChem. Esta técnica permite armazenamento da amostra heparinizada por uma semana sob refrigeração ou em períodos maiores sob congelamento.

O ACTH foi dosado pela técnica de quimioluminescência (RAFF et al., 1994) utilizando o kit Immulite para dosagem seqüencial imunométrica. O plasma obtido foi armazenado congelado a -20° C. As amostras foram processadas no Laboratório de Radio-Imuno-Ensaio do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

4.4.2.3 - Dosagem de glicose e lactato:

A partir da coleta de sangue venoso nos tempos P, B, M e I, em tubos de ensaio contendo iodoacetato, foi extraído soro para a dosagem de glicose e lactato por meio de espectrofotometria. O processamento das amostras foi imediato após a colheita em um colorímetro Digimed, no Lab. de Anál. Clínicas do JCRGS.

4.4.2.4 Gasometria

As amostras para estas dosagens foram colhidas antes da medicação pré-anestésica (P) e após a indução anestésica (I). O sangue arterial, foi obtido da carótida e armazenada em seringas heparinizadas, vedadas e acondicionadas em cubas contendo gelo e água. As amostras foram processadas em um analisador de pH e gases sanguíneos marca Corning, modelo 168, no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

4.5 Eletrocardiograma

Foram obtidos traçados eletrocardiográficos (ECG) previamente à administração da pré-anestesia e posteriormente à indução anestésica. Foi utilizado aparelho portátil Berger modelo CD-188, na derivação II (WINTZER, 1985), velocidade de 50 mm/segundo. Através do ECG, serão avaliadas a frequência cardíaca, a ocorrência de arritmias e bloqueios, as amplitudes de onda P, onda R e onda T (além da polaridade), as durações de onda P, complexo QRS e dos intervalos QT, PR e RR e alterações do segmento ST.

4.6 Análise estatística

A análise estatística foi processada em programa SPSS (SPSS Inc.)

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão. Foram utilizados os testes de ANOVA para Medidas Repetidas para as comparações entre grupos.

As variáveis obtidas e relacionadas como correspondentes aos valores dentro do grupo testado foram testadas pelo teste T de Student.

Foram consideradas significativas as diferenças cuja probabilidade de erro α fosse menor do que 5% ($P < 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 Concentrações plasmáticas de ACTH e cortisol

Os valores médios das concentrações plasmáticas de ACTH (pmol.l^{-1}) e cortisol (nmol.l^{-1}) nos três grupos avaliados, romifidina-tiletamina/zolazepam (RTZ), acepromazina-romifidina-tiletamina/zolazepam (ARTZ) e diazepam-romifidina-tiletamina/zolazepam (DRTZ) estão relacionados na Tabela 1, com as diferentes etapas consideradas. Em relação ao ACTH, foram observadas diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os tempos P (antes de qualquer fármaco), M (após a medicação pré-anestésica) e I (após a indução anestésica), nos grupos RTZ e ARTZ. No grupo DRTZ não foi observada diferença significativa entre os tempos avaliados ($p > 0,05$).

Não foram observadas diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os grupos para as concentrações plasmáticas de cortisol. Ainda em relação ao cortisol plasmático, no tempo I do grupo ARTZ, o resultado foi estatisticamente diferente dos demais tempos do grupo ($p < 0,05$).

Tabela 1 - Concentração plasmática de ACTH (pmol.l^{-1}) e cortisol (nmol.l^{-1}) em eqüinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo.

Grupo	Tempo	ACTH	Cortisol
RTZ	P	5,29 \pm 1,42	118,76 \pm 40,26
	M	5,93 \pm 3,38	103,18 \pm 25,58
	I	38,07 ^{a1} \pm 6,08	114,81 \pm 34,32
ARTZ	P	5,17 \pm 1,53	100,91 \pm 62,72
	M	11,29 \pm 3,66	121,89 \pm 92,34
	I	41,82 ^{a1} \pm 7,10	136,87 ^a \pm 68,76
DRTZ	P	5,88 \pm 1,53	90,72 \pm 16,22
	M	10,98 \pm 2,12	121,90 \pm 24,95
	I	21,59 \pm 4,90	90,05 \pm 27,35

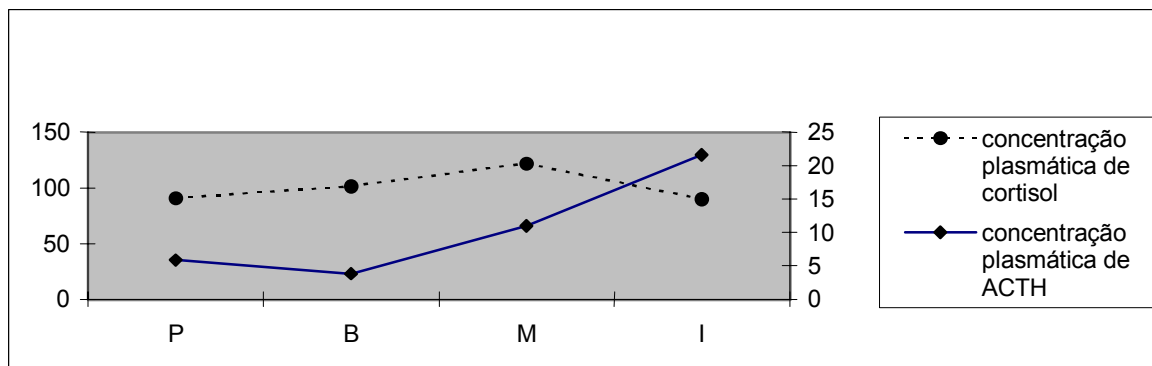
letras sobrescritas indicam diferença significativa entre tempos de um grupo, $p<0,05$

números sobrescritos indicam diferença significativa entre grupos nos mesmos tempos, $p<0,05$

RTZ= romifidina, $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$; ARTZ= acepromazina, $0,08 \text{ mg.kg}^{-1}$ + romifidina, $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$; DRTZ= diazepam, $0,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ e romifidina, $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$, todos administrados via intravenosa

Para o grupo DRTZ foi incluído um tempo adicional de colheita (B), realizado entre o tempo P e o tempo M para que se pudesse avaliar exclusivamente a influência do benzodiazepínico nos diferentes parâmetros. Os resultados do grupo DRTZ isoladamente estão relacionados na Figura 1, de forma que se possa visualizar as diferenças passo a passo.

Figura 1 - Concentração plasmática de ACTH (pmol.l^{-1}) e cortisol (nmol.l^{-1}) em equinos submetidos a administração de diazepam ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$) e romifidina ($80\mu\text{g.kg}^{-1} \text{ IV}$) para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n=8$ animais por grupo.



Na Figura 1 observa-se que a concentração de ACTH no grupo DRTZ sofreu uma queda inicial entre os tempos P e B, vindo a elevar-se após a administração da romifidina (tempo M) e permanecendo em elevação até uma diferença não significativa no tempo I.

A variação do cortisol neste grupo não foi congruente com a variação de ACTH, ocorrendo uma elevação no tempo M, seguida por uma queda no tempo I, sem no entanto serem registradas variações significativas em qualquer momento.

5.2 Concentrações séricas de glicose e lactato

Os valores médios das concentrações séricas de glicose (mmol.l^{-1}) e lactato (mmol.l^{-1}) nos três grupos avaliados, romifidina-tiletamina/zolazepam (RTZ), acepromazina-romifidina-tiletamina/zolazepam (ARTZ) e diazepam-romifidina-tiletamina/zolazepam (DRTZ) estão relacionados na Tabela 2, com as diferentes etapas consideradas.

Foi observada uma elevação significativa nos valores de glicose no tempo I do grupo RTZ em relação aos tempos P e M.

No Grupo ARTZ, houve uma diferença significativa entre o valor basal (tempo P) e o tempo I. O tempo M deste mesmo grupo revelou-se estatisticamente semelhante aos demais tempos do mesmo grupo.

O mesmo padrão de resultados registrado para a glicose no grupo anterior ocorreu no DRTZ. Os tempo P e I foram estatisticamente diferentes com o segundo apresentando valores mais elevados que o primeiro. Da mesma forma, o tempo intermediário (tempo M) não se mostrou diferente dos demais.

Quando analisados estatisticamente os mesmos tempos, componentes dos três grupos (RTZ, ARTZ e DRTZ), não foi observada diferença significativa.

Na Tabela 2 em relação aos valores séricos de lactato nela expressos e comparados, observamos que não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos (RTZ, ARTZ e DRTZ) e nem mesmo entre os tempos constituintes de cada grupo (P,M,I).

Tabela 2 - Concentrações séricas de glicose (mmol.l^{-1}) e lactato (mmol.l^{-1}) em eqüinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n = 8$ animais por grupo.

Grupo	Tempo	Glicose	Lactato
RTZ	P	5,276 \pm 0,551	1,726 \pm 0,599
	M	5,145 \pm 0,487	1,726 \pm 0,575
	I	6,595 ^a \pm 1,291	1,811 \pm 1,079
ARTZ	P	5,423 ^a \pm 1,282	1,846 \pm 0,837
	M	6,186 ^{ab} \pm 1,367	1,789 \pm 1,139
	I	7,187 ^b \pm 1,085	1,837 \pm 0,988
DRTZ	P	5,010 \pm 0,569	1,615 \pm 0,592
	M	5,626 ^a \pm 1,437	1,936 \pm 0,902
	I	6,803 ^a \pm 1,623	1,928 \pm 0,844

letras sobrescritas distintas denotam diferença significativa entre tempos de um grupo, $p < 0,05$
 RTZ= romifidina, $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$; ARTZ= acepromazina, $0,08 \text{ mg.kg}^{-1}$ + romifidina, $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$; DRTZ= diazepam, $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ e romifidina, $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$, todos administrados via intravenosa

5.3 Gasometria arterial

Na Tabela 3, estão relacionados os valores de pH, PaO_2 (mmHg), e PaCO_2 (mmHg) obtidos a partir de coletas realizadas imediatamente antes da administração de qualquer fármaco (tempo P) e 15 minutos após a indução anestésica (tempo I).

Houve uma variação significativa nos valores de pressão arterial parcial de O_2 entre os tempos inicial e final em todos os grupos avaliados. Quando comparados os

valores iniciais e finais entre os três grupos, não foi observada alteração estatisticamente significativa.

O comportamento da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2), produziu uma elevação em relação aos valores iniciais, em sentido inverso ao detectado em relação ao PaO_2 o qual apresentou uma concentração reduzida após a indução anestésica.

Nos tempos I, de todos os grupos foi observada uma elevação significativa nos valores de PaCO_2 . Já a comparação entre estes tempos nos diferentes grupos revelou uma semelhança entre os resultados dos diferentes tratamentos.

Os valores de pH sanguíneo arterial não variaram significativamente em nenhum dos grupos ou tempos avaliados.

Tabela 3 - Pressão parcial arterial de oxigênio (mmHg), pressão parcial arterial de dióxido de carbono (mmHg) e pH do sangue arterial de equínos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo.

Grupo	Tempo	PaO_2	PaCO_2	PH
RTZ	P	$93,87 \pm 17,26$	$41,62 \pm 4,03$	$7,409 \pm 0,11$
	I	$69,12^a \pm 21,82$	$48,12^a \pm 2,85$	$7,392 \pm 0,11$
ARTZ	P	$96,87 \pm 10,29$	$41,75 \pm 2,86$	$7,438 \pm 0,11$
	I	$70,37^a \pm 28,25$	$51,62^a \pm 6,94$	$7,381 \pm 0,11$
DRTZ	P	$95,50 \pm 12,81$	$42,75 \pm 3,01$	$7,411 \pm 0,11$
	I	$64,37^a \pm 22,31$	$50,50^a \pm 5,15$	$7,361 \pm 0,11$

letras sobrescritas indicam diferença significativa entre tempos de um grupo, $p < 0,05$

RTZ= romifidina, $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$; ARTZ= acepromazina, $0,08 \text{ mg.kg}^{-1}$ + romifidina, $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$; DRTZ= diazepam, $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ e romifidina, $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$, todos administrados via intravenosa

5.4 Valores de hemoglobina, hematócrito, eritrócitos e leucócitos

Os valores de hemoglobina (g.dl^{-1}), número de leucócitos (mm^3) hematócrito (%), e número de eritrócitos ($10^6 \cdot \text{mm}^3$) obtidos nos períodos anterior a administração de qualquer fármaco (tempo P) e 15 minutos após a injeção do agente indutor da anestesia, encontram-se relacionados na Tabela 4.

Não foi observada diferença significativa entre os períodos pré e pós-medicação (P e I) nos parâmetros hemoglobina, hematócrito, eritrócitos e leucócitos em nenhum dos grupos avaliados (RTZ, ARTZ e DRTZ).

Tabela 4 - Concentração plasmática de hemoglobina (g.dl^{-1}), hematócrito (%), quantidade de eritrócitos ($\cdot 10^6 \cdot \text{mm}^3$) e quantidade de leucócitos ($\cdot \text{mm}^3$) de equinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré-anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo.

Grupo	Tempo	Hemoglobina (g.dl^{-1})	Hematócrito (%)	eritrócitos ($\cdot 10^6 \cdot \text{mm}^3$)	leucócitos ($\cdot \text{mm}^3$)
RTZ	P	11,462 \pm 1,359	35,50 \pm 3,54	8,01 \pm 0,80	7.550 \pm 2.760
	I	11,812 \pm 1,481	37,75 \pm 4,52	8,52 \pm 1,02	7.925 \pm 2.089
ARTZ	P	12,300 \pm 1,518	38,62 \pm 5,63	8,72 \pm 1,27	7.387 \pm 681
	I	11,437 \pm 1,409	34,50 \pm 4,69	7,79 \pm 1,06	6.387 \pm 1.054
DRTZ	P	12,712 \pm 2,238	38,12 \pm 6,01	8,62 \pm 1,48	7.562 \pm 1.724
	I	12,762 \pm 1,100	38,00 \pm 3,02	8,70 \pm 0,86	8.012 \pm 1.530

RTZ= romifidina, $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$; ARTZ= acepromazina, $0,08 \text{ mg.kg}^{-1}$ + romifidina, $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$; DRTZ= diazepam, $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ e romifidina, $80 \mu\text{g.kg}^{-1}$, todos administrados via intravenosa

5.5 Função cardíaca e cardiocirculatória

A frequência cardíaca decresceu significativamente nos grupos ARTZ e DRTZ avaliados entre o tempo inicial (P) e o intervalo decorrido até 15 minutos após a indução anestésica (I). No tempo P, não foi observada variação significativa quando comparados os três grupos entre si.

Tabela 5 - Frequência cardíaca em equinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré-anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo.

Grupo	Tempo	Frequência cardíaca
RTZ	P	36,12 \pm 17,24
	I	31,50 \pm 6,86
ARTZ	P	35,87 \pm 8,65
	I	25,50 ^a \pm 4,72
DRTZ	P	39,25 \pm 5,99
	I	28,87 ^a \pm 2,47

letras sobrescritas indicam diferença significativa entre tempos de um grupo, $p<0,05$

RTZ= romifidina, $80 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$; ARTZ= acepromazina, $0,08 \text{ mg.kg}^{-1}$ + romifidina, $80 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$; DRTZ= diazepam, $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ e romifidina, $80 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$, todos administrados via intravenosa

O tempo de preenchimento capilar foi considerado pelo seu limite fisiológico superior (3 segundos), não tendo nenhum grupo ultrapassado este limite.

O traçado eletrocardiográfico do grupo RTZ revelou a ocorrência de três bloqueios átrio-ventriculares de II grau (BAV II), e duas inversões de polaridade de onda T. No equino número 1 deste grupo foi verificado um BAV II já na colheita basal. Em um dos traçados foi verificada uma pausa sinusal.

No grupo ARTZ foi diagnosticado apenas uma alteração de polaridade de onda T.

Três animais do grupo DRTZ apresentaram boqueios átrio-ventriculares de segundo grau e o equino número 4 uma parada sinusal (BOWEN, 2003).

5.6 Frequência respiratória

Na Tabela 6 estão relacionados os valores médios e respectivos desvios padrão da frequência respiratória obtida antes da administração de qualquer fármaco e 15 minutos após a indução anestésica nos grupos RTZ, ARTZ e DRTZ.

Houve um decréscimo significativo entre os dois tempos nos três grupos avaliados. Não foi detectada diferença quando comparados os tempos finais dos três grupos.

Tabela 6 - Frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto = mrpm) em eqüinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré-anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV). Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo.

Grupo	Tempo	Frequência Respiratória
RTZ	P	25,12 \pm 7,56
	I	15,25 ^a \pm 6,47
ARTZ	P	26,12 \pm 6,44
	I	16,62 ^a \pm 5,39
DRTZ	P	31,37 \pm 7,52
	I	22,25 ^a \pm 5,70

letras sobrescritas indicam diferença significativa entre tempos de um grupo, $p<0,05$

5.7 Tempo de imobilidade

A Tabela 7 expõe as variações do tempo de imobilidade promovido por cada grupo considerado (RTZ, ARTZ e DRTZ).

Foi considerado o tempo decorrido em minutos desde a obtenção do decúbito até o registro do primeiro movimento voluntário do eqüino anestesiado.

Detectou-se uma diferença significativa entre o tempo de imobilidade do grupo ARTZ e dos demais grupos.

Tabela 7 - Tempo de imobilidade (minutos) em eqüinos submetidos a três diferentes protocolos de medicações pré anestésicas para a indução de anestesia geral com tiletamina/zolazepam ($1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV). Os dados foram obtidos a partir da obtenção do decúbito até a detecção do primeiro movimento espontâneo do eqüino anestesiado. Os valores são representados pela média \pm desvio padrão, com $n= 8$ animais por grupo.

Grupo	Tempo de Imobilidade (min.)
RTZ	19,00 \pm 4,00
ARTZ	24,12 ^a \pm 3,31
DRTZ	20,79 \pm 4,16

letras sobrescritas indicam diferença significativa entre os grupos

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos clínicos

Os três protocolos utilizados foram considerados satisfatórios quando avaliados sedação, pré-anestesia, promoção de uma indução anestésica segura e de fácil obtenção e uma recuperação desprovida de incidentes.

O protocolo utilizado no grupo RTZ, recomendado por Hubbell et al., 1989; Abrahamsen et al., 1991; Wan et al., 1992; Lin et al., 1992; Fantoni et al., 1994; Cuvelliez, 1995; Polydoro, 1997, foi com certeza o mais testado por diferentes autores, utilizando-se a combinação $\alpha\alpha\text{-}2$, benzodiazepínicos e ciclohexaminas. O tempo de anestesia foi inferior ao grupo ARTZ mas durou um tempo suficiente para a realização de intervenções de curta duração.

A adição de um fármaco fenotiazínico como utilizado no grupo ARTZ trouxe vantagens do ponto de vista clínico. Esta associação preconizada por Bettschart-Wolfensberger et al., 1996 e Marntell & Nyman, 1996 poderia ser contra-indicada pelo fato de combinar em momentos simultâneos dois fármacos com marcada ação hipotensora. No entanto, estudos desenvolvidos por outros autores demonstram que a hipotensão não é aditiva e por outro lado se estabelece um equilíbrio pela hipertensão e taquicardia iniciais promovidos pelos $\alpha\alpha\text{-}2$. O efeito da associação mostrou-se significativamente mais longo do que as demais combinações e foi mantido por um período semelhante ao obtido pela combinação de detomidina e tiletamina-zolazepam (FANTONI et al., 1994).

Com a administração de diazepam no período prévio ao processo anestésico, o efeito tranqüilizante desejado foi observado principalmente em dois animais do grupo considerados de difícil manuseio e que na hora da administração do $\alpha\alpha\text{-}2$ não demonstraram resistência à manipulação. O efeito ansiolítico de difícil avaliação nos animais mas requerido e importante nos seres humanos, pode ter contribuído para reduzir a percepção ao meio-ambiente dos animais neste grupo no momento do desenvolvimento do processo anestésico. Não foi observado com a dose utilizada ataxia ou quedas como verificado em outros protocolos (MUIR et al., 1982).

As colheitas de material e tomadas de parâmetros tiveram seus tempos limitados até a intubação oro-traqueal e sem a conexão do paciente a uma fonte artificial de oxigênio ou anestésico volátil para que estes interferentes não alterassem os resultados, restringindo-os apenas as influências promovidas pela anestesia geral intravenosa.

As doses utilizadas nos três grupos foram consideradas adequadas, não sendo necessárias suplementações.

O uso de fenotiazínicos trouxe como inconveniente a exposição peniana em todos os casos, o que é considerado um fator de risco como ressaltam Brower (1985) e Pearson & Weaver (1978). No entanto não só neste estudo como em outros desenvolvidos, não se observou nenhum tipo de acidente que tornasse inviável a utilização destes fármacos. Por outro lado, contrariando o observado no presente estudo e por Castro Jr. (1996), que com o uso de α_2 não houve prolapso peniano em todos os machos, Diamond et al., 1993 registrou que houve 100% de exposição peniana ao ser utilizado o cloridrato de romifidina.

A dose de romifidina utilizada em todos os protocolos é relacionada por Luna et al., (1996) como promotora de menor grau de queda de cabeça e ataxia quando comparado com outros fármacos do mesmo grupo em doses equipotentes.

Em relação à ataxia, fator importante nas condições de manuseio do Hospital Veterinário Joaquim Araújo, já que o animal recebe a M.P.A. antes de ingressar na sala de anestesia, nenhum dos protocolos trouxe problemas no deslocamento dos animais.

A dose de tiletamina-zolazepam (1,1 mg.kg⁻¹) preconizada por (HUBBELL et al., 1989) mostrou-se adequada em todos os casos avaliados. Apesar de promover em alguns casos um tempo de anestesia mais curto, principalmente quando comparado com o trabalho de Lin et al., (1991), que na dose de 3,3 mg.kg⁻¹ obteve um tempo anestésico de 70 minutos, a dose utilizada no trabalho pode evitar alguns efeitos indesejáveis que costumam ocorrer com doses maiores de ciclohexaminas (LIN, 1996).

As recuperações da anestesia foram tranqüilas e sem o registro de qualquer incidente em todos os protocolos.

6.2 Aspectos relativos ao ACTH

A técnica de coleta e armazenamento das amostras proporcionou resultados congruentes nos valores basais e mesmo no desenvolvimento dos outros tempos de colheita. Os valores basais de ACTH oscilaram dentro dos limites detectados como normais por Couëtil et al., (1996), que registraram variações entre 6,5 e 30,8 pg.ml⁻¹. Estes valores são também compatíveis com os obtidos por Taylor (1989); Luna & Taylor (1995); Luna & Taylor (1996) e Taylor (1998). Outros estudos registraram valores basais superiores aos já comentados como é demonstrado por Taylor & Watkins (1992); Taylor et al., (1992); Bettschart-Wolfensberger et al., (1996); Luna et al., (1996); Taylor (1998a); Brodbelt et al., (1998) e Luna et al., (1999).

O horário das intervenções (em torno das 14:00 horas) pode também ter contribuído para esta proximidade de valores uma vez que no estudo realizado por Alexander et al. (1996), entre 9:00 e 15:00 horas seria estabelecida uma maior estabilidade nas concentrações séricas de ACTH, superior mesmo aquela observada no horário de pico (próximo das 23:00 horas). Esta pouca oscilação nos valores foi também observada por Luna & Taylor (1994), que não detectaram ritmos circadianos para o ACTH. Outros trabalhos que registraram valores semelhantes ao presente estudo, utilizaram preferencialmente o horário da manhã para as colheitas, em torno das 10:00 horas (TAYLOR, 1989; LUNA & TAYLOR, 1995; LUNA & TAYLOR, 1996).

A variação de horário de primeira coleta no grupo DRTZ que ocorreu com 3 horas de antecedência às demais não promoveu diferenças nos valores basais. Neste grupo a colheita ocorreu nos horários de procedimentos definidos por Taylor & Watkins (1992); Taylor et al., (1992); Bettschart-Wolfensberger et al., (1996); Luna et al., (1996); Taylor (1998); Brodbelt et al., (1998) e Luna et al., (1999), e os valores foram inferiores aos obtidos por estes autores. Pode-se, por esta observação, concluir que esta diferença não se deveu a alterações circadianas.

Esta observação torna-se importante pela concordância com o período já citado como estável e também por ter atingido um período usual de alimentação (final da manhã). A indiferença em relação à privação alimentar foi detectada por Dieterich & Holleman (1973). Por outro lado, o estudo desenvolvido por Forhead et al. (1995) verificou alterações hormonais e no metabolismo de carboidratos quando foi imposto o jejum alimentar. É

importante registrar que todos os equinos participantes do estudo foram submetidos a jejum de 12 horas e mesmo assim não manifestaram condições que levassem a um diagnóstico de estresse por privação alimentar.

Da mesma forma, a situação da mudança de ambiente imposta pelo método do trabalho, com a condução dos animais para o local de execução das intervenções, não exerceu influência sobre os parâmetros hormonais. Não fica portanto caracterizado o chamado estresse mental citado por Stott (1981) e Muir (1990) e que estaria relacionado à exposição do equino a um ambiente hostil ou não familiar. Outro fator a ser considerado é que segundo Nogueira e Barnabe (1997), a exposição prolongada a fatores estressantes como o estabulamento, característica da raça Puro Sangue de Corrida poderia levar a uma redução na liberação de corticotropinas e a consequente liberação de ACTH. O local de execução das atividades relativas ao presente estudo, de uma maneira geral assemelha-se ao ambiente vivenciado diariamente pelos equinos participantes. Também não foram verificadas respostas orgânicas que seriam compatíveis com estresse passíveis de ocorrerem antes mesmo do processo anestésico devido a fatores como medo e ansiedade (WEISSMAN, 1990).

A diferença de idade entre os animais utilizados não pode configurar um elemento de análise em virtude da distribuição aleatória dos indivíduos, não agrupados por este critério. Desta forma, a influência etária registrada por Nogueira e Barnabe (1997) foi desconsiderada neste trabalho.

O grupo RTZ entre o tempo basal e a colheita posterior a MPA não registrou diferenças significativas, permanecendo inclusive os valores nominais praticamente inalterados. Neste grupo há uma particularidade relacionada ao curto espaço de tempo decorrido entre as duas colheitas, inferior aos demais grupos. Taylor & Watkins (1992) e Taylor et al. (1992a) não registraram variações nas concentrações plasmáticas de ACTH após a administração de detomidina. A estabilidade dos valores de ACTH após a administração de agonistas adrenérgicos foi observada por Alexander & Irvine (2000) que atribuíram esta ocorrência a uma inibição de secretagogos (hormônio liberador de corticotropina) ou a liberação de um fator de inibição.

No grupo ARTZ, também não foram significativas as diferenças detectadas entre as etapas anterior a administração de qualquer fármaco e posterior ao segundo fármaco da

MPA. Pode ser observada no entanto uma tendência de elevação na concentração plasmática de ACTH, com as médias atingindo duas vezes o plano basal. Os valores médios registrados colocam-se acima dos limites considerados normais para o equino. Alguns estudos não detectaram variações entre os tempos pré-medicação e após a administração de acepromazina isolada (LUNA et al., 1999; LUNA & TAYLOR, 1995). Por outro lado foi observada uma elevação não significativa na concentração de ACTH pós acepromazina nos trabalhos de Taylor (1989) e Taylor (1990). Brodblet et al. (1998) e Luna & Taylor (1996) observaram um decréscimo nas concentrações de ACTH após a administração de acepromazina isolada. Vaisänen et al. (2002) registram que a acepromazina poderia estimular a atividade simpato-adrenal.

Quando associados acepromazina e um α -2 como no grupo ARTZ, as variações observadas não seguem necessariamente o padrão de elevação observado neste trabalho. Taylor et al. (1992) registraram uma elevação nas concentrações de ACTH enquanto Taylor e Luna (1995) e Bettschart-Wolfensberger et al. (1996) observaram uma manutenção nas concentrações e Luna et al. (1996) detectaram uma redução não significativa nos valores nominais.

A mesma tendência de variação foi observada no grupo DRTZ, não ocorrendo alterações significativas entre os tempos P e M, sendo, no entanto, observada uma elevação nas concentrações de ACTH. A influência dos benzodiazepínicos no eixo hipofisário-hipotalâmico-adrenal pode ser avaliada se comparado este grupo com o grupo RTZ, onde os valores mantiveram-se estáveis.

Quando avaliado apenas o momento posterior à administração de diazepam (entre tempos P e B) observa-se uma discreta redução na concentração de ACTH. Esta variação, não significativa nos parâmetros basais após a administração de benzodiazepínicos, é relatada por Bernet et al. (2000) e Humbert (1994). Ao ser considerado o tempo M (após a MPA), tanto no grupo da acepromazina como da romifidina houve uma elevação nas concentrações de ACTH, porém sem significância estatística.

O fato de não ocorrerem variações significativas neste grupo (DRTZ) não impediu uma variação crescente importante. Como este grupo foi o único que não produziu esta diferença estatística, estes resultados seriam congruentes com os obtidos por Pivac & Pericic (1993) e Grandison et al. (1983), segundo os quais os benzodiazepínicos atuam

como inibidores da atividade do eixo HHA. No entanto, se considerarmos que na indução anestésica está associado um benzodiazepínico, esta inibição não ocorreu nesta etapa. O que é corroborado por Groenink et al., (1996) que não detectou um bloqueio de uma elevação na concentração de ACTH em testes de estresse induzido. Foi relacionado por Vargas et al., (2001) a ocorrência de um estímulo no eixo hipofisário-hipotalâmico com o uso de benzodiazepínicos.

A anestesia com manutenção por anestésicos voláteis (halotano e isoflurano) como fator desencadeador de estímulos para ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário em eqüinos com conseqüente elevação do ACTH foi documentada por Taylor (1989); Taylor (1990); Taylor (1991); Taylor & Watkins (1992); Luna & Taylor (1995); Luna et al., (1997) e Taylor et al., (1998a). Por outro lado, estudos averiguando os efeitos metabólicos e neuroendócrinos da anestesia injetável em eqüinos utilizando cetamina, guaifenesina, tiopental e pentobarbital não registraram variações significativas nas concentrações plasmáticas de ACTH (TAYLOR, 1990; TAYLOR et al., 1992; TAYLOR & WATKINS, 1992; LUNA & TAYLOR, 1995; TAYLOR & LUNA, 1995; BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al., 1996; LUNA & TAYLOR, 1996; LUNA et al., 1996; LUNA et al., 1997; TAYLOR, 1998; BRODBELT et al., 1998).

No presente estudo foi utilizada apenas anestesia intravenosa e por este fato seria esperado uma manutenção nos valores de ACTH. No entanto, tanto no grupo RTZ como no grupo ARTZ foi observada uma elevação significativa na concentração de ACTH após a administração da combinação para indução anestésica. Possivelmente fatores paralelos como hipotensão decorrente da MPA associada a uma menor oxigenação pelo decúbito podem ter levado a ocorrência de estímulo hipotalâmico.

No grupo DRTZ, onde houve a associação de um benzodiazepínico prévio a manipulação dos animais e antes da administração da medicação pré-anestésica propriamente dita e do protocolo de indução, não foi observada uma variação significativa entre o tempo P e o tempo I. Por outro lado, foi registrada uma diferença significativa entre o tempo I deste grupo e o mesmo tempo dos demais grupos avaliados. Se avaliada a variação ocorrida na concentração de ACTH, há uma redução não significativa, que levou no entanto a 65% do valor basal o que pode ter influenciado uma menor concentração final do hormônio. Esta redução nas concentrações de ACTH após a administração de

benzodiazepínicos foi relatada por Humbert (1994); Bernet et al., (2000); Arvat et al., (2002) e Duggan et al., (2002).

6.3 Aspectos relativos ao cortisol

A variação dos valores plasmáticos basais de cortisol detectadas nos três grupos oscilou entre 90,72 e 118,76 nmol.l⁻¹. Smith et al., (1996) detectaram um valor basal médio de 93,2 nmol.l⁻¹. Irvine & Alexander (1994), detectaram em eqüinos uma concentração média diária de 163,0 nmol.l⁻¹. Estes autores registraram variações de valor entre 30% e 380%. James et al. (1970) ao avaliar a função adrenocortical em eqüinos também detectou valores médios de cortisol em torno de 160 nmol.l⁻¹. A variação da concentração plasmática de cortisol verificada por Luna e Taylor (1998) oscilou entre 77 e 553 nmol.l⁻¹ durante 24 horas. Para Hoffsis et al. (1970) que trabalharam com a dosagem da concentração plasmática de cortisol e corticosterona em eqüinos, os valores basais oscilaram entre 113,71 e 177,46 nmol.l⁻¹.

Entre o tempo inicial (P) e o tempo após a pré-medicação (M), não foram observadas diferenças significativas em qualquer dos grupos testados, como referido por Robertson, 1987; Luna & Taylor, 1996; Brodbelt et al., 1998; Taylor, 1998; Taylor et al. 1998; Vaisänen et al., 2002.

No grupo RTZ, há uma pequena queda na concentração de cortisol após a pré-anestesia, variação também observada por Raekallio et al., (1992) que utilizaram como pré-anestésicos aa α -2. Com o uso deste mesmo grupo de fármacos, Carroll et al., (1997) detectaram uma redução significativa na concentração de cortisol após 30 minutos da administração, antecedida por um declínio progressivo de valores desde a administração do fármaco.

No grupo ARTZ após a administração da pré-anestesia, não ocorreram diferenças significativas (LUNA et al., 1999), apenas uma elevação na concentração de cortisol. Após a medicação com acepromazina, Luna & Taylor, 1995; Taylor & Luna, 1995, verificaram uma tendência de queda nas concentrações. Por outro lado, uma elevação discreta foi registrada por Robertson et al., (1990); Bettschart-Wolfensberger et al. (1996) e Taylor (1998) ao utilizarem este mesmo fármaco no protocolo pré-anestésico. Taylor et al. 1992,

ao utilizarem detomidina posterior a acepromazina registraram uma elevação não significativa nos valores de cortisol, seguida por uma queda durante a anestesia.

Ao ser considerado o grupo DRTZ, a ausência de variação nos tempos P, B e M demonstra efeitos já citados por Bernet et al. (2000) ao serem utilizados benzodiazepínicos.

Ao ser avaliado o tempo posterior à indução anestésica, verifica-se que nos grupos RTZ e DRTZ não ocorre uma variação significativa como já citado por outros autores que utilizaram anestesia intravenosa exclusivamente. Tais alterações são compatíveis com a administração de anestésicos voláteis (TAYLOR, 1991).

No grupo ARTZ, há uma diferença significativa no tempo I promovida por uma elevação na concentração plasmática de cortisol. Esta mesma elevação foi observada na concentração plasmática de ACTH, configurando este grupo como sendo o único onde ocorreu uma sincronia entre a exacerbação da atividade hipotalâmica e a adrenal (JAMES et al., 1970).

Com a utilização da anestesia intravenosa, esta ativação do eixo hipotalâmico adrenal não foi observada por vários autores. Taylor et al. 1998b, consideraram interessante a não alteração significativa nas concentrações de ACTH e cortisol assim como o decréscimo que sofreu esta última. Da mesma forma, Taylor et al. (1995), registraram um comportamento linear nas dosagens de ACTH, acompanhada por semelhante decréscimo no cortisol. De fato, a partir da observação de uma elevação na concentração de ACTH, o esperado seria um paralelismo de resposta adrenal (LUNA et al., 1996; LUNA et al., 1997; BRODBELT et al., 1998). No entanto não só os trabalhos citados como outros demonstram que esta correlação nem sempre é observada (TRAYNOR & HALL, 1981; TAYLOR et al., 1990; TAYLOR & WATKINS, 1992; LUNA & TAYLOR, 1996).

Uma redução posterior a pré-anestesia e uma queda significativa na concentração de cortisol após 30 minutos da indução anestésica foram observada por Taylor et al.(1992). Esta redução não foi secundária a uma variação de igual direção e magnitude nos valores de ACTH.

Possivelmente, a soma dos fatores causadores de hipotensão causados pelo bloqueio adrenérgico alfa-1 da acepromazina e a redução de atividade simpática promovido pelos α_2 (TAYLOR, 1998b) levaram a ativação do eixo hipotalâmico-adrenal.

6.4 Aspectos relativos à glicose

Os valores basais de glicose nos três grupos testados foram compatíveis com os obtidos por Taylor, 1989; Taylor, 1990; Taylor, 1991; Taylor et al., 1992; Taylor & Luna, 1995; Luna & Taylor, 1996; Taylor, 1998e. A técnica colorimétrica utilizada para este trabalho mostrou-se adequada para avaliar a glicemia e demonstrou resultados compatíveis com outros estudos.

Em humanos e outras espécies, a elevação na glicemia é relacionada ao estresse cirúrgico, sendo proporcional à extensão do trauma e do tempo de cirurgia (CLARKE, 1970, HOUGHTON et al., 1978; TRAYNOR & HALL, 1981; LACOUUMENTA et al., 1986).

Alterações promovidas pelo estresse podem alterar a glicemia por interferência no metabolismo de carboidratos. No presente estudo, não ocorreram todas as fases do mecanismo de cascata associado ao desencadeamento da resposta ao estresse anestésico (WEISSMAN, 1990).

Na espécie equina ocorrem elevações na glicemia independente da ocorrência de intervenção cirúrgica, sendo associadas aos fármacos empregados no processo anestésico (GREENE et al., 1987; ROBERTSON et al., 1990; TAYLOR & WATKINS, 1992; CARROLL et al., 1997; TAYLOR, 1998d).

Taylor (1990), ao dosar glicemia em equinos, não detectou variações ao utilizar como protocolo anestésico acepromazina e tiopental. Resultados similares foram obtidos por Luna & Taylor (1995); Luna & Taylor (1996); Taylor (1998b) e Taylor (1998c) em estudos que trabalharam com o mesmo protocolo anestésico. Taylor (1998 a) trabalhou com três diferentes protocolos anestésicos sem a participação de $\alpha\alpha\text{-2}$ na MPA e não produziu elevações na glicemia.

No presente estudo, alguns destes fármacos citados como indutores de hiperglicemia foram utilizados na pré-anestesia. Esta provavelmente seja a causa para que em todos os grupos tenham ocorrido diferenças significativas entre o tempo com valores basais (P) e após a pré-medicação (M) ou até o período pós indução anestésica (I)

A elevação da glicemia após a administração de $\alpha\alpha\text{-2}$ é um mecanismo bastante estudado e documentado (THURMON et al., 1984, ENGLAND & CLARKE, 1996; ROBERTSON, 1987) Este efeito é observado em equinos anestesiados e conscientes,

sendo dose-dependente . A hiperglicemia é associada a uma redução na concentração plasmática de insulina (DAUNT et al., 2002).

Ainda no período pré-anestésico, foram observadas diferenças significativas dos valores basais (tempo P) nos grupos ARTZ e DRTZ. A ocorrência de hiperglicemia neste período foi documentada por Robertson et al., (1990) que utilizaram xilazina como pré-anestésico. Taylor & Watkins (1992) compararam dois grupos de equinos submetidos a diferentes protocolos anestésicos e no grupo que utilizou detomidina houve uma diferença significativa em relação ao outro. Resultados semelhantes em um estudo baseado na detomidina como MPA, foram obtidos por Taylor & Luna (1995) e Carroll et al., (1997)

A ocorrência de hiperglicemia no período até 30 minutos posterior à indução anestésica , registrados nos grupos RTZ, ARTZ e DRTZ, é compatível com os dados obtidos por Robertson (1987); Luna et al. (1999); Watson et al., (2002).

6.5 Aspectos relativos ao lactato

As dosagens séricas de lactato pelo método colorimétrico utilizado neste trabalho mostraram-se confiáveis e compatíveis com dados registrados em outros estudos como os de Taylor (1998d); Taylor & Luna (1995), os quais utilizaram a mesma técnica de mensuração.

Os resultados obtidos neste experimento demonstraram que com os protocolos utilizados não foi verificada ocorrência de variações estatisticamente significativas em nenhum dos tempos ou dos grupos estudados. Resultados de outros autores que trabalharam com diferentes combinações de fármacos anestésicos também não redundaram em alterações com significância na dosagem de lactato sérico (ANAND et al., 1988; TAYLOR, 1989; TAYLOR, 1990; ROBERTSON et al., 1990; TAYLOR & WATKINS, 1992; TAYLOR & LUNA, 1995; TAYLOR, 1998 a; TAYLOR, 1998b; TAYLOR 1998c; TAYLOR, 1998d).

A elevação nos níveis de lactato para parâmetros de significância ($p < 0,05$) pode ocorrer em períodos relativamente curtos após a indução anestésica como registrado no estudo de Robertson (1987) onde a partir de 10 minutos da indução anestésica foi registrada uma concentração significativamente superior aos valores séricos obtidos nos períodos de controle (em descanso, após a pré-medicação, após a pré-medicação e imediatamente antes

da indução). Após 20 minutos da indução anestésica, Luna & Taylor, (1996) e Luna et al. (1996) já obtiveram variações significativas utilizando acepromazina e tipopental ou acepromazina, detomidina e cetamina, sendo este último um protocolo de fármacos semelhante ao utilizado no grupo ARTZ do presente trabalho.

Outros autores obtiveram alterações significativas em seus respectivos estudos porém em períodos mais tardios, ocorrendo esta variação a partir dos 40 até os 120 minutos, o que poderia ser influenciado por outros fatores paralelos como perfusão deficiente, decúbito e hipoxemia e não necessariamente pelo efeito dos fármacos componentes dos protocolos utilizados (LACOUMENTA et al., 1986; TAYLOR, 1991; TAYLOR et al., 1992; LUNA & TAYLOR, 1995; TAYLOR, 1998e; LUNA et al., 1999).

6.6 Aspectos hematológicos

Os parâmetros hematológicos avaliados não sofreram alterações significativas em nenhum dos tempos avaliados ou mesmo quando foram comparados os diferentes grupos.

Os valores obtidos nas colheitas prévias à administração de qualquer fármaco e nas tomadas subseqüentes são relacionados por Tyler et al., (1987) e por Parry, (2003) como dentro de limites normais.

A contagem dos leucócitos foi incluída no protocolo deste estudo já que ao se averiguar parâmetros de estresse, a possibilidade de elevação na concentração de cortisol plasmático poderia redundar em variações no número de leucócitos circulantes (STOVER et al., 1988; WEISSMAN, 1990). Esta estabilidade na contagem leucocitária foi também detectada por Dieterich & Holleman (1973) e Smith et al., (1996) ao submeteram equinos a diferentes fatores estressantes. Por outro lado, Wagner (1991) demonstra que durante um período anestésico pode ocorrer uma elevação significativa na contagem leucocitária. De qualquer forma, não ocorreram, no período avaliado, alterações com significância estatística.

Os eritrócitos circulantes também não variaram em número, como ocorre com outros protocolos anestésicos, particularmente quando é utilizada guaifenesina como miorrelaxante como demonstrado por Schatzmann (1978). Da mesma forma, não houve oscilação na concentração de hemoglobina plasmática, não sendo por isso detectados efeitos hemolíticos pelos fármacos participantes dos diferentes protocolos.

Em relação a não variação verificada no percentual de hematócrito, esta constatação contrasta com trabalho de outros autores que reproduzem esta diferença em seus estudos. Ballard et al., (1982) constatou quedas significativas no hematócrito após administração de acepromazina em doses tão baixas como $0,002 \text{ mg.kg}^{-1}$.

Da mesma forma diversos estudos desenvolvidos em eqüinos relacionam ao relaxamento esplênico ocorrido após a administração de acepromazina a redução significativa manifestada em seus experimentos (PARRY & ANDERSON, 1983; LUNA e TAYLOR, 1995; TAYLOR & LUNA, 1995; LUNA et al., 1996; BRODBELT et al., 1998; LUNA et al., 1999)

Por outro lado, mesmo sendo utilizada a acepromazina em alguns protocolos, há experimentos que demonstram, da mesma forma que o aqui conduzido, uma estabilidade nos valores de hematócrito (ROBERTSON, 1987; TAYLOR, 1989; TAYLOR, 1991; TAYLOR, 1998d).

6.7 Aspectos relativos à função cardiocirculatória

O grupo RTZ, composto por romifidina e tiletamina-zolazepam não manifestou reduções significativas na frequência cardíaca (FC). Este resultado coincide com o obtido por Castro Jr. (1996) que ao avaliar a combinação detomidina e tiletamina-zolazepam observou uma redução não significativa na frequência cardíaca de eqüinos.

A avaliação isolada da pré-anestesia possivelmente poderia ter proporcionado resultados com alterações mais marcantes devido a característica de depressão cardíaca promovido pela ação do agonista adrenérgico, que segundo England & Clarke (1996) promove bradicardia mesmo em pequenas doses.

Esta ocorrência pode ser observada nos demais grupos, onde se observa uma variação significativa no período pós indução anestésica. Nestes dois grupos (ARTZ e DRTZ) ocorreu uma redução significativa, na ordem de 30% dos valores iniciais. Os efeitos destes fármacos são dose-dependentes (DAUNT et al., 2002). Diamond et al., (1993) ao avaliar o efeito da romifidina ($100 \mu\text{g.kg}^{-1}$) como pré-anestésico registrou quedas na FC na ordem de 60%. Muir et al., (1993) também verificou alterações significativas a partir da administração de xilazina e detomidina.

Sendo avaliados apenas como pré-anestésicos ou como sedativos, os fármacos deste grupo são extensivamente estudados e vários trabalhos já consolidaram seus efeitos como indutores de bradicardia (ENGLAND et al., 1992; FANTONI et al., 1994; MARNTELL & NYMAN, 1995; LUNA et al., 1996; NAYLOR et al., 1997; FANTONI et al., 1999; FREEMAN et al., 1999).

A acepromazina utilizada isoladamente parece não exercer influência direta sobre a FC como demonstrado por Fantoni et al. (1999). No estudo de Marroum et al., (1994), foi observada uma redução na FC após a administração de acepromazina mas permaneceu em níveis considerados não importantes pelos autores. Da mesma forma, quando avaliados os efeitos da acepromazina associada a um adrenoceptor α -2 também não foram verificados alterações com significância estatística (TAYLOR et al., 2001).

Quando avaliados o diazepam, em doses terapêuticas, verifica-se que sua influência na FR pode ser considerada inexpressiva como relatado por Fragen et al., (1978); Jones et al., (1979); Muir et al., (1982); Young & Prielipp, (2001).

Os efeitos obtidos com as associações propostas neste estudo nos grupos ARTZ e DRTZ, onde foram detectadas diferenças significativas em relação a FC, são congruentes com os resultados obtidos por Cuvelliez et al., (1995); Kerr et al., (1996); Polydoro et al., (1997).

A ocorrência de bloqueios átrio-ventriculares de segundo grau (BAV II) como verificado em um animal do grupo RTZ antes dos tratamentos é uma manifestação considerada fisiológica no equino, sendo detectada em cerca de 18% dos equinos normais (HILWIG, 1977).

Ritmos irregulares os quais representam pausas, foram observados nos grupos RTZ e DRTZ, que apresentaram bradicardias sinusais, fenômenos já registrados em equinos anestesiados com detomidina e tiletamina-zolazepam (WAN et al., 1992) ou outros fármacos com características semelhantes (KERR et al., 1996), que segundo estes autores promoveriam um aumento no tônus vagal que desencadearia não só estas arritmias como outras verificadas em equinos anestesiados.

Em três animais do grupo RTZ e três do grupo DRTZ, foram verificados BAV II quando realizada a segunda tomada de dados, após a indução anestésica. Estes bloqueios são freqüentes após a administração de fármacos α -2, são transitórios e considerados

alterações benignas (SEVESTRE, 1982; BONAGURA & MUIR, 1991; CUVELLIEZ et al., 1995; ENGLAND & CLARKE, 1996). Em estudo desenvolvido por Lukini et al., (1988) foi registrada uma ocorrência de 85% de BAV I 34% de BAV II em eqüinos medicados com xilazina. Todos os eqüinos que receberam xilazina intravenosa no experimento conduzido por Hubbell et al., (1989) desenvolveram BAV II. O estímulo de bradicardia induzido por estes fármacos poderia estar relacionado com a ocorrência destes bloqueios (LIN et al., 1992).

A manifestação de BAV podem se tornar mais freqüentes após um período de tempo superior ao avaliado no presente estudo, como Wagner et al., (1991) verificaram após colheitas com 60 a 120 minutos da administração e Fantoni et al., (1994) em períodos que variaram entre 9 e 53 minutos.

Na avaliação dos resultados do grupo ARTZ, verifica-se apenas uma alteração de conformação e polaridade de onda T e ausência de BAV. Fantoni et al., (1999) avaliaram diferentes pré-anestésicos e não detectaram alterações de ritmo ao analisarem a utilização de acepromazina. Da mesma forma, Taylor et al., (2001) associaram, como no grupo ARTZ, acepromazina e romifidina e não registraram alterações de ritmo cardíaco. Como, segundo alguns autores a acepromazina poderia bloquear alguns efeitos da romifidina, esta poderia ser a justificativa para a não ocorrência de arritmias (MARNTELL & NYMAN, 1996).

A associação de diazepam no grupo DRTZ se não inibiu efeitos da romifidina, segundo publicações de Fragen et al., (1978) e Muir et al., (1992), não produz efeitos na condução elétrica do coração em doses terapêuticas.

6.8 Aspectos relativos à função respiratória e gasometria arterial

A variação na freqüência respiratória (FR) observada nos três grupos foi semelhante. Houve uma redução significativa a partir da indução anestésica. As variações verificadas são compatíveis com outros estudos relacionados aos fármacos utilizados neste trabalho que são avaliados tanto isolados como em associações.

O efeito sobre a FR definido pela romifidina foi estudado por Freeman et al., (1999) que observou não ocorrerem variações significativas neste parâmetro em até 90 minutos após administração intravenosa. Luna et al., (1996) detectaram uma FR

significativamente inferior aos valores basais após a administração de romifidina e detomidina e atribuíram esta alteração a uma depressão respiratória central causada por estes fármacos. Resultados semelhantes foram demonstrados por Naylor et al., (1997) e Wagner et al., (1991). Foi observada por Daunt et al., (1993) uma queda linear significativa na frequência respiratória, acompanhada por uma elevação linear na PaCO₂.

Os benzodiazepínicos são fármacos que apresentam entre seus efeitos uma influência discreta sobre a função respiratória (BROWN et al., 1979; YOUNG & PRIELIPP, 2001), o que os isenta nas variações respiratórias detectadas. A administração de diazepam a eqüinos na mesma dose utilizada no presente estudo (0,1 mg.kg⁻¹) não produziu variações na FR segundo conclusões de Muir et al. (1982).

A avaliação da combinação de acepromazina e xilazina como pré-anestésicos produziu, segundo Nilsfors et al., (1988) uma queda significativa na FR, iniciada a partir da administração da acepromazina e intensificada após a participação do aaα-2. Portanto, independente do decúbito, as variações detectadas no grupo ARTZ já poderiam ter sido estabelecidas. Em contrapartida, Fantoni et al. (1994), estudando os efeitos da acepromazina e romifidina sobre a respiração, não consideraram as quedas de frequência observadas significativas tanto estatística como biologicamente. Marntell & Nyman (1996) associaram à romifidina outros pré-anestésicos (acepromazina, diazepam e butorfanol) e não verificaram também variações significativas na FR.

Quando avaliadas as combinações MPA e indução anestésica em relação a FR, alguns autores não verificaram variações significativas após a obtenção de decúbito (MATTHEWS et al., 1991; NATALINI et al., 1994; KERR et al., 1996) e atribuíram em parte este efeito a ação estimulatória dos derivados das ciclohexaminas sobre a função respiratória (MARNTELL & NYMAN, 1996), o que não impediu, no entanto, que ocorressem desequilíbrios na troca gasosa devido a alterações pulmonares.

No entanto Hubbell et al., (1989); Abrahamsen et al., (1991); Lin et al., (1991); Muir et al., (1999); Mello et al., (2000); Muir et al., (2000), após a indução anestésica, verificaram alterações compatíveis com as registradas no presente estudo.

Há uma coincidência de queda dos valores deste parâmetro com variações registradas na gasometria arterial, onde nos mesmos períodos foram verificadas reduções na PaO₂ e elevações na PaCO₂, caracterizando-se uma depressão ventilatória.

O comportamento dos três grupos testados em relação as variações de pressão arterial parcial de oxigênio (PaO_2) e de dióxido de carbono (PaCO_2) mostrou-se semelhante. Em todos os grupos ocorreu uma elevação significativa na PaCO_2 e uma redução significativa na PaO_2 . Esta constatação senão imperativa era no mínimo esperada, não só pelo potencial efeito depressor dos fármacos participantes do experimento mas principalmente pelo estabelecimento do decúbito com conseqüente alteração na relação perfusão/oxigenação.

Como o protocolo de indução foi semelhante para todos os grupos, e como também em todos os protocolos foi utilizado um fármaco α_2 que segundo alguns autores por si só já seria suficiente para reduzir a concentração de PaO_2 , não foi possível discernir a partir deste estudo a qual etapa precisamente coube resultar as alterações registradas. Provavelmente tenha ocorrido um somatório de efeitos dos fármacos administrados nos dois tempos de colheita, como foi proposto por Muir et al., (1993) ao associar acepromazina, diazepam e detomidina ao tiamilal.

Fantoni et al., (1994) avaliaram o uso da romifidina como sedativo em eqüinos e verificaram uma elevação significativa na PaCO_2 , porém os autores não consideraram esta variação de valor biológico. Muir et al., (1999) ao estudarem os efeitos da utilização de xilazina como MPA em eqüinos, registraram também uma elevação significativa na PaCO_2 . Por outro lado, Hubbell et al., (1989) e Daunt et al., (1993) demonstraram não ocorrerem variações na PaO_2 e PaCO_2 após a administração da pré-medicação com xilazina e detomidina.

A via de administração parece influenciar o efeito sobre a concentração de gases arteriais como demonstraram Wagner et al., (1991) que obtiveram decréscimos significativos na PaO_2 após a administração de xilazina e detomidina intravenosas, o que não ocorreu quando os mesmos fármacos foram injetados por via intramuscular.

O uso de pré-medicações adicionais à romifidina (acepromazina, butorfanol e diazepam), foram consideradas por Marntell & Nyman (1996) promotoras de modificações significativas no comportamento cardiorrespiratório de eqüinos. No entanto as variações nos gases arteriais apesar de apresentarem diferença estatística dos valores basais, não diferiram entre os grupos submetidos a diferentes combinações. Semelhante trabalho foi desenvolvido por HUBBELL et al., (1999) que testaram detomidina e xilazina isoladas e

este último associado à acepromazina, não sendo registradas diferenças significativas em relação à PaO₂. Acepromazina e xilazina nesta ordem, foram administrados em seqüência a eqüinos por Nilsfors et al., (1988) e segundo os autores ocorreram variações significativas na PaO₂ e no pH, aos 5 e 10 minutos, respectivamente após a administração do último fármaco citado.

England & Clarke (1996) afirmam que o uso de aa α -2 pode levar a variações nos gases sanguíneos arteriais e que a magnitude destes efeitos difere de acordo com os estudos revisados e com as doses utilizadas. Clarke (1991) demonstrou que os efeitos da romifidina foram similares aos reportados com o uso de outros fármacos do mesmo grupo.

O uso de benzodiazepínicos na pré-medicação anestésica como ocorreu no grupo DRTZ não pode ser avaliado isoladamente em função da metodologia empregada, mas resultados de estudo desenvolvido por Muir et al., (1982) demonstram que o diazepam administrado para eqüinos não produziu variações no sangue arterial quando dosados pH, PaO₂ e PaCO₂, em tempos de até 60 minutos pós administração.

A acepromazina e a romifidina foram avaliadas por Fantoni et al., (1999) não sendo considerados fármacos promotores de alterações nas concentrações sanguíneas de PaO₂ e PaCO₂ e no pH arterial. Marroum et al., (1994) registrou resultados semelhantes ao avaliar os efeitos da acepromazina em eqüinos.

Independente dos efeitos provocados pela MPA, a indução anestésica e o decúbito foram promotores de alterações significativas nos parâmetros arteriais avaliados. Da mesma forma parecem não interferir de forma preventiva os protocolos de preparação para a anestesia geral ou as combinações indutoras propriamente ditas.

Ao serem combinados aa α -2, benzodiazepínicos, derivados fenotiazínicos e fenciclidinas como no presente estudo, em diferentes doses e diferentes graus de participação nas combinações, alguns dos autores consultados registraram resultados semelhantes após a indução anestésica (BROCK & HILDEBRAND, 1990; LAGUTCHIK et al., 1991; WAN et al., 1992; NATALINI et al., 1994; CUVELLIEZ et al., 1995; BENNETT et al., 1998).

Em favor da utilização destes protocolos há trabalhos que contrastam com o presente estudo onde a administração de aa α -2 associados a tiletamina-zolazepam não promoveram variações significativas nos gases arteriais (ABRAHAMSEN et al., 1991 e

FANTONI et al., 1994). Com resultados semelhantes, foi utilizada a combinação de MPA baseada em acepromazina e xilazina, seguida pela indução anestésica com clomazepam (benzodiazepínico) e cetamina (fenciclidina), protocolo também semelhante ao aplicado neste trabalho. (BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al., 1996).

Da mesma forma, outros estudos basearam suas combinações em acepromazina e barbitúricos (MUIR et al., 1993), barbitúricos e hidrato de cloral, barbitúricos associados a α_2 (FANTONI, et al., 1994 a) e, diferentes associações de fármacos com um miorrelaxante de ação central como a guaifenesina (TAYLOR & LUNA, 1995), ocorrendo em todas as alterações de diferentes proporções. Estas alterações, com significância estatística demonstraram elevações na PaCO_2 e quedas na PaO_2 , imediatamente ou num período próximo à indução anestésica. Em alguns destes trabalhos, não ocorreram mudanças congruentes com o estudo aqui desenvolvido devido a conexão dos pacientes a sistemas anestésicos com fornecimento de oxigênio (TAYLOR & WATKINS, 1992; LUNA et al., 1996; TAYLOR, 1998e; BRODBELT et al., 1998).

O pH do sangue arterial não diferiu significativamente quando comparados diferentes tempos dentro de cada grupo ou mesmo entre os grupos. No mesmo período de tempo testado no presente estudo (15 minutos pós indução anestésica), Hubbell et al., (1989) registraram uma diferença significativa no valor de pH, utilizando uma combinação semelhante a adotada no protocolo do grupo RTZ (α_2 e tiletamina-zolazepam). Outros estudos não reportaram efeitos semelhantes ao analisarem fármacos pré-anestésicos similares aos utilizados no presente estudo (TAYLOR, 1990; DAUNT et al., 1993; TAYLOR & LUNA, 1995).

CONCLUSÕES

1a. A concentração plasmática de ACTH em eqüinos sofre influência da variação da medicação pré-anestésica para anestesia geral intravenosa com tiletamina-zolazepam. A associação do diazepam no período prévio ao processo anestésico determina concentrações menores de hormônio adrenocorticotrófico.

1b. A concentração plasmática de cortisol é influenciada pela associação na pré-anestesia de acepromazina e romifidina.

1.c As concentrações séricas de glicose e lactato não são influenciadas por variações na medicação pré-anestésica para a anestesia geral intravenosa com tiletamina-zolazepam.

2. A atividade cardíaca obtida em eqüinos submetidos à anestesia geral intravenosa pela combinação tiletamina-zolazepam não é alterada pela medicação pré-anestésica.

3. Os valores de gasometria arterial em eqüinos submetidos a anestesia geral intravenosa pela combinação tiletamina-zolazepam não são alteradas por variações na medicação pré-anestésica.

4. A indução da anestesia geral com a combinação tiletamina-zolazepam não é desencadeadora de alterações compatíveis com estresse em eqüinos a menos que se associe na pré-anestesia acepromazina e romifidina. A pré-anestesia com romifidina isolada ou associada à acepromazina tem participação na resposta hipofisária a um agente estressante, uma vez que promove a liberação de ACTH. A associação de diazepam à pré-anestesia promove uma estabilidade na secreção de ACTH.

BIBLIOGRAFIA CITADA

ABRAHANSEM, E. H.; HUBBELL, J. A. E.;BEDNARSKI, R. M.; MUIR, W. W.; MACIOCE, B. A. Xylazine and tiletamine-zolazepam for induction of anaesthesia maintained with halotane in 19 horses. **Equine Vet. J.**, v. 23, n. 3, p. 224-225, 1991.

ALEXANDER, S.; IRVINE, C.H.G. Stress in racing horse: coping vs. not coping. **J. Equine Sci.**, v.9, n.3, p. 77-81, 1998.

ALEXANDER, S. L.; IRVINE, C. H. The effect of social stress on adrenal axis activity in horses : the importance of monitoring corticosteroid –binding globulin capacity. **J. Endocrinol.**, v. 157, n. 3, p. 425-432, 1998.

ALEXANDER, S.L.; IRVINE, C.H.G. The effect of the alpha-2 adrenergic agonist, clonidine, on secretions patterns and rates of adrenocorticotrophic hormone and its secretagogues in the horse. **J. Neuroendocrinology**, v. 12, n. 9, p. 874-880, 2000.

ALEXANDER, S.L.; IRVINE, C.H.; DONALD, R.A. Dynamics of the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis determined using a nonsurgical method for collecting pituitary venous blood from horses. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 17, p. 1-50, 1996.

ALEXANDER, S. L.; IRVINE, C. H.; LIVESEY, J. H.; DONALD, R. A. Effect of isolation stress on concentration of arginine vasopressin, alpha-melanocyte-stimulating hormone and ACTH in the pituitary venous effluent of the normal horse. **J. Endocrinol.**, v. 116, n.3, p. 324-334, 1988.

ANAND, K. J. S.; SIPPEL, W. G.; SCHOFIELD, N. M.; AYNSLEY-GREEN, A. Does halothane anaesthesia decrease the metabolic and endocrine stress responses of newborn infants undergoing operation. **Brit. Med. J.**, V. 296, N. 5, p. 668-672, 1988.

ARVAT, E.; GIORDANO, R.; GROTTOLI, S.; GHIGO, E. Benzodiazepines and anterior pituitary function. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 25, n. 8, p. 735-747, 2002.

AXELROD, J.; REISINE, T. Stress hormones: their interation and regulation. **Science**, v. 224, p. 452-459, 1984.

BALLARD, S.; SHULTS, T.; KOWNACKI, A. A.; BLAKE, J. W.; TOBIN, T. The pharmacokinetics, pharmacological responses and behavioral effects of acepromazine in the horse. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v. 5, n. 1, p. 21-31, 1982.

BAKER, H. W. G.; BAKER, I. C. D.; EPSTEIN, V. M.; HUDSON, B. Effect of stress on steroid hormone levels in racehorses. **Austr. Vet. J.**; v. 58, p. 70-71, 1982.

BECHARA, J. N.; BARROS, P. S. M.; FANTONI, D. T.; SILVA, L. C. L. C.; CORTOPASSI, S. R. G. Avaliação da pressão intraocular em eqüinos anestesiados com a associação de tiletamina e zolazepam, vecurônio e halotano. **Anais: Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária**, p. 13, novembro, 1994.

BECKER, B. A. The phenomenon of stress: concepts and mechanisms associated with stress-induced responses of the neuro-endocrine system. **Vet. Res. Communications**, v. 11, p. 443-456, 1987.

BENNETT, R. C.; TAYLOR, P. M.; BREARLEY, J. C.; JOHNSON, C. B.; LUNA, S. P. L. Comparison of detomidine/ketamine and guaiphenesin/thiopentone for induction of anaesthesia in horses maintained with halothane. **Vet. Rec.**, v. 16, n. 142, p. 541-545, 1998.

BENSON, E. J.; THURMON, J. C. Intravenous Anesthesia. **Vet. Clin. North America-Equine Practice**, Philadelphia, v. 5, n. 3, p. 513-528, 1990.

BENT, J. M.; PATERSON, J. L.; MASHITER, K.; HALL, G. M. Effects of high-dose fentanyl anaesthesia on the established metabolic and endocrine response to surgery. **Anaesthesia**, v. 19, n. 1, p. 19-23, 1984.

BERNARDS, W. C. Interpretation of Clinical Acid Base Data. **Regional Refresher Courses in Anesthesiology**, v.1, cap. 2, p. 17-25. The American Society of Anesthesiologists, 1973.

BERNET, F.; MONTEL, V.; NOËL, B. Diazepam-like effects of a fish protein hydrolysate (Gabolysat PC60) on stress responsiveness of the rat pituitary-adrenal system and sympathoadrenal activity. **Psychopharmacology**, v. 149, p. 34-40, 2000.

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; TAYLO, P. M.; SEAR, J.W.; BLOOMFIELD, M. R.; RENTSCH, K.; DAWLING, S. Physiologic effects of anesthesia induced and maintained by intravenous administration of a clomazepam-ketamine combination in ponies premedicated with acepromazine and xylazine. **Am. J. Vet. Res.**, v. 57, n. 10, p. 1472-1477, 1996.

BOLTON, G. R. **Handbook of Canine Elettrocardiography**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1975.

BONAGURA, J. D.; MUIR, W. W. The Cardiovascular System In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia Monitoring and Emergency Therapy**, St. Louis: Mosby, 1991, p. 39-104.

BOOTH, N. H. Intravenous and other parenteral anesthetics. In: BOOTH, N. H.; MCDONALD, L. E. **Veterinary Pharmacology and the Therapeutics**. Iowa: University Press, 6 ed.; p. 265-267, 1992.

BROCK, N.; HILDEBRAND, S. V. A Comparison of xylazine-diazepam-ketamine and xylazine-guaifenesin-quetamine in Equine Anesthesia. **Vet. Surg.**, v. 19, n. 6, p. 468-474, 1990.

BRODBELT, D. C.; HARRIS, J.; TAYLOR, P. M. Pituitary-adrenocortical effects of methoxamine infusion on halothane anaesthetised ponies. **Res. Vet. Sci.**, v. 65, p. 119-123, 1998.

BROOM, D. M.; JOHNSON, K. G. **Stress and animal welfare**. London: Chapman & Hall, 1993.

BROWER, G. J. Practical guidelines for the conduct of field anaesthesia in the horse. **Equine Vet. J.**, v. 17, n. 2, p. 151-154, 1985.

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

BROWN, C. R.; SARNQUIST, F. H.; CANUP, C. A.; PEDLEY, T. A. Clinical, Electroencefalographic, and Pharmacokinetic Studies of a Water Soluble Benzodiazepine, Midazolam-Maleate. **Anesthesiology**, v. 50., p. 467-470, 1979.

BUTERA, T. S.; MOORE, J. N.; GARNER, H. E.; AMEND, J. F.; CLARKE, L. L.; HATFIELD, D. G. Diazepam/Xylazine/Ketamine Combination for Short Term Anesthesia in the Horse. **Vet. Med./Small Animal Clinician**, p. 490-499, apr. 1978.

CARROLL, G.L.; MATHEWS, 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. **Vet. Surg.**, v. 36, p. 69-77, 1997.

CASTRO JR., J. F. C. **Avaliação da resposta hematológica, respiratória e cardiocirculatória de eqüinos submetidos a três diferentes protocolos de indução anestésica**. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias), Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1996. 96 p.

CASTRO JR., J. F. C.; SILVA, FILHO, A. P. F.; JOBIM, G. O.; BARTH, P.A.; MELLO, J. R. B.; MARTINS, J. M. Efeito da Administração de Éter Gliceril-Guaiacólico Associado ao Thionembutal no Hematócrito., Dosagem de Hemoglobina e Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média em Eqüinos, submetidos a tranquilização prévia com maleato de acetilpromazina. **A Hora Veterinária**, v. 36, p. 21-23, 1987.

CHEN, G; ENSOR, C. R.; 2 - (Ethylamino) - 2 - (2 - Thienyl) Ciclohexanone.HCl (CI - 634): A Taming, Incapacitation and Anesthetic Agent for the Cat. *Am. J. Vet. Res.*, v. 29, n. 4, p. 863-867, apr. 1968.

CHURCH, D. B.; NICHOLSON, A. I.; ILKIW, J. E.; EMSLIE, D. R. Effect of non-adrenal illness, anaesthesia and surgery on plasma cortisol concentrations in dogs. *Res. Vet. Sci.*, v. 56, p 129-131, 1994.

CLARKE, R. S. J. The hyperglycaemic response to different types of surgery and anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.*, v. 42, p. 45-53, 1970.

COUËTIL, L.; PARADIS, M.R.; KNOLL, J. Plasma adrenocorticotropin concentrations in healthy horses and in horses with clinical signs of hyperadrenocorticism. *J. Vet. Int. Medicine*, v. 10, n. 1, p. 1996.

CUVELLIEZ, S.; ROSSEEL, G.; BLAIS, D.; SALMON, Y.; TRONCY, E.; LARIVIÈRE, N. L'anesthésie intraveineuse chez le cheval: comparaison des combinaisons xylazine-kétamine et xylazine-tiletamine-zolazépam. *Can. Vet. J.*, v. 36, n. 10, p. 613-618, 1995.

DAUNT, D. A.; DUNLOP, C. I.; CHAPMAN, P. L.; SHAFER, S. L.; RUSKOAHO, H.; VAKKURI, O.; HODGSON, D. S.; TYLER, L. M.; MAZE, M. Cardiopulmonary and behavioral responses to computer-driven infusion of detomidine in standing horses. *Am. J. Vet. Res.*, v. 54, n. 12, p. 2075-2082, 1993.

DAUNT, D.A.; STEFFEY, E.P. Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses. *Vet. Clin. North America - Equine Practice*, v. 18, n. 1, p. 39-46, 2002.

DIAMOND, M. J.; YOUNG, L. E.; BARTRAM, D. H.; GREGG, A. S.; CLUTTON, R. E.; LONG, K. J.; JONES, R. S. Clinical evaluation of romifidine/ketamine/halothane anaesthesia in horses. *Vet. Rec.*, v. 132, n. 23, p. 572-575, 1993.

DIETERICH, R. A.; HOLLEMAN, D. F. Hematology, biochemistry, and physiology of environmentally stressed horses. *Can. V. Zool.*, v. 51, n. 8, 867-873, 1973.

DODMAN, N. H. Chemical Restraint in The Horse. *Equine Vet. J.*, v. 12, n. 4, p. 166 - 170, 1980.

DOMÍNGUEZ, J. M.; GOMÉZ-VILLAMANDOS, R.; SANTISTEBAN, J. M.; REDONDO, J. M.; RUIZ, I.; ÁVILA, I. Comparative study of romifidine and detomidine in the preanesthesia of the horse. *Medicina Veterinaria*, 15 (7/8), p. 411-416, 1998.

DUGGAN, M.; DOWD, NOREEN, D.; O'MARA, D.; HARMON, D.; TORMEY, W.; CUNNINGHAM, A.J. Benzodiazepine premedication may attenuate the stress response in daycase anesthesia: a pilot study. **Can. J. Anaesth.**, v. 49, n. 9, p. 932-935, 2002.

DUNDEE, J. W. New I.V. Anaesthetics. **Brit. J. Anaesth.**, v.51, p. 641-648, 1979.

ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W. Alpha-2 adrenoceptor agonists in the horse a review. **Brit. Vet. J.**, v. 152, p. 641-657, 1996.

ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W.; GOSENS, I. A comparison of the sedative effects of three α -2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. **J. Vet. Pharmacol.**, v. 15, n. 2, p. 194-201, 1992.

ESQUERRA, J.; MEDINA, R.; USON, J. M.; DELGADO, R.; JIMINEZ, J. Anaesthesia in the horse with continuous infusion of tiletamine/zolazepam: preliminary results. **J. Vet. Anaesth.**, v. 21, n. 7, p. 41-42, 1994.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; SILVA, L. C. L.; VERENGER, M. E.; CAPPA, R. S.; MIRANDOLA, R. M. Avaliação do uso de romifidina como sedativo em equinos. **Ars Veterinária**, v. 10, n. 2, p. 208, 1994

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; SILVA, L.C.L.; HOLZCHUM, M. P.; FERREIRA, M. A.; ALVARENGA, J.; JUNQUEIRA, J. R.; MIRANDOLA, R. M. Avaliação do uso de romifidina associada ao tiamilal para anestesia geral de curta duração em equinos. **Ars Veterinária**, v. 10, n. 2, p. 209, 1994a.

FANTONI, D.T.; SILVA, L. C. L.; CORTOPASSI, S. R. S.; HOLZCHUM, M. P.; BACCARIN, R.; BITANTE, M.; MIRANDOLA, R. M. Utilização de detomidina associada a tiletamina-zolazepam para anestesia de curta duração em equinos. **Ars Veterinária**, v. 10, n. 2, p. 210, 1994b.

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

FORHEAD, A. J.; SMART, D. S.; DOBSON, H. Transport-induced stress response in fed and fasted donkeys. **Res. Vet. Sci.**, v. 58, n. 2, p. 144-151, 1995.

FRAGEN, R. J.; GAHL, F.; CALDWELL, N. A water-soluble benzodiazepine, RO-3981, for Induction of Anesthesia. **Anesthesiology**, v. 49, p.41-43, 1978.

FRASER, D.; RITCHIE, J.S.D.; FRASER, A.F. The term "stress" in a veterinary context. **Brit. Vet. J.**, v. 131, p. 653-662, 1975.

FREEMAN, S. L.V. & ENGLAND, G. C. W. Comparison of sedative effects of romifidine following intravenous, intramuscular, and sublingual administration to horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 60, n. 8, p. 954-959, 1999.

FREGIN, G. F. The Equine Eletrocardiogram with Standardized body and limb positions **Cornell Vet.**, v. 72, p. 304-324, 1982.

FRIEND, T. H.; MARTIN, M. T.; HOUSEHOLDER, D. D.; BUSHONG, D. M. Stress response of horses during a long period of transport in a commercial truck. **J.A.V.M.A.**, v. 12, n. 6, p. 838-844, 1998.

GAMBLE, J. A. S.; DUNDEE, J. W.; GRAY, R. C. Plasma diazepam concentrations following prolonged administration. **Brit. J. Anaesth.**, v. 48, n. 11, p. 1087-1090, 1976.

GEISER, D. R., Chemical Restraint and Analgesia in the Horse. **Vet. Clin. North America-Equine Praticce**, Philadelphia, v. 6, n. 3, p.495-512, 1990.

GERRING, E. L. Clinical examination of the equine heart. **Equine Vet. J.**, v. 16, n. 6, p. 552-555, 1984.

GILLESPIE, J. R.; TYLER, W. S.; HALL, L. W. Cardiopulmonary Dysfunction in Anesthetised, Laterally, Recumbent Horses. **Res. Vet. Sci.**, v. 44, p. 255-259, 1988.

GRANDISON, L. Actions of benzodiazepines on the neuroendocrine system. **Neuropharmacology**, v. 22, n. 12B, p. 1505-1510, 1983.

GRANDY, J. L.; STEFFEY, E. P.; MILLER, M. Arterial blood PO₂ and PCO₂ in horses during early halothane-oxygen anaesthesia. **Equine Vet. J.**, v. 19, n. 4, p. 314-318, 1987.

GREENBLAT, D.J.; HARMATZ, J.S.; FRIEDMAN, H.; LOCNISKAR, A.; SHADER, R.I. A large-sample study of diazepam pharmacokinetics. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 11, p. 652-657, 1989.

GREENE, S. A.; THURMON, J. C. Epidural analgesia and sedation for selected equine surgeries. **Equine Practice**, v. 7, n. 2, p. 14-19, 1985.

GREENE, S. A.; THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, J. G. Effect of yohimbine on xylazine-induced hypoinsulinemia in mares. **Am. J. Vet. Res.**, v. 48, n. 4, p. 676-678, 1987.

GROENINK, L.; GUGTEN, V.; ZETHOF, T.J.J.; HEYDEN, J.A.M.; OLIVIER, B. Neuroendocrine effects of diazepam and flesinoxan in stress-induced hyperthermia test in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 34, n. 1, p. 249-253, 1996.

GROSSMAN, A.; GAILLARD, R. C.; McCARTNEY, P.; REES, L. H.; BESSER, G. M. Opiate modulation of the pituitary-adrenal axis: effects of stress and circadian rhythm. **Clinical Endocrinology**, v. 17, p. 279-286, 1982.

HALL, L. W. General Anesthesia: fundamental considerations. **Vet. Clin. North America-Equine Practice**, Philadelphia, v. 3, p. 3-15, 1981.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W. **Veterinary Anesthesia**, London, Balliere Tindall, 1983.

HALL, S. J. G.; FORSLING, M. L.; BROOM, D. M. Stress responses of sheep to routine procedures: changes in plasma concentrations of vasopressin, oxytocin and cortisol. **Vet. Rec.**, v. 142, n. 4, p. 91-93, 1998.

HAMM, D.; TURCHI, P.; JÖCHLE, W. Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. **Vet. Rec.**, april, n. 1, p. 324-327, 1995.

HARBUZ, M.S.; LIGHTMAN, S.L. Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic and immunological activation. **J. Endocrinol.**, v. 134, p. 327-339, 1992.

HASKINS, S. C. An Overview of Acid-Base Physiology. **J.A.V.M.A.**, v. 170, n. 4, p. 423-428, feb. 1977-a.

HASKINS, S. C. Sampling and Storage of Blood for pH and Blood Gas Analysis. **J.A.V.M.A.**, v. 170, n. 4, p. 429-433, feb. 1977-b.

HEATH, D. F.; FRAYN, K. N.; ROSE, J. G. Rates of glucose utilization and gluconeogenesis in rats in the basal state induced by halothane anaesthesia. **Biochem. J.**, v. 162, p. 643-651, 1977.

HEAT, R.B.; GABEL, A.A. Evaluation of thiamylal sodium, succinylcholine and glyceryl guaiacolate prior to inhalation anesthesia in horses. **J.A.V.M.A.**, v. 157, n. 11, p. 1486-1494, 1970.

HILWIG, R. W. Cardiac arrhythmias in the Horses. **J.A.V.M.A.**, v. 170, n. 2, p. 153-163, jan. 1977.

HOFFSIS, G. F.; MURDICK, P. W. The plasma concentrations of corticosteroids in normal and diseased horses. **J.A.V.M.A.**, v. 157, n. 11, 1970.

HOFFSIS, G. F.; MURDICK, P. W.; THARP, V. L.; AULT, K. Plasma concentrations of cortisol and corticosterone in the normal horse. **Am. J. Vet. Res.**, v. 31, n. 8, p.1379-1387, 1970.

HOUGHTON, A.; HICKEY, J. B.; ROSS, S. A.; DUPRE, J. Glucose tolerance during anaesthesia and surgery. Comparison of general and extradural anaesthesia. **Brit. J. of Anaesth.**, v. 50, n. 5, p. 495-509, 1978.

HOLMES, J. R.; REZAKHANI, A. Observations on the T wave of the Equine Electrocardiogram. **Equine Vet. J.**, v. 7, n. 2, p. 55-62, apr. 1975.

HUBBELL, J. A. E.; BEDNARDSKI, R. M.; MUIR, W. W. Xylazine and tiletamine-zolazepam anesthesia in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 50, n. 5, p. 737-742, 1989.

HUBBELL, J. A. E.; HINCHCLIFF, K. W.; SCHMALL, M.; MUIR III, W. W.; ROBERTSON, J. T.; SAMS, R. A. Cardiorespiratory and metabolic effects of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and acepromazine administered after exercise in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 60, n. 10, p. 1271-1279, 1999.

HUBBELL, J.A.E.; HINCHCLIFF, K.W.; SCHMALL, L. M.; MUIR, W.W.; ROBERTSON, J.T.; SAMS, R.A. Anesthetic, cardiorespiratory, and metabolic effects of four intravenous anesthetic regimens induced in horses immediately after maximal exercise. **Am. J. Vet. Res.**, v. 61, n. 12, p. 1545-1552, 2000.

HUMBERT, T. Effets neuro-endocriniens des benzodiazépines. **Ann. Méd.-Psychol.**, v. 152, n.3, p. 161-171, 1994.

IRVINE, C. H. G.; ALEXANDER, S. L. Factors affecting the circadian rhythm in plasma cortisol concentrations in the horse. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 11, n. 2, p. 227-238, 1994.

JAMES, V.H.T.; HORNER, M.W.; MOSS, M.S.; RIPPON, A.E. Adrenocortical function in the horse. **J. Endocrinol.**, v. 48, p. 319-335, 1970.

JENSEN, S.; HÜTTEL, M. S.; SCHOU-OLESEN, A. Venous complication after I.V. administration of diazemuls (diazepam) and dormicum (midazolam). **Brit. J. Anaesth.**, v. 53, 1083-1085, 1981

JOHNSTON, G. M.; TAYLOR, P. M.; HOLMES, M. A.; WOOD, J. L. N. Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. **Equine Vet. J.**, v. 27, n. 3, p. 193-200, 1995.

JONES, D. J.; STEHLING, L. C.; ZAUDER, H. L. Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. **Anesthesiology**, v. 51, p. 430-434, 1979.

JONES, E. W.; JOHNSON, L.; HEINZE, C. D. Anesthesia in the Horse - A Rapid Induction Technique. **J.A.V.M.A.**, v. 137, n. 2, p. 119 - 122, jul. 1960.

JONES, M. L.; BOOTH, N. H.; MCDONALD, L. E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**, 4 ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983.

JONES, R. S. A. A review of tranquilization and sedation in large animals. **Vet. Rec.**, v. 90, n. 22, p. 613-617, 1972.

KAKA, J. S.; KLAVANO, P. A.; HAYTON, W. L. Pharmacokinetics of ketamine in the horse. **Am. J. Vet. Res.**, v. 40, n. 7, p. 978-981, 1979.

KALMAN, B.A.; KIM, P.J.; COLE, M.A.; CHI, M.S.; SPENCER, R.L. Diazepam attenuation of restraint stress-induced corticosterone levels in enhanced by prior exposure to repeated restraint. **Psychoneuroendocrinology**, v. 22, n. 5, p. 349-360, 1997.

KANNEGIETER, N.J. The use of romifidine as as sedative in the horse. **Australian Equine Veterinarian**, v. 11, n. 2, p. 91-93, 1993.

KEEGAN, R. D. & GREENE, S. A. Equine Anesthesia: blood pressure and monitoring. **Equine Practice**, v. 16, n. 7, p. 26-33, 1994.

KEHLET, H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. **Brit. J. Anaesth.**, v. 63, p. 189-195, 1989.

KERR, D. D.; JONES, e. W.; HUGGINS, K; EDWARDS, W. C. Sedative and Other Effects of Xylazine Given Intravenously to Horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 33, n. 3, 1972, p. 525 - 532, mar. 1972.

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

KIRKWOOD, B.R. **Essentials of medical statistics**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988.

KUROSAWA, M.; TAKEDA, F.; NAGATA, S.; MIMA, K. Circadian variations in plasma adrenaline and noradrenaline in the Thoroughbred horse. **J. Equi. Sci.**, v. 8, n. 3, p. 81-88, 1997.

KUROSAWA, M.; NAGATA, S.; TAKEDA, F.; MIMA, K.; HIRAGA, A.; KAI, M.; TAYA, K. Plasma catecholamine, adrenocorticotropin and cortisol responses to exhaustive incremental treadmill exercise of the Thoroughbred horse. **J. Equi. Sci.**, v. 9, n. 1, p. 9-18, 1998.

LACOUMENTA, S.; PATERSON, J. L.; BURRIN, J.; CAUSON, R. C.; BROWN, M. J.; HALL, G. M. Effects of two different halothane concentrations on the metabolic and endocrine responses to surgery. **Brit. J Anaesth.**, v. 58, n. 8, p. 844-850, 1986.

LAGUTCHIK, M. S.; JANUSZKIEWICZ, A. J.; DODD, K. T.; MARTIN, D. G. Cardiopulmonary effects of a tiletamine-zolazepam combination in sheep. **Am. J. Vet. Res.**, v. 52, n. 9, p. 1441-1447, 1991.

LAMMINTAUSTA, R. Introduction to adrenoceptor pharmacology. **Acta Vet. Scand.**, v. 82, n. 1, p. 11-16, 1986.

LIN, H.C. Dissociative anesthetics. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia**. 3 ed. Williams & Wilkins, 1996, p. 241-296.

LIN, H. C.; BRANSON, K. R.; THURMON, J. C.; BENSON, G. J.; TRANQUILLI, W. A.; OLSON, W. A. Ketamine, telazol, xylazine, and detomidine: a comparative study of anesthetic drug combinations in ponies. **Vet. Surg.**, v. 20, n. 1, p.80, 1991.

LIN, H. C.; BRANSON, K.R.; THURMON, J. C.; BENSON, G J.; TRANQUILLI, W. J.; OLSON, W. A.; VAHÄ-VAHE, A.T. Ketamine, telazol, xylazine and detomidine. A comparative anesthetic drug combinations study in ponies. **Acta Vet. Scand.**, v. 33, n. 2, p. 109-115, 1992.

LIN, H. C.; THURMON, J. C.; BENSON, G. J.; TRANQUILLI, W. J. Telazol – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v. 16, n. 4, p. 383-418, 1993.

LIN, H. C.; WALLACE, S. S.; TYLER, J. W.; ROBBINS, R. J.; THURMON, J. C.; WOLFE, D. F. Comparison of tiletamine-zolazepam-ketamine and tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine anaesthesia in sheep. **Australian Vet. J.**, v. 71, n. 8, p. 239-242, 1994.

LINDEN. A.; ART, T.; AMORY, H.; DESMECHT, D; LEKEUX, P. Comparison of the adrenocortical response to both pharmacological and physiological stresses in sport horses. **Zentralbl. Veterinarmed.**; v. 37, n. 8, p. 601-604, 1990.

LUKINI, C.O.; LÓPEZ, H. S.; OCAMPO, C.L.; HUELGAS, T. G.; FUENTES, H. V. Evaluacion Comparativa del Eletrocardiograma en Reposo y Después de Sedación com Xilacina en Equinos.. **Vet. Méx.**, v. 19, p. 341-344, 1988.

LUMB, W. V.; JONES, E. W. **Veterinary Anesthesia**, Philadelphia: Lea & Febiger, 1973, p. 680.

LUNA, S.P.L. **Resposta ao estresse anestésico em eqüinos: Efeito da naloxona no sistema cardiorrespiratório e na concentração plasmática de ACTH e cortisol durante a anestesia por halotano**. Tese de Livre Docência (Anestesiologia Veterinária), UNESP, Botucatu, 2000..

LUNA, S., P. L.; MASSONE, F.; CASTRO, G.B.; FANTONI, D.T.; HUSSNI, C.A.; AGUIAR, J. A.A Combination of methotrimeprazine midazolam and guaiphenesin with and without ketamine, in an anaesthetic procedure for horses. **Vet. Rec.**, v. 131, p. 33-35, 1992.

LUNA, S. P. L.; TAYLOR, P. M. Ritmo circadiano de opióides endógenos, AVP, ACTH, cortisol, e catecolaminas em pôneis. **Ars Veterinária**, v. 10, n. 2, p. 195, 1994.

LUNA, S. P. L.; TAYLOR, P. M. Pituitary-adrenal activity and opioid release in ponies during thiopentone/halothane anaesthesia. **Res. Vet. Sci.**, v. 58, n. 1, p. 35-41, 1995.

LUNA, S. P. L.; TAYLOR, P. M. Endocrine response to lactate infusion during pentobarbitone anaesthesia. **J. Vet. Anaesth.**, v. 23, n. 2., p. 60-63, 1996.

LUNA, S. P. L.; TAYLOR, P. M.; BLOOMFIELD, M. Endocrine changes in cerebrospinal fluid, pituitary effluent, and peripheral plasma of anesthetized ponies. **Am. J. Vet. Res.**, v. 58, n. 7, p. 765-770, 1997.

LUNA, S. P. L.; TAYLOR, P. M. Cortisol, peptides, and catecholamines in cerebrospinal fluid, pituitary effluent and peripheral blood of ponies. **Equine Vet. J.**, v. 30, n. 2, p. 166-169, 1998.

LUNA, S. P. L.; TAYLOR, P. M. ; BREARLEY, J. C. Effects of glucose infusion on the endocrine, metabolic and cardiorespiratory responses to anaesthesia of ponies. **Vet. Rec.**, v. 24, p. 100-103, 1999.

LUNA, S. P. L.; TAYLOR, P. M.; WHEELER, M. J. Cardiorespiratory, endocrine and metabolic changes in ponies undergoing intravenous or inhalation anaesthesia. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v. 19, n. 4, p. 251-258, 1996.

LUNA, S.P.L.; VIEIRA, F.A.F.; PAVANI, R.C.; PIROLO, J.; MASSONE, F.; CASTRO, G.B. Comparação entre detomidina e romifidina em eqüinos. **A Hora Veterinária**, ano 15, n. 89, p. 56-60, 1996.

MACKLON, A. F.; BARTON, M.; JAMES, O.; RAWLINS, M. D. The effect of age on the pharmacokinetics of diazepam. **Clin. Sci.**, v. 59, n. 6, p. 479-483, 1980.

MALATINSKI, J.; VIGAS, M.; JURCOVICOVA, J.; JEZOVA, D.; GARAYOVA, S.; MINARIKOVA, M. The patterns of endocrine response to surgical stress during different types of anesthesia and surgery in man. **Acta Anaesthesiol. Belg.**, v. 37, n. 1, p. 23-32, 1986.

MANDELLI, M.; TOGNONI, G.; GARATTINI, S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. **Clin. Pharmacokinetics**, v. 3, n. 1, p. 72-91, 1978.

MARC, M.; PARVIZI, N.; ELLENDORF, F.; KALLWEIT, E.; ELSAESSER, F. Plasma cortisol and ACTH concentrations in warmblood horse in response to a standardized treadmill exercise test as physiological markers for evaluation of training status. **J. Animal Science**, v. 78, n. 7, p. 1936-1946, 2000.

MARLAND, A.; SARKAR, P.; LEAVITT, R. The urinary elimination profiles of diazepam and its metabolites, nordiazepam, temazepam, and oxazepam, in the equine after a 10-mg intramuscular dose. **J. Anal. Toxicol.**, v.23, n.1, p. 29-34, 1999.

MARNTELL, S.; NYMAN, G. Prolonged anaesthesia with romifidine in combination with ketamine or tiletamine/zolazepam in horses. **Assoc. Vet. Anaesth.** Spring meeting, p. 64, 1995. Univers. Swedish.

MARNTELL, S.; NYMAN, G. Effects of additional premedication on romifidine and ketamine anaesthesia in horses. **Acta Vet. Scand.**, v. 37, n. 3, p. 315-325, 1996.

MARROUM, P. J.; WEBB, A. I.; AESCHBACHER, G.; CURRY, S. H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acepromazine in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 55, n. 10, p. 1428-1433, 1994.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária Farmacologia e Técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988, 235 p.

MASSONE, F.; LUNA, S.P.L.; CASTRO, G.G.; THOMASSIAN, A.; GANDOLFI, W.; NICOLETTI, J.L.M.; HUSSNI, C.A.; GAIDO, S.R. AGUIAR, A.J.A. Emprego de éter gliceril guaiacólico isolado ou associado a levomepromazina e benzodiazepínicos na orquiectomia em eqüinos. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 27, n. 2, p. 221-232, 1990.

MATTHEWS, N. S.; DOLLARS, N. S.; YOUNG, D. B.; SHAWLEY, R. V. Prolongation of xylazine/ketamine induced recumbency time with Temazepam in horses. **Equine Vet. J.**, v. 23, n. 1, p. 8 - 10, 1991.

MCCALL, J.E.; FISCHER, C.G.; WARDEN, G.; KOPCHA, R.; LLOYD, S.; YOUNG, J.; SCHOMAKER, B. Lorazepam given the night before surgery reduces preoperative anxiety in children undergoing reconstructive burn surgery. **J. Burn Care Rehabil.**, v. 20, n. 2, p. 151-154, 1999.

MCCDONEELL, S.M.; KENNEY, R.M.; MECKLEY, P.E.; GARCIA, M.C. Conditioned suppression of sexual behavior in stallions and reversal with diazepam. **Physiology & behavior**, v. 34, p.951-956, 1985.

MCCDONEELL, S.M.; KENNEY, R.M.; MECKLEY, P.E.; GARCIA, M.C. Novel environment suppression of stallion behavior and effects of diazepam. **Physiology & behavior**, v. 17, p. 503-505, 1986.

MELLO, J.R.B.; CASTRO JR., J.F.C.; SILVA FILHO, A.P.F. Resposta hematológica, respiratória e cardiocirculatória de equinos submetidos a três protocolos de indução anestésica. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 37, n. 6, p. 491-496, 2000

MILLS, P. C.; NG, J. C.; KRAMER, H.; AUER, D.E. Stress response to chronic inflammation in the horse. **Equine Vet. J.**, v. 29, n. 6, p. 483-486, 1997.

MOBERG, G. P. Problems in defining stress and distress in animals. **J.A.V.M.A.**; V. 191, N. 10, P. 1207-1211, 1987.

MOBERG, G. P. A model for assessing the impact of behavioral stress on domestic animals. **J. Anim. Sci.**, v. 65, p. 1228-1235, 1987.

MOON, P. F. Cortisol suppression in cats after induction of anesthesia with etomidate, compared with ketamine-diazepam combination. **Am. J. Vet. Res.**, v. 58, n. 8, p. 868-871, 1997.

MUIR, W.W.; SKARDA, R. T.; MILNE, D. W. Evaluation of Xylazine and Ketamine Hydrochloride for Anesthesia in Horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 38, n. 2, p. 195-201, feb. 1977.

MUIR, W. W.; SKARDA, R. T.; SHESHAN, N. Xylazine-Acetylpromazine Drug Combination in Horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 40, p. 1518, nov. 1979.

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

MUIR, W. W. The equine stress response to anesthesia. **Equine Vet. J.**, v. 22, n. 5, p. 302-303, 1990.

MUIR, W. W. Standing Chemical Restraint in Horses. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia Monitoring and Emergency Therapy**. St. Louis: Mosby, 1991-a. p. 247 -280.

MUIR, W. W. Intravenous Anesthetics and Anesthetics Techniques in Horses. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia Monitoring and Emergency Therapy**. St. Louis: Mosby, 1991-b, p. 281-309.

MUIR, W. W.; MASON, D. E. Effects os diazepam, acepromazine, detomidine, and xylazine on thiamylal anesthesia in horses. **J.A.V.M.A.**, v. 203, n. 7, p. 1031-1038, 1993.

MUIR, W. W.; GADAWSKI, J. E.; GROSENBAUGH, D. A. Cardiorespiratory effects of a tiletamine/zolazepam-ketamine-detomidine combination in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 60, n. 6, p. 770-774, 1999.

MUIR, W. W.; LERCHE, P.; ROBERTSON, J. T.; HUBBELL, J. A. E.; BEARD, W.; MILLER, T.; BADGLEY, B.; BOTHWELL, V. Comparison of four drug combinations for total intravenous anesthesia of horses undergoing surgical removal of na abdominal testis. **J.A.V.M.A.**, v. 117, n. 6, p. 869-873, 2000.

MUÑOZ, A.; CASTEJÓN, F. M.; RUBIO, M. D.; VIVO, R.; AGÜERA, E. I.; ESCRIBANO, B. M.; SANTISTEBAN, R. How erythrocyte and plasma lactate concentrations are related in Andalusian horses during na exercise test and recuperation. **J. Equi. Sci.**, v. 7, n. 2, p. 35-42, 1996.

NATALINI, C. C. **Emprego da Detomidina como Medicação Pré-Anestésica em Equinos Anestesiados com Halotano e Submetidos à Laparotomia Mediana Pré-Retroumbilical**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) Faculdade de Veterinária Universidade Federal de Santa Maria, 1991.

NATALINI, C. C.; CONTESINI, E. A.; DAL PAI, S.; POLYDORO, A. S.; MORAES, C.N. Anestesia em equinos com detomidina e tiletamina-zolazepam. **Ciência Rural**, v. 24, n. 2, p. 317-322, 1994.

NAYLOR, J. M.; GARVEN, E.; FRASER, L. A comparison of romifidine and xylazine in foals: the effects on sedation and analgesia. **Equine Veterinary Education**, v.9, p. 6, p. 329-334, 1997.

NILSFORS, L.; KVART, C.; KALLINGS, P.; CARLSTEN, J. Cardiorespiratory and sedative effects of a combination of acepromazine, xylazine and methadone in the horse. **Equine Vet. J.**, v. 20, n. 5, p. 364-367, 1988.

NOGUEIRA, G. P. & BARNABE, R.C. Is the Thoroughbred race-horse under chronic stress ? **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 30, n. 10, p. 1237-1239, 1997.

OYAMA, T.; LATTO, HOLADAY, D. A. Effects of isoflurane anaesthesia and surgery on carbohydrate metabolism and plasma cortisol levels in man. **Can. Anaesth. Soc. J.**, v. 22, n. 6, p. 696-702, 1975.

PARKER, J. Equine Anaesthesia: HBLB Workshop. **Equine Vet. J.**, v. 28, n. 1, p. 10-14, 1996.

PARRY, B. Normal Clinical Pathology Data. In: ROBINSON, N.E. **Current Therapy in Equine Medicine 5**. Saunders, St. Louis, 2003, p. 870-886.

PARRY, B.W. & ANDERSON, G.A. Influence of acepromazine maleate on the equine hematocrit. **J. Vet. Pharmacol. Therap.**, v. 6, p. 121-126, 1983.

PEARSON, H. WEAWER, B.M.Q. Priapism after sedation neuroleptoanalgesia and anaesthesia in the horse. **Equine Vet. J.**, v. 10, n. 2, p. 85-90, 1978.

PIVAC, N. & PERICIC, D. Inhibitory effect of diazepam on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in female rats. **J. Neural Transm.**, v. 92, p. 173-186, 1993.

POLYDORO, A. S. Alterações cardiorrespiratórias da anestesia geral em eqüinos, com romifidina, tiletamina-zolazepam e halotano. **Ciência Rural**, v. 27, n. 1, p. 172-173, 1997.

PUGH, D. M. Acepromazine in Veterinary Use. **Vet. Rec.**, v. 76, n. 16, p. 439 - 443, 1964.

RAEKALLIO, M.; VAINIO, O.; SCHEININ, M. Detomidine Reduces Plasma Catecholamine, but not Cortisol Concentrations in Horses. **J. Vet. Med.**, v. 38, p. 153-156, 1991.

RAFF, J.L.; SHAKER, D.; NELSON, K.; FINDLING, J.W. Rapid measurement of corticotropin (ACTH) with a modified immunochemiluminescent assay. **Clinical Chemistry**, v. 40, n. 7, p. 1344, 1994.

RICHTER, J. J. Current Theories About The Mechanisms of Benzodiazepines and Neuroleptic Drugs. **Anesthesiology**, v. 54, p. 66 - 72, 1981.

RIEBOLD, T. W.; BRUNSON, D. B.; LOTT, R. A.; EVANS, A. T. Percutaneous arterial catheterization in the Horse. **Vet. Med. /Small Animal Clinician**, p. 1736-1742, nov. 1980.

RIEBOLD, T.W.; GOBLLE, D.O.; GEISER, D.R. **Anestesia de Grandes Animales - princípios e técnicas**. Acribia, Zaragoza, 1986. 170 p.

ROBERTSON, S. A. Some metabolic and hormonal changes associated with general anaesthesia and surgery in the horse. **Equine Vet. J.**, v. 19, n. 4, p. 288-294, 1987.

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 Vet. J.**, v. 22, n. 1, p. 43-47, 1990-a.

ROBERTSON, S. A.; STEELE, C. J.; CHEN, C. Metabolic and hormonal changes associated with arthroscope surgery in the horse. **Equine Vet. J.**, v. 22, n. 5, p. 313-316, 1990-b.

RUDOLPH, U.; CRESTANI, F.; BENKE, D.; BRÜNIG, I.; BENSON, J.A.; FRITSCHY, J.M.; MARTIN, J.R.; BLUETHMAN, H.; MÖHLER, H. Benzodiazepine actions mediated by specific γ -aminobutyric acid_A receptor subtypes. **Nature**, v. 401, n. 21, p. 796-800, 1999.

SCHALM, O. W. **Schalm's Veterinary Hematology**. 4 ed. London: Lea & Febiger, 1986.

SCHATZMANN, U.; TSCHUDI, P.; HELD, J.P.; MUHLEBACH, B. An investigation of the action and haemolytic effect of glyceryl guaiacolate in the horse. **Equine Vet. J.**, v. 10, n. 4, p. 224-228, 1978.

SCHEININ, M. The Locus Coeruleus. Site of hypnotic actions of α -2 adrenoceptor agonists? **Anesthesiology**, v. 76, n. 6, p. 873-875, 1992.

SELYE, H. Syndrome produced by diverse nocuous agents. **Nature**, v. 138, p. 32-38, 1936.

SELYE, H. Studies on adaptation. **Endocrinology**, v. 21, n. 2, p. 169-188, 1937.

SEVESTRE, J. A eletrocardiografia no cavalo. **A Hora Veterinária**, ano 2, n. 10, p. 28-36, 1982.

SILVESTRI, T.M.; WILLS, R.J. Pharmacokinetics of diazepam during multiple dosing of a 6-mg controlled-release capsule once daily. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 10, p. 64-68, 1988.

SIMPSON, B. S. & SIMPSON, D. M. Behavioral Pharmacotherapy. Part II. Anxiolytics and Mood Stabilizers. **Comp. Cont. Educ.**, v. 18, n. 11, p. 1203-1213, 1996.

SMITH, B. L.; JONES, J. H.; HORNOF, W. J.; MILES, J. A.; LONGWORTH, K. E.; WILLITS, N. H. Effects of road transport on indices of stress in horses. **Equine Vet. J.**, v. 28, n. 6, p. 446-454, 1996.

SMYTHE, G. A.; GRUNSTEIN, H. S.; BRADSHAW, J. E.; NICHOLSON, M. V.; COMPTON, P. J. Relationships between brain noradrenergic activity and blood glucose. **Nature**, v. 308, p. 65-67, 1984.

SNOW, D.H.; RICKETTS, S.W.; MASON, D.K. Haematological response to racing and training exercise in Thoroughbred horses, with particular reference to the leucocyte response. **Equine Vet. J.**, v. 15, n. 2, p. 149-154, 1983.

SOMA, L. R. **Textbook of Veterinary Anesthesia**. Baltimore: Williams e Wilkins, 1971, 621 p.

SOUZA, E.B. Neuroendocrine effects of benzodiazepines. **J. Psychiat. Res.**, v. 24, supl. 2, p. 111-119, 1990.

STOTT, G. H. What is animal stress and how is it measured? **J. Animal Sci.**, v. 52, n. 1, p. 150-153, 1981.

STOVER, S. M.; STEFFEY, E. P.; DYBDAL, N. O.; FRANTI, C. E. Hematologic and serum biochemical alterations associated with multiple halothane anesthesia exposures and minor surgical trauma in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 49, n. 2, p. 236-241, 1988.

TAYLOR, P. M. Equine stress responses to anesthesia. **Brit. J. of Anaesth.**, v. 63, n. 6, p. 702-709, 1989.

TAYLOR, P. M. The stress response to anaesthesia in ponies: barbiturate anaesthesia. **Equine Vet. J.**, v. 22, n. 5, p. 307-312, 1990.

TAYLOR, P.M. Stress responses in ponies during halothane or isofluorane anesthesia after induction with thiopentone or xylazine/ketamine. **J. Vet. Anaesth.**, v. 18. p. 8-14, 1991

TAYLOR, P. M. Stress response to anaesthesia. **Equine Vet. J.**, v. 28, n. 1, p. 10-14, 1996.

TAYLOR, P. M. Endocrine and metabolic responses in sheep during halothane and pentobarbitone anaesthesia with dobutamine infusion. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v. 21, n. 1, p. 62-68, 1998-a.

TAYLOR, P. M. Adrenocortical and metabolic responses to dobutamine infusion during halothane anaesthesia in ponies. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v. 21, n. 4, p. 282-287, 1998b.

TAYLOR, P. M. Endocrine and metabolic responses to plasma volume expansion during halothane anaesthesia in ponies. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v. 21, n. 6, p. 485-490, 1998c.

TAYLOR, P. M. Effects of hypercapnia on endocrine and metabolic responses to anaesthesia in ponies. **Res. Vet. Sci.**, v. 65, p. 41-46, 1998d.

TAYLOR, P. M., Effects of surgery on endocrine and metabolic responses to anaesthesia in horses and ponies. **Res. Vet. Sci.**, v. 64, n. 2, p. 133-140, 1998e.

TAYLOR, P.M. Effects of hypoxia on endocrine and metabolic responses to anaesthesia in ponies. **Res. Vet. Sci.**, v. 66, n.1, p. 39-44, 1998f.

TAYLOR, P.M.; BENNET, R.C.; BREARLEY, J.C.; LUNA, S.P.L.; JOHNSON, C.B. Comparison of detomidine and romifidine as premedication before ketamine and halothane anesthesia in horses undergoing elective surgery. **Am. J. Vet. Res.**, v. 62, n.3, p. 359-363, 2001.

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 Vet. J.**, v. 30, n. 4, p. 304-309, 1998.

TAYLOR, P. M.; LUNA, S. P. L.; BREARLEY, J. C.; SEAR, J. W. Use of a total i. v. anaesthetic technique using guaifenesin, ketamine and detomidine in horses: endocrine changes and detomidine concentrations. **Brit. J. Anaesth.**, v. 68, 444p., 1992a.

TAYLOR, P. M.; LUNA, S. P. L.; BREARLEY, J. C.; YOUNG, S. S.; JOHNSON, C. B. Physiological effects of total intravenous surgical anaesthesia using detomidine-guaifenesin-ketamine in horses. **J. Vet Anaesth.**, v. 19, p. 24-31, 1992b.

TAYLOR, P. M.; LUNA, S. P. L.; SEAR, J. W.; WHEELER, M. J. Total intravenous anaesthesia in ponies using detomidine, ketamine and guaifenesin: pharmacokinetics, cardiopulmonary and endocrine effects. **Res. Vet. Sci.**, v. 59, p. 17-23, 1995.

TAYLOR, P.M.; WATKINS, S.B. Stress responses during total intravenous anesthesia in ponies with detomidine-guaifenesin-ketamine. **J. Vet Anaesth.**, v. 19, p. 13-16, 1992.

THURMON, J. C.; STEFFEY, E. P.; ZINKL, J. G.; WOLINER, M.; HOWLAND, D. Xylazine causes transient dose-related hyperglycemia and increased urine volumes in mares. **Am. J. Vet. Res.**, v. 45, n. 2, p. 224-227, 1984.

TRAYNOR, C. & HALL, G. M. Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. **Brit. J. Anaesth.**, v. 53, p. 153-160, 1981.

TYLER, R.D.; COWELL, R.L.; CLINKENBEARD, K.D.; MACALLISTER, C.G. Hematologic values in horses and interpretation of hematologic data. **Clinical Pathology**, v. 3, n.3, p.461-484, 1987.

VÄISÄNEN M.; RAEKALLIO, M.; KUUSELA, E.; HUTTUNEN, P.; LEPPÄLUOTO, J.; KIRVES, P.; VAINIO, O. Evaluations of perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication. **Am. J. Vet. Res.**, v. 63, n. 7, p. 969--975, 2002.

VARGAS, M.L.; ABELLA, C.; HERNANDEZ, J. Diazepam increases the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. **Brit. J. Pharmacology**, v. 133, p. 1355-1361, 2001.

VIRTANEN, R. Pharmacology of Detomidine and Other Alpha-2 Adrenoceptor Agonist in the Brain. **Acta Veterinaria Scandinavica.**, v. 82, n. 1, p. 35-46, 1986-b.

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

WAN, P. Y.; TRIM, C. M.; MUELLER, P. O. E. Xylazine-ketamine and detomidine-tiletamine-zolazepam anesthesia in horses. **Vet. Surg.**, v. 21, n. 4, p. 312-318, 1992.

WATSON, Z.E.; STEFFEY, E.P.; VAN HOOGMOED, L.M.; SNYDER, J.R. Effect of general anesthesia and minor surgical trauma on urine and serum measurements in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 63, n. 7, p. 1061-1065, 2002.

WEISSMAN, C. The metabolic response to stress: an overview and update. **Anesthesiology**, v. 73, p. 308-327, 1990

WHITEHAIR, K. J.; WILLITS, N. H. Predictors of arterial oxygen tension in anesthetized horses: 1,610 cases (1992-1994). **J. A. V. M. A.**, V. 215, N.7, P. 978-981, 1999.

WHITE, P. F. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction – thiopental, ketamine and midazolam. **Anesthesiology**, v. 57, p. 279-284, 1982.

WINTZER, H. J. **Enfermedades del equino**. 1 ed., Editorial Hemisferio Sur, Buenos Aires, 1985. 439 p.

WILSON, M.A.; BISCARDI, R.; SMITH, M.D.; WILSON, S.P. Effects of benzodiazepine agonist exposure on corticotropin-releasing factor content and hormonal stress responses: divergent responses in male and ovariectomized female rats. **J. Pharmacol. Experim. Therapeutics**, v. 278 n. 3, p. 1073-1082, 1996.

WITTENBERG, M.I.; LARK, T.L.; BUTLER, C.L.; HANDY, R.M.; SCHWANKY, H.D., TAIT, A.R.; TREMPER, K.K. Effects of oral diazepam on intravenous access in same day patients. **J. Clin. Anesthesia**, v. 10, n. 1, p. 13-16, 1998.

YASHIKI, K.; KUSUNOSE, R.; TAKAGI, S. Diurnal variations of blood constituents in young Thoroughbred horses. **J. Equi. Sci.**, v. 6, n. 3, p. 91-97, 1995.

YOUNG, C.C.; PRIELIPP, R.C. Benzodiazepines in the intensive care unit. **Critical Care Units**, v. 17, n. 4, p. 843-862, 2001.