

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

EFEITO ANALGÉSICO DE DUAS DOSES DE DETOMIDINA ADMINISTRADAS PELA VIA EPIDURAL EM BOVINO: TESTE PILOTO

Rudiery Lauson de Paula Reis, Otavio Pereira de Oliveira, Matheus Miranda de Araújo, André Bianchini Covre, Leonardo Oliveira Trivilin

Universidade Federal do Espírito Santo, Alto Universitário, S/N Guararema, 29500-000 - Alegre - ES, Brasil, rudieryvet@gmail.com, otavio.pdo@gmail.com, matheusmiranda500@gmail.com, andrebcvet@gmail.com, leotrivilin@gmail.com.

Resumo

Os alfa 2 agonistas são fármacos com alta capacidade sedativa e analgésica, porém o uso de detomidina é pouco relatado em bovinos. Assim, objetivou-se avaliar o efeito analgésico da administração epidural intercoccígea de detomidina nas doses de 35 µg/Kg e 55 µg/Kg em uma vaca hígida em um teste piloto, para estabelecimento de uma dose segura, afins de desenvolver pesquisas futuras. Avaliou-se o estímulo mecânico de picada de agulha, em pele e musculatura profunda bilateralmente nas regiões de base da cauda, períneo, lombar, parte superior dos membros pélvicos, abdômen ventral e última costela, realizados antes da administração (T0) e em 5 (T5), 15 (T15), 30 (T30), 60 (T60), 120 (T120), 180 (T180), 240 (T240) e 360 (T360) minutos após a administração. Ambas doses promoveram analgesia de intensidade discreta a intensa frente ao estímulo empregado, com tempo de latência curto e duração variando entre os tratamentos e região. Conclui-se que detomidina na dose de 55 µg/Kg promove analgesia de maior intensidade, com tempo de latência semelhante e de maior duração, do que na dose de 35 µg/Kg administrados pela via epidural intercoccígea.

Palavras-chave: Alfa 2 agonista. Analgesia. Anestesia. Bovino. Epidural.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde - Medicina Veterinária.

Introdução

A dor é dificilmente definida em animais, por se tratar de uma experiência emocional e psicológica subjetiva, apresentando grande dificuldade de avaliação (POLYDORO, 2006), e segundo Muir (2010), a dor animal consiste em uma experiência sensorial ou emocional aversiva, demonstrando consciência de dano ou ameaça à integridade tecidual pelo animal, resultando em mudanças fisiológicas e comportamentais com a finalidade de evitar, reduzir a probabilidade de recorrência de tal dano e promover a recuperação.

Contudo, a anestesia epidural é julgada como uma técnica segura e eficiente na promoção de analgesia em bovinos, uma vez que ela é capaz de contemplar as regiões de ânus, vulva, períneo, região caudal do úbere e escroto, possibilitando a execução de inúmeros procedimentos obstétricos, clínicos e/ou cirúrgicos, além de ser empregada como adjuvante para o tratamento e controle da dor (ISMAIL, 2016).

Em bovinos, o primeiro espaço vertebral intercoccígeo (Cc1-Cc2) e no espaço sacrococcígeo (S5-C1) são os sítios mais comuns para a instilação de substâncias anestésicas e analgésicas no espaço epidural. Para a identificação do sítio de administração, realiza-se palpação do espaço intervertebral e movimentação dorsal e ventral da cauda do animal, com a finalidade de constatar um movimento proximal da vértebra caudal, onde o primeiro local que haver tal movimentação, é o local correspondente a injeção sacrococcígea (ISMAIL, 2016).

Os alfa 2 agonistas, por meio da estimulação de receptores alfa 2 adrenérgicos, localizados no corno dorsal da medula, são fármacos com alta capacidade sedativa e analgésica, possuindo a xilazina como exemplar mais difundido na medicina veterinária (ISMAIL, 2016), entretanto relatos empregando a detomidina na espécie em questão são escassos.

Assim, esse trabalho objetivou comparar os efeitos da administração de cloridrato de detomidina nas doses de 35 µg/Kg e 55 µg/Kg pela via epidural intercoccígea (Cc1-Cc2) sobre efeitos analgésicos

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

em uma vaca como um teste piloto, a fim de determinar uma dose para realização de estudos posteriores.

Metodologia

O estudo foi realizado na área experimental da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Campus de Alegre, localizada em Rive, distrito de Alegre-ES, sob aprovação CEUA-ALEGRE 012/22.

Por se tratar de um estudo piloto, utilizou-se uma vaca da raça girolando, 6 anos, 555 Kg, hígida mediante exame hematológico e coproparasitológico, que foi submetida à tricotomia ampla da região sacrococcígea, seguido de antisepsia da região a ser puncionada e das mãos do anestesista. O local a ser puncionado foi identificado por meio de palpação e elevação dorsal da cauda, com o animal em estação. Após identificação do primeiro espaço intercocccígeo (Cc1-Cc2), uma agulha hipodérmica 18G 1 1/2 (1.2x40 mm) foi introduzida em um ângulo de 45° em relação a pele do animal, em sentido crânio-ventral, até atingir o espaço epidural sendo confirmado sua localização por meio do teste de aspiração de gota estéril no canhão da agulha e da falta de resistência na administração de NaCl 0,9% como descrito por Mulroy *et al.* (1997), com modificações.

O animal foi submetido a dois testes, onde o mesmo se encontrava em jejum alimentar de 24 horas e jejum hídrico de 12 horas, com intervalo de 21 dias entre testes, baseado no trabalho de Fierheller *et al.* (2004). Em um ensaio monocego, administrou-se pela via epidural intercocccígea, cloridrato de detomidina (1%) na dose de 35 µg/Kg e 55 µg/Kg, no animal em estação, contido por um tronco de contenção para a espécie em questão. Para adoção de tais doses, foi levado em consideração relatos na literatura do emprego da detomidina em búfalos (MARZOK *et al.*, 2017) devido à escassez literária do emprego em bovinos por via epidural. A administração do volume total do fármaco foi preconizada em um período de um minuto.

A avaliação do parâmetro analgésico se deu antes da administração do fármaco como valores basais (T0), e em 5 (T5), 15 (T15), 30 (T30), 60 (T60), 120 (T120), 180 (T180), 240 (T240) e 360 (T360) minutos após a administração.

Para avaliação analgésica das doses estipuladas, o animal passou por estímulos nocivos mecânicos ocasionados por picadas de agulha hipodérmica 24G 3/4 (0,55 x 20 mm) em pele e musculatura profunda bilateralmente nas regiões de base da cauda, períneo, lombar, parte superior dos membros pélvicos, abdômen ventral e última costela, sendo feita em sentido caudo cranial, para avaliar também a capacidade de progressão cranial dos fármacos, e possíveis manifestações farmacológicas, onde se enquadraram em uma classificação de 4 graus, tendo como referencial os estudos de Singh *et al.* (2005) e DeRossi *et al.* (2010): Grau 0 - resposta positiva abrupta ao estímulo nocivo; Grau 1 - respostas moderadas, como virar a cabeça em direção ao estímulo nocivo; Grau 2 - resposta muito fraca e ocasional; Grau 3 - sem respostas ao estímulo nocivo.

O tempo de início da ação do fármaco foi obtido quando houve a perda de sensibilidade na região perineal, bem como a duração da ação foi considerada como intervalo entre a perda da sensibilidade e seu retorno completo em região de períneo.

As análises foram realizadas por um avaliador treinado e os resultados foram dispostos de forma descritiva.

Resultados

Quanto à analgesia promovida pelas duas doses de detomidina preconizada nesse estudo, pode-se observar variação quanto a dose, intervalos e regiões as quais foram empregados os testes algícos.

Na região de base da cauda, observou-se que a promoção de analgesia teve início em T5 perdurando até T360 de intensidade discreta a intensa em ambas as doses, entretanto com a dose de 35 µg/Kg houve declive na intensidade analgésica no momento T180, atingindo escore 2, enquanto para a dose 55 µg/Kg essa diminuição do escore de analgesia ocorreu em T240, atingindo escore 2, e em T360 chegando em grau 1 (Figura 1A).

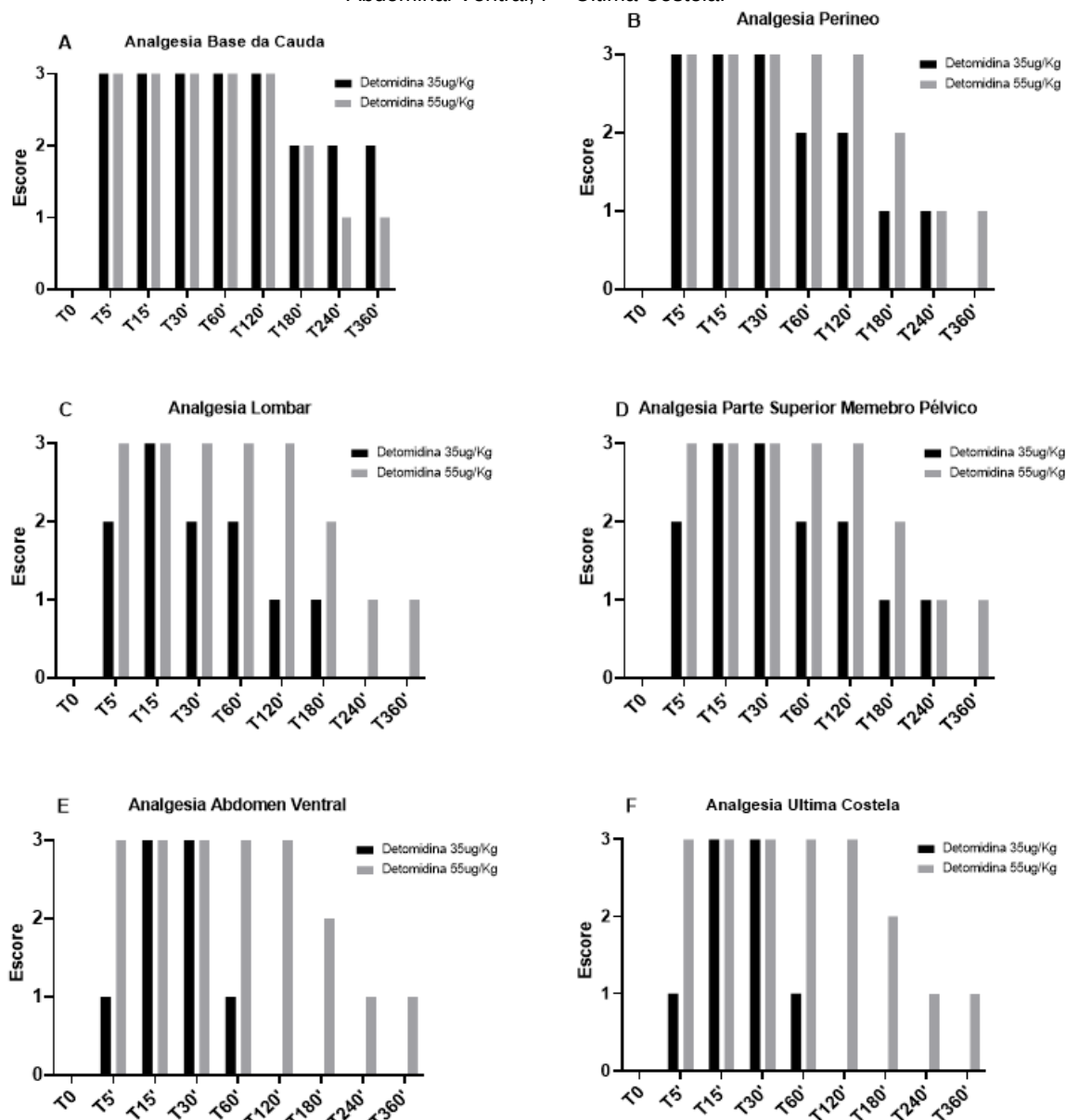
Em relação a região perineal, as doses foram capazes de promover analgesia de intensidade discreta a intensa, sendo que ao empregar a dose de 55 µg/Kg, foi possível observar efeito analgésico durante os 360 minutos de estudo, sendo classificado em escore 3 até o momento T180, enquanto com a dose de 35 µg/Kg o efeito analgésico se manteve até 240 minutos após a administração, sendo até T30 de intensidade analgésica intensa (Figura 1B).

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Quando analisado a região lombar, pode-se observar que a dose de 55 µg/Kg foi capaz de promover analgesia discreta a intensa durante os 360 minutos de estudo, onde em T240 o mesmo passou de caráter intenso para moderado e em T360 de moderado para discreto, enquanto com a dose de 35 µg/Kg observou-se predominantemente analgesia de intensidade moderada, apresentando seu pico em T15 e término em T240 (Figura 1C).

Na parte superior do membro pélvico, ambas as doses foram capazes de promover efeitos analgésicos, entretanto quando empregada a dose de 55 µg/Kg pode-se observar que tal efeito perdurou durante os 360 minutos de estudo, de intensidade discreta a intensa, sendo que em T5 à T180 apresentou score 3, enquanto ao utilizar a detomidina na dose de 35 µg/Kg, pode-se observar analgesia de T5 a T240, onde apresentou intensidade moderada em T5, T60 e T120, sendo o pico apresentando efeitos intensos em T15 e T30 (Figura 1D).

Figura 1 - Escores de analgesia após estímulo mecânico por picadas de agulha em diferentes regiões anatômicas de uma vaca após administração epidural intercoccígea de cloridrato de detomidina nas doses de 35 µg/Kg e 55 µg/Kg. A - Base da Cauda; B - Períneo; C - Lombar; D - Parte Superior do Membro Pélvico; E - Abdominal Ventral; F - Última Costela.



Fonte: os autores.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Quando analisado os efeitos promovidos em abdômen ventral e última costela, os resultados foram idênticos, onde ambas as doses foram capazes de promover efeito analgésico, porém ao utilizar a dose de 55 µg/Kg, tal efeito teve duração de T5 a T360, sendo classificado de T5 a T180 em escore analgésico intenso, decaindo em T240 para moderado e T360 para discreto, enquanto empregando a dose de 35 µg/Kg, os efeitos analgésicos se deu em T5 até T60, sendo em T15 e T30 de caráter intenso (Figura 1E e 1F).

Discussão

O presente estudo foi um teste piloto e avaliou o efeito analgésico promovido pela administração de cloridrato de detomidina pela via epidural intercoccígea, em duas diferentes doses, para o desenvolvimento da técnica e estudos posteriores, devido à escassez literária utilizando cloridrato de detomidina por via epidural em bovinos, onde até o atual momento há essa avaliação analgésica na espécie bubalina (MARZOK *et al.*, 2017).

A detomidina é relatada na literatura pela sua capacidade sedativa em bovinos (GITTEL *et al.*, 2021; LIN *et al.*, 2003), e não foram encontrados, salvo melhor juízo, estudos que evidenciassem o efeito analgésico desse fármaco pela via epidural intercoccígea em bovinos. Dada essa questão, a necessidade de evidenciar uma dose segura para uso em bovinos por essa via é importante para as condutas terapêuticas veterinárias. E para evidenciar se as doses preconizadas nesse estudo atingiriam essa capacidade analgésica com poucos ou nenhum efeito sedativo, utilizou-se estímulos algícos.

Contudo, utilizou-se estímulos algícos mecânicos, através de picadas de agulhas em regiões pré-estabelecidas, os quais se mostraram eficientes quanto a promoção algíca, sendo que o animal esboçou reação frente ao emprego do mesmo. Há relatos do emprego da técnica de promoção algíca reproduzida nesse teste piloto, em espécies como a bovina e bubalina (DEROSSI *et al.*, 2010; MARZOK *et al.*, 2016; MARZOK *et al.*, 2017; SINGH *et al.*, 2005; VESAL *et al.*, 2013), onde também houve sucesso quanto a algesia proporcionada ao animal, se tratando então, de um método eficaz para avaliação em estudos de analgesia.

Os resultados evidenciaram que a alteração na dose empregada, promoveu distintos efeitos quanto a intensidade, duração e local de ação. Ao empregar a dose de 55 µg/Kg, os escores de analgesia tiveram predominância de analgesia completa em todas as regiões, alcançando analgesia completa até T120, moderada em T180 e discreta em T240 e perdurando além do tempo estabelecido para o teste piloto de 360 minutos de observação. Além disso, a analgesia foi observada a partir de 5 minutos após administração. Esses resultados se assemelham aos obtidos por Marzok *et al.* (2017) ao utilizar a detomidina por via epidural em búfalos na dose de 50 µg/Kg, em que obteve analgesia completa até 180 minutos na região inguinal, perineo e flanco, com período de latência de 15 minutos já apresentando analgesia completa, após esse período, em 360 minutos não foi observado efeito analgésico. Assim, a dose de 55 µg/Kg é eficaz para promoção de analgesia nas regiões estudadas, conferindo analgesia completa até 120 minutos após administração, permitindo que procedimentos com capacidade algíca sejam realizados.

Quanto a dose de 35 µg/Kg, os escores de analgesia se mostraram variáveis quanto a região, promovendo analgesia discreta a completa, onde na região de base da cauda foi observado analgesia completa até 120 minutos, entretanto, ao observar as demais regiões de estudo o efeito analgésico se mostra menor à medida que se distancia do sítio de administração. Quando comparado a dose de 55 µg/Kg, é possível observar que o efeito analgésico é dose-dependente, evidenciando um efeito analgésico de menor intensidade e duração quando comparado ao tratamento de dose superior. Além disso, conclui-se que o pico do efeito analgésico, se dá entre 15 e 30 minutos após a administração. Contudo o período de latência foi de 5 minutos, se assemelhando ao observado na dose de 55 µg/Kg. Entretanto não há trabalhos científicos presentes na literatura empregando doses semelhantes com a finalidade de avaliar efeitos analgésicos, somente quanto a capacidade sedativa do mesmo, quando Gittel *et al.* (2021) utilizou a dose de 30 µg/Kg em bezerros.

Dessa forma, o efeito analgésico pode apresentar alterações específicas de intensidade e duração quando administrados detomidina em diferentes doses pela via epidural intercoccígea, tornando necessário mais estudos de doses para determinação e elucidação quanto aos efeitos promovidos.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Esse estudo foi uma etapa importante para desenvolvimento de pesquisa com inclusão de mais animais, uma vez que foi possível determinar doses de analgésico frente ao teste álgico empregado, sem que haja riscos à integridade do animal.

Conclusão

Conclui-se que o emprego da detomidina nas doses estabelecidas promoveram analgesia nas regiões de estudo frente ao teste álgico empregado, sendo que a dose de 55 µg/Kg demonstrou analgesia de maior intensidade, com tempo de latência semelhante e de maior duração, do que na dose de 35 µg/Kg administrados pela via epidural intercoccígea.

Referências

DEROSSI, R. *et al.* Lignocaine versus bupivacaine for flank anaesthesia using multiport catheters via a caudal epidural approach in cattle. **Australian Veterinary Journal**, v. 88, n. 9, p. 362–367, 2010.

FIERHELLER, E. E.; CAULKETT, N. A.; BAILEY, J. V. A romifidine and morphine combination for epidural analgesia of the flank in cattle. **The Canadian veterinary journal**, v. 45, n. 11, p. 917–923, 2004

GITTEL, C.; BREHM, W.; WIPPERN, M.; ROTH, S.; HILLMANN, A.; MICHAELE, A. Xylazine or detomidine in dairy calves: a comparison of clinically relevant pharmacodynamic parameters under sedation. **Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere**, v. 49, n. 1, p. 21–29, 2021.

ISMAIL Z. B. Epidural analgesia in cattle, buffalo, and camels. **Veterinary World**, v. 9, n. 12, p. 1450–1455, 2016.

LIN, H. C.; RIDDELL, M. G. Preliminary study of the effects of xylazine or detomidine with or without butorphanol for standing sedation in dairy cattle. **Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine**, v. 4, n. 3, p. 285–291, 2003.

MARZOK, M. A.; EL-KHODERY, S. A. Dose-dependent antinociceptive and sedative effects of epidural romifidine in cattle. **Veterinary Record**, v. 178, n. 6, p. 140, 2016.

MARZOK, M. A.; EL-KHODERY, S. A. Comparative antinociceptive and sedative effects of epidural romifidine and detomidine in buffalo (*Bubalus bubalis*). **Veterinary Record**, v. 181, n. 1, p. 20–20, 2017.

MUIR, W. W. Pain: Mechanisms and Management in Horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, p. 467–480, 2010.

MULROY, M. F.; NORRIS, M. C.; LIU, S. S. Safety Steps for Epidural Injection of Local Anesthetics, **Anesthesia & Analgesia**, v. 85, n. 6, p. 1346–1356, 1997.

POLYDORO, A. S. **Estudo "in vitro" e "in vivo" da administração subaracnóide de opioides hiperbáricos em cavalos**. 2006. 79p. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária), Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2006.

SINGH, V.; KINJAVDEKAR, P.; AITHAL, H. P.; PRATAP, K. Medetomidine with Ketamine and Bupivacaine for Epidural Analgesia in Buffaloes. **Veterinary Research Communications**, v. 29, n. 1, p. 1–18, 2005.

VESAL, N.; AHMADI, M.; FOROUD, M.; IMANI, H. Caudal epidural anti-nociception using lidocaine, bupivacaine or their combination in cows undergoing reproductive procedures. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 3, p. 328–332, 2013.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) pelo auxílio financeiro por meio do Edital FAPES Nº 10/2022 - PIBICES 2022, e a empresa JA Saúde Animal pelo fornecimento de insumos utilizados no desenvolvimento da pesquisa.