

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

EFEITO FISIOLÓGICO 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

Fármacos alfa 2 agonista podem produzir efeitos adversos, modificando parâmetros fisiológicos devido a presença de receptores alfa adrenérgicos em diferentes órgãos. Assim, objetivou-se comparar os efeitos da administração de detomidina nas doses de 35 µg/Kg e 55 µg/Kg pela via epidural intercoccígea sobre parâmetros fisiológicos em uma vaca hídida em um teste piloto, para estabelecimento de uma dose segura, afins de desenvolver pesquisas futuras. Foram avaliados frequências cardíacas e respiratórias, sedação e ataxia, 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 as doses promoveram bradicardia e bradipneia, sem ultrapassar os limites fisiológicos, bem como a promoção de sedação e ataxia, com o pico de efeito em T15 e T30, sendo a dose de 55 µg/Kg apresentou efeitos e alterações de maior intensidade e duração. Conclui-se que ambas as doses empregadas, foram capazes de promover alterações fisiológicas, de maneira mais intensa no tratamento de maior dose, porém sem prejudicar o bem-estar do animal.

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

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde - Medicina Veterinária.

Introdução

Em bovinos, corriqueiramente, procedimentos clínico-cirúrgicos são executados por meio do emprego de técnicas de analgesia local e/ou regional, tendo em vista que o mesmo proporciona maior estabilidade fisiológica ao paciente, além da possibilidade da realização de procedimentos com o animal em estação e sem a necessidade do submetimento a anestesia geral, tendo em vista que a campo, a falta de instalações cirúrgicas e o alto custo, inviabiliza o emprego da mesma (MARZOK; EL-KHODERY, 2017).

Frente a isso, além da contenção física, métodos químicos são extremamente eficientes para a promoção de analgesia e sedação (MARZOK; EL-KHODERY, 2017). A gama de classe farmacológica que pode ser empregada pela via epidural, flexibiliza a terapêutica a ser instaurada, dentre elas, as principais são os alfa 2 agonistas, dissociativos, opioides, anestésicos locais, anti-inflamatórios não esteroidais, corticoides, dentre outros (ISMAIL, 2016).

A classe dos alfa 2 agonista se destaca quando a promoção de sedação e analgesia, pela estimulação de receptores alfa 2 adrenérgicos, localizados no corno dorsal da medula, sendo o exemplar mais difundido representado pela xilazina (ISMAIL, 2016), entretanto relatos empregando a detomidina por via epidural 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 parâmetros fisiológicos 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.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

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 antissepsia 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 (1.2 x 40 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.

Os dados dos parâmetros fisiológicos foram coletados 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.

Foram avaliadas as frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), escores de sedação e ataxia. As FC e FR foram aferidas por meio de estetoscópio clínico e ausculta, por um período de 1 minuto, em que a ausculta cardíaca foi realizada na região pré-cordial e computada em batimentos por minuto (bpm) e a respiratória nos campos pulmonares correspondentes, sendo monitorada por movimentos por minuto (mpm).

Os escores de sedação foram mensurados por meio de uma escala numérica em 4 graus, avaliando a resposta do animal a estímulos externos frente ao tratamento, bem como o posicionamento de cabeça, conforme descrito por Marzok *et al.* (2017): Grau 0 (sem sedação) - animal alerta, sem alteração na atitude normal; Grau 1 (sedação suave) - discreta queda de cabeça, desvio de pescoço, queda da pálpebra superior e protusão da língua; Grau 2 (sedação moderada) - evidente queda de cabeça, e tônus muscular relaxado; Grau 3 (sedação profunda) - queda de cabeça e pálpebras superiores, extremo desvio de pescoço, protusão da língua e tônus muscular extremamente relaxado.

O escore de ataxia foi avaliado em 4 graus, frente a habilidade do animal em compensar puxões e empurrões em seu flanco e cauda enquanto em estação, como descrito por DeRossi *et al.* (2010): Grau 0 - nenhuma mudança na posição do membro; Grau 1 - leve descoordenação, porém, com capacidade de andar preservada; Grau 2 - moderada descoordenação e evidente ataxia; Grau 3 - severa descoordenação e decúbito.

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

Resultados

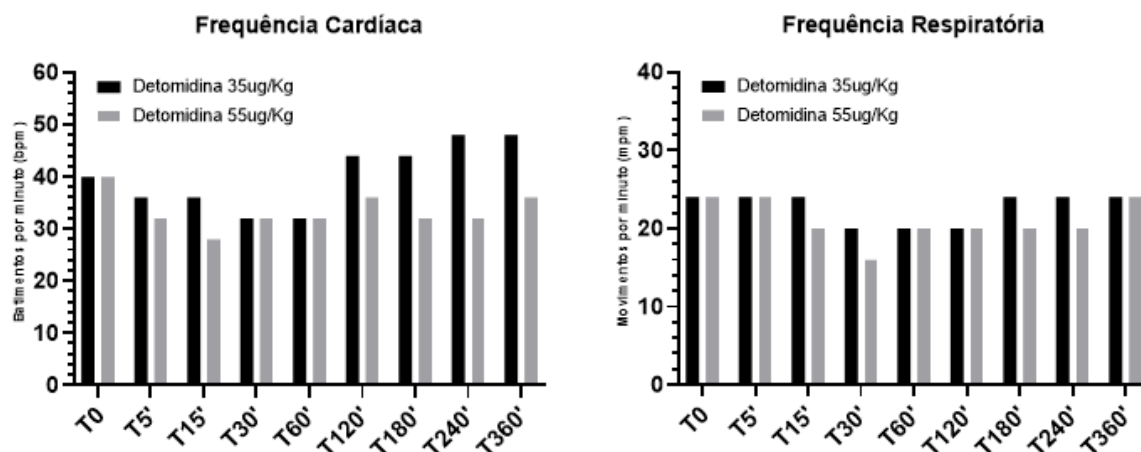
As frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR) demonstraram variação ao longo dos 360 minutos de estudo. Em relação a FC, o tratamento de cloridrato de detomidina na dose de 55 µg/Kg, apresentou redução no número de batimentos por minutos (bpm) ao longo dos 360 minutos quando comparado ao valor basal (T0), enquanto no tratamento utilizando a dose de 35 µg/Kg, os valores de FC apresentou decréscimo aos 5 minutos (T5) após a administração, perdurando até T60 quando comparado ao valor basal, sendo que após esse período a mesma retorna aos números correspondentes ao basal.

Em relação a FR, quando empregado a dose de 55 µg/Kg, apresentou depressão nos movimentos por minuto (mpm) em T15 até T240, enquanto na dose de 35 µg/Kg houve comportamento semelhante, porém, tendo início em T30 se estendendo até T120.

Quando comparados esses parâmetros entre as doses empregadas, pode-se observar que a dose mais alta promoveu depressão cardiorrespiratória duradoura, apesar de não ocasionar impactos clínicos negativos no animal, enquanto utilizando-se uma dose mais baixa, essa depressão cardiorrespiratória se mostrou transitória e discreta. Os parâmetros fisiológicos aferidos durante o estudo estão representados na Figura 1.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Figura 1- Valores absolutos de frequências cardíaca e respiratória de uma vaca após administração epidural intercoccígea de cloridrato de detomidina nas doses de 35 µg/Kg e 55 µg/Kg.

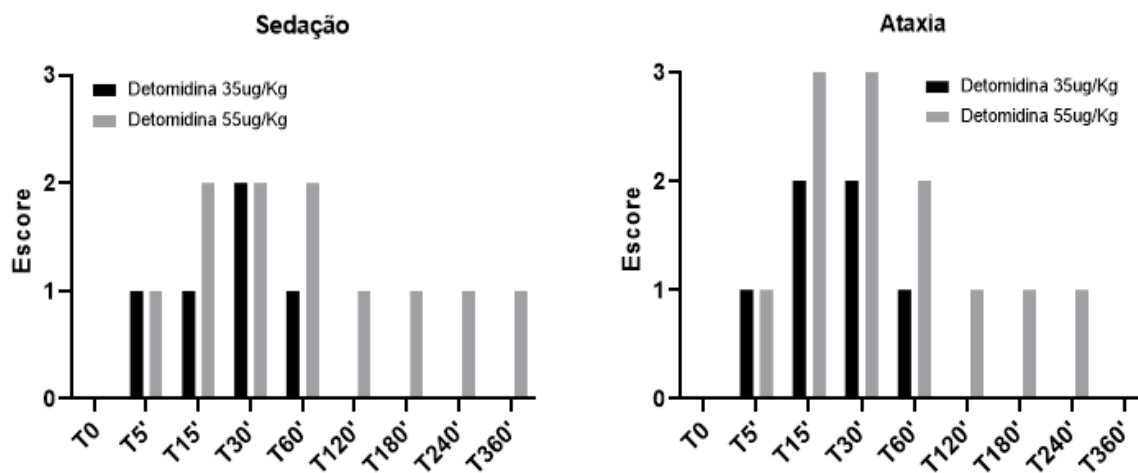


Fonte: os autores.

Quando analisados os escores de sedação promovidos pelas doses administradas, pode-se observar que o emprego da dose de 55 µg/Kg promoveu sedação de intensidade discreta a moderada durante os 360 minutos do estudo após sua administração, observando escores maiores em T15, T30 e T60, enquanto quando utilizado a dose de 35 µg/Kg o escore de sedação se deu de intensidade discreta a moderada nos intervalos T5, T15, T30 e T60, sendo o pico em T30. Em relação a esse parâmetro, quando comparada as duas doses, verifica-se que o emprego da maior dose promove escore de sedação duradouro, atingindo os 360 minutos de observação.

O escore de ataxia se mostrou variável quanto a intensidade e duração entre as doses, onde ao empregar 55 µg/Kg promoveu-se ataxia de intensidade discreta a intensa, com duração de T5 a T240, sendo em T15 e T30 o pico máximo desse efeito, enquanto quando utilizado esse fármaco na dose de 35 µg/Kg, pode-se observar escores de intensidade discreta a moderada, de início em T5 e término em T60, com o pico de efeito em T15 e T30. Quando comparadas as doses e sua capacidade de promover ataxia, verifica-se que a dose mais alta (55 µg/Kg) foi capaz de promover ataxia intensa e duradoura. Os escores de sedação e ataxia obtidos durante o estudo estão representados na Figura 2.

Figura 2 – Escores de sedação e ataxia de uma vaca após administração epidural intercoccígea de cloridrato de detomidina nas doses de 35 µg/Kg e 55 µg/Kg.



Fonte: os autores.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Discussão

Neste teste piloto avaliou-se as alterações fisiológicas promovidas pela administração de cloridrato de detomidina pela via epidural intercoccígea, em duas doses diferentes, para o desenvolvimento da técnica e estudos posteriores, tendo em vista as possíveis alterações fisiológicas promovidas pelos alfa 2 agonista nas demais espécies e vias de administração como relatado na literatura (GITTEL *et al.*, 2021; KAUKINEN *et al.*, 2011; LIN *et al.*, 2003; PRADO *et al.*, 1999; TAHMASBI *et al.*, 2023).

Foram observados os seguintes efeitos em ambas as doses de cloridrato de detomidina (35 µg/Kg e 55 µg/Kg): alteração de FC e FR, capacidade de promover efeito sedativo e ataxia de intensidade e duração variando de acordo com a dose empregada, sendo doses mais altas manifestando maiores alterações cardiorrespiratórias e escores de sedação e ataxia em que o animal veio a decúbito em T30, porém se levantou voluntariamente sem que interferisse nas coletas dos intervalos seguintes, o mesmo observado por Gittel *et al.* (2021) e Lin *et al.* (2003) quando empregados em bezerros na dose de 30 µg/kg e Marzok *et al.* (2017) em búfalos utilizando 50 µg/Kg, sem ocorrência de decúbito. Contudo, os efeitos observados eram esperados devido o potencial dos alfa 2 agonista de promover bradicardia, bradipneia, vasodilatação, sedação, dentre outros, como descrito na literatura.

Com a análise dos resultados, o pico dos efeitos observados se deu entre T15 e T30, se assemelhando com o estudo de Salonen *et al.* (1989), em que se avaliou a farmacocinética da detomidina em vacas pela via intramuscular e intravenosa, onde o pico de concentração plasmática se deu em torno de 15 minutos após a administração e o tempo de meia vida de eliminação se deu em 1,32 horas pela via intravenosa e 2,56 horas pela via intramuscular. Portanto, apesar da utilização de vias de administração distintas, os efeitos observados se assemelham, provavelmente pela ampla distribuição dos receptores adrenérgicos no corpo, além da propriedade altamente lipossolúvel da detomidina, conferindo a ela uma rápida absorção à via sistêmica.

Quanto ao período de latência dos efeitos sedativos e de ataxia, ambos os tratamentos se mostraram precoces, sendo o mesmo observado em trabalhos empregando a detomidina em diferentes espécies (GITTEL *et al.*, 2021; MARZOK *et al.*, 2017), isso ocorrendo possivelmente pelo caráter altamente lipossolúvel da detomidina. Quanto o tempo de duração se mostrou variável frente a dose empregada, onde Marzok *et al.* (2017) utilizando a dose de 50 µg/Kg em búfalos observou efeitos até 180 minutos após a administração, com latência de até 15 minuto e um pico do efeito sedativo de 30 até 60 minutos, onde no presente estudo piloto observou-se efeitos durante os 360 minutos na dose de 55 µg/Kg, enquanto Gittel *et al.*, 2021 observou efeitos sedativos por até 60 minutos utilizando 30 µg/Kg em bezerros, semelhante ao observado no presente estudo com a dose de 35 µg/Kg.

Dessa forma, alterações específicas podem ser encontradas quando administrados detomidina em diferentes doses pela via epidural intercoccígea, tornando necessário mais estudos de doses para determinação e elucidação quanto aos efeitos promovidos. Entretanto, apesar das alterações observadas, as mesmas não ocorreram de maneira abrupta os parâmetros fisiológicos avaliados, sendo esperadas ao administrar fármacos da classe alfa 2 agonista.

Esse estudo foi uma etapa importante para desenvolvimento de pesquisa com inclusão de mais animais, uma vez que foi possível determinar uma dose de caráter seguro, sem que haja riscos à integridade do animal.

Conclusão

Frente ao exposto, conclui-se que ambas as doses empregadas (35 µg/Kg e 55 µg/Kg), foram capazes de promover alterações fisiológicas, de maneira mais intensa no tratamento de maior dose, porém sem prejudicar o bem-estar do animal, enquanto a dose de 35 µg/Kg se mostrou mais segura devido a não ocorrência de decúbito e alteração fisiológica discretas, sendo preconizada para o desenvolvimento de um posterior estudo.

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.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

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.

KAUKINEN, H.; ASPEGRÉN, J.; HYYPPÄ, S.; TAMM, L.; SALONEN, J. S. Bioavailability of detomidine administered sublingually to horses as an oromucosal gel. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 34, n. 1, p. 76–81, 2011.

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. Comparative antinociceptive and sedative effects of epidural romifidine and detomidine in buffalo (*Bubalus bubalis*). **Veterinary Record**, v. 181, n. 1, p. 20–20, 2017.

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.

PRADO, M. E.; STREETER, R. N.; MANDSAGER, R. E.; SHAWLEY, R. V.; CLAYPOOL, P. L. Pharmacologic effects of epidural versus intramuscular administration of detomidine in cattle. **American journal of veterinary research**, v. 60, n. 10, p. 1242–1247, 1999.

SALONEN, J. S.; VÄHÄ-VAHE, T.; VAINIO, O.; VAKKURI, O. Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 12, n. 1, p. 65–72, 2008.

TAHMASBI, T.; RAISI, A.; ZAKIAN, A.; KHALDARI, M. Comparing the effects of intravenous injection and intranasal atomisation of detomidine in sheep. **Veterinary medicine and science**, v. 9, n. 1, p. 353–362, 2023.

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.