

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Avaliação da tranquilização de asininos com acepromazina associada ou não ao diazepam.

Giuliana Amélia Freire de Souza

2008



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Avaliação da tranquilização de asininos com acepromazina associada ou não ao diazepam.

Giuliana Amélia Freire de Souza
GRADUANDA

Orientador: Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto

Patos
Setembro de 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

GIULIANA AMÉLIA FREIRE DE SOUZA
Graduanda

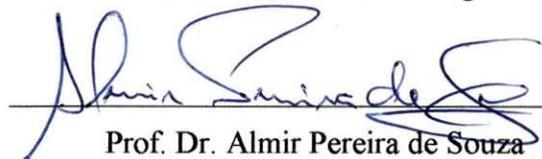
Monografia submetida ao curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Médica Veterinária.

APROVADO EM 16/9/08

EXAMINADORES



Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto



Prof. Dr. Almir Pereira de Souza



Prof. Adílio Santos de Azevedo

Dedico este trabalho à minha mãe, Lourdes, meu exemplo de força e coragem para enfrentar os obstáculos e nunca perder a fé em Deus.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por sempre ter me pego pela mão, sem me deixar desanimar nos momentos difíceis, pelos ensinamentos, por que tudo tem um propósito na vida, e pelos muitos presentes que me proporcionaram muitas alegrias.

A pessoa que mais amo nesse mundo, minha mãe, que me ensinou, confiou e me apoiou em tudo. E mesmo com dificuldade e muita saudade continuou pedindo a Deus por mim, a ela devo tudo o que eu tenho e o que sou, pois sempre foi um exemplo de força, coragem, dignidade e caráter, realmente uma mulher incomparável.

À meus avós maternos, Lindolfo Freire (in memorian) e Josefina Freire (in memorian), pelo grande amor e ensinamentos que levarei sempre.

Às minhas irmãs, Giovanna e Gioconda pelo amor, apoio e paciência. Vocês são meus anjos da guarda.

Ao meu cunhado Jader e meus sobrinhos Caroline, Júnior, Jonas e Ana Beatriz, meus presentinhos e motivos de muitas alegrias.

Ao homem que considero pai, Edilson, pelo amor e ensinamentos que só poderiam ser dados por ele.

A toda minha família, em especial meus tios Manoel e Fátima que sempre estiveram ao meu lado e meus primos Renato e Fabiana por sempre me apoiarem.

A Heider, meu namorado e amigo confidente, que mora no meu coração, um anjo que Deus colocou na minha vida, com quem eu sempre pude contar, me ajudando e incentivando e me fazendo sorrir mesmo nos momentos mais difíceis.

Às minhas grandes amigas Tereza, Isabelle e Petrushka, pessoas que eu tenho um grande amor e carinho, verdadeiras irmãs, iluminadas por Deus, que moraram e compartilharam comigo muitos momentos felizes, mas também difíceis, sempre unidas.

À Ana Lucélia pela ajuda valiosa para a realização deste trabalho e linda amizade durante estes quatro anos.

À Julia com seu jeito especial, esteve presente em minha vida, ao longo desses anos.

A Rose e Valéria, pelo apoio, amizade e ajuda nos momentos mais difíceis e pela partilha nos alegres.

À minha turma 2008.2, amigos escolhidos a dedo que formaram esta turma maravilhosa, que sempre levarei no coração.

Às minhas amigas de turma Polyne, Clarisse, Layze, Gabriela, Emily, Maíza, Andréa e Lucélia pela amizade e companheirismo sempre.

Aos meus amigos Érico, Otávio, Lucas, Carlos Eduardo, José, Heitor, Ari, Rafael e Fernando pelos vários momentos vividos juntos.

Aos meus queridos amigos Fernando, Geraldo, Renault, e Glauco.

Ao meu orientador, professor Pedro Isidro, exemplo de caráter, profissionalismo e ser humano, que aceitou com muita paciência me ajudar a concluir mais essa etapa da minha vida, sempre com muita atenção, dedicação e carinho.

Ao professor Almir, por sempre ter me ajudado e incentivado a superar minhas dificuldades.

À Universidade Federal de Campina Grande, e a todos os funcionários e professores que nela realizam um brilhante trabalho e que me ajudaram a crescer com pessoa e como profissional.

E a todos que direta e indiretamente me ajudaram até aqui.

Serei eternamente grata.

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE TABELAS.....	08
LISTA DE FIGURAS.....	10
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	13
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1. Acepromazina.....	15
2.2. Diazepam.....	17
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
3.1. Animais.....	21
3.2. Grupos experimentais.....	21
3.3. Parâmetros avaliados.....	22
3.3.1. Frequência cardíaca e eletrocardiografia.....	22
3.3.2. Frequência respiratória.....	23
3.3.3. Temperatura corpórea.....	23
3.4. Avaliação Não-paramétrica.....	24
3.5. Análise estatística.....	25
4. RESULTADOS	26
4.1. Período de latência.....	26
4.2. Início e duração do prolapso peniano.....	27
4.3. Frequência cardíaca.....	28
4.4. Eletrocardiografia.....	29
4.5. Frequência respiratória.....	36
4.6. Temperatura corpórea.....	37
4.7. Altura focinho-solo.....	38
4.8. Grau de ataxia.....	39
4.9. Período hábil de tranquilização.....	39
5. DISCUSSÃO.....	40
6. CONCLUSÃO.....	44
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45

LISTA DE TABELAS

	Pág
Tabela 1- Valores individuais, médias e desvios-padrão do período de latência (em minutos), em asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	26
Tabela 2- Valores individuais, médias e desvios-padrão do início do prolapso peniano (em minutos), em asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	27
Tabela 3- Valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca (em batimentos/minuto), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	28
Tabela 4- Valores médios e desvios-padrão da duração da onda P (em ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	29
Tabela 5- Valores médios e desvios-padrão da amplitude da onda P (mV), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	30
Tabela 6- Valores médios e desvios-padrão do intervalo PR (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	31
Tabela 7- Valores médios e desvios-padrão da duração do complexo QRS (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	32

Tabela 8-	Valores médios e desvios-padrão da amplitude da onda R (mV), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	33
Tabela 9-	Valores médios e desvios-padrão do intervalo QT (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	34
Tabela 10-	Valores médios e desvios-padrão da amplitude da onda T (mV), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	35
Tabela 11-	Valores médios e desvios-padrão da frequência respiratória (em movimentos/minuto), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	36
Tabela 12-	Valores médios e desvios-padrão da temperatura corpórea (°C), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	37
Tabela 13-	Valores médios e desvios-padrão da altura focinho-solo(cm), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	38

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1- Eletrocardiógrafo computadorizado.....	22
Figura 2- Eletrodos adesivos colocados na região cervical e nas áreas dorsal e ventral da região torácica esquerda	23
Figura 3- Termômetro clínico digital.....	24
Figura 4- Régua para mensuração da distância do focinho ao solo.....	25
Figura 5- Variação dos valores médios da frequência cardíaca (batimentos/minuto), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	28
Figura 6- Variação dos valores médios da duração da onda P (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	29
Figura 7- Variação dos valores médios da amplitude da onda P (mV), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	30
Figura 8- Variação dos valores médios do intervalo PR (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	31
Figura 9- Variação dos valores médios da duração do complexo QRS (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	32

Figura 10-	Varição dos valores médios da amplitude da onda R (mV), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	33
Figura 11-	Varição dos valores médios do intervalo QT (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	34
Figura 12-	Varição dos valores médios da amplitude da onda T (mV), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	35
Figura 13-	Varição dos valores médios da freqüência respiratória (em movimentos/minuto), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	36
Figura 14-	Varição dos valores médios da temperatura corpórea (°C), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	37
Figura 15-	Varição dos valores médios da altura focinho-solo (cm), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).....	38

RESUMO

SOUZA, GIULIANA AMÉLIA FREIRE DE. Avaliação da tranquilização de asininos com acepromazina associada ou não ao diazepam. Patos, UFCG. 2008.50p.(Trabalho de conclusão de curso em Medicina Veterinária).

Objetivou-se com este estudo avaliar os efeitos da acepromazina isolada e associada ao diazepam, como tranqüilizantes em asininos, bem como seus efeitos sobre algumas variáveis fisiológicas. Foram utilizados cinco asininos adultos, clinicamente sadios, sem raça definida, machos, pesando 99 ± 17 kg. Cada animal foi submetido a dois protocolos anestésicos, com intervalo de 15 dias entre cada ocasião. Nos animais do grupo acepromazina (GAC), foi aplicada acepromazina (0,1 mg/kg/IV). Enquanto no grupo acepromazina-diazepam (GACD) administrou-se acepromazina na mesma dose e via de GAC, associada ao diazepam (0,1 mg/kg/IV). Foram mensurados FC, duração e amplitude da onda P, intervalo P-R, duração QRS, amplitude da onda R, intervalo Q-T, amplitude da onda T, freqüência respiratória e temperatura corpórea. Avaliou-se, ainda, a tranquilização mensurando-se a distância entre o focinho do animal e o solo, período de latência, o momento de início do prolapso peniano, bem como o grau de ataxia.. Todos os parâmetros foram mensurados antes da tranqüilização (T0) e de 15 em 15 minutos após, durante 2 horas (T15 a T120). Na análise estatística empregou-se o teste *t* de Student (período de latência, prolapso peniano, grau de ataxia) e o teste de Student-Newman-Keuls (demais variáveis), $p < 0,05$. A tranqüilização iniciou-se aos $10,4 \pm 0,9$ minutos no GAC e aos $4,8 \pm 1,1$ minutos no GACD. Ocorreu prolapso peniano, aos $4,2 \pm 1,3$ minutos no GAC e aos $2,7 \pm 0,4$ minutos no GACD. Dois animais do GACD apresentaram tremores musculares. A FC elevou-se nos momentos T15 e T30 do GAC. Não ocorreu variação significativa entre momentos e entre grupos quanto aos parâmetros eletrocardiográficos e temperatura corpórea. A FR reduziu no GAC a partir do momento T60 e no GACD a partir do momento T30. A distância focinho-solo reduziu-se significativamente em ambos os grupos em todos os momentos a partir do T15. Concluiu-se que a acepromazina administrada isoladamente não promove a tranquilização adequada para a manipulação dos animais, a associação do diazepam diminui o período de latência da tranqüilização da acepromazina e aumenta a ataxia apresentada; a acepromazina não altera os parâmetros fisiológicos estudados, seja isoladamente ou em associação ao diazepam.

Palavras-chave: pré-anestésico, tranquilização, respostas fisiológicas.

ABSTRACT

SOUZA, GIULIANA AMÉLIA FREIRE DE. Tranquilization of donkeys using acepromazine or acepromazine/diazepam. Patos, UFCG. 2008.50p.(Work of Conclusion of Course presented to the Course of Veterinary Medicine).

This study evaluated the effects of acepromazine isolated and in association with diazepam as tranquilizers, as well as its effects on physiological variables in donkeys. Were used five adults male donkeys, healthy, weighing 99 ± 17 kg. Each animal was submit in to two anesthetics protocols, 15 days apart. The acepromazine group (GAC) was premedicated with i.v. acepromazine (0,1 mg/kg). The acepromazine-diazepam group (GACD) was premedicated with i.v. acepromazine (0,1 mg/kg) in association with diazepam (0,1 mg/kg). Was evaluated heart rate (HR), P wave and QRS complex durations, R wave, T wave, P-R and Q-T intervals, respiratory rates and rectal temperature (RT). The tranquilize effect was evaluated with the distance between the animal's muzzle and the ground. The period between drugs administration and tranquilizers beginning, the penis prolapsed and ataxy were evaluated too. All parameters were recorded immediately before tranquileze (T0) and by 15 and 15 minutes after, during 2 hours (T15 a T120). Was used the test *t* de Student (tranquilization period, penis prolapsed and ataxy) and Student-Newman-Keuls (others variables), $p < 0,05$. The tranquilize start $10,4 \pm 0,9$ minutes on GAC and $4,8 \pm 1,1$ minutes on GACD. Occurred penis prolapsed beginning, at $4,2 \pm 1,3$ minutes on GAC and $2,7 \pm 0,4$ minutes on GACD. Two animals of group ACD showed muscle trembling. Heart rate was larger at T15 and T30 of GAC. Don't occured statistical variation between moments and groups on electrocardiographic parameters and rectal temperature. Respiratory rates was smaller on GAC since moment T60 and on GACD since moment T 30. The distance of the animal's muzzle and the ground was smaller on booth groups in every moment since T15. In conclusion, isolated acepromazine don't promote adequate tranquilization, the association with diazepam decrease tranquilization beginning of acepromazine and amplify the ataxy; the acepromazine don't disturb the physiological variables, isolated or in association with diazepam.

Keywords: preanesthetic, tranquilization, physiological answers.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a anestesiologia veterinária tem sido objeto de estudos para profissionais da área de saúde, no que se refere à pesquisa e à rotina hospitalar. O avanço dos conhecimentos em técnicas anestésicas e o aprimoramento de procedimentos já consagrados vêm proporcionando, ao profissional da área, opções de anestésias mais seguras e adequadas. Para a escolha de fármacos que constituem um protocolo anestésico, é preciso ter conhecimento das suas ações sobre o paciente quando administrados isoladamente ou em associação.

Os fármacos tranqüilizantes são todos os produtos que causam depressão do sistema nervoso central (SNC), agindo na substância reticular mesencefálica, inferindo assim sobre o ciclo de sono e vigília do paciente. Dentre os tranqüilizantes, dois grupos importantes se fazem presentes: o dos derivados da fenotiazina e o dos derivados das butirofenonas (CORTOPASSI e FANTONI, 2002).

Segundo BURNES (1957) a principal atividade central dos tranqüilizantes fenotiazínicos é o bloqueio dos efeitos da dopamina, uma catecolamina neurotransmissora do SNC. Além disso, potencializam os efeitos de miorrelaxantes despolarizantes e de organofosforados, pois inibem as colinesterases plasmáticas. São fortes bloqueadores adrenérgicos alfa e diminuem a resistência vascular periférica, causando vasodilatação, hipotensão e taquicardia.

Os fármacos ansiolíticos, de maneira geral, são todos aqueles capazes de produzir ações ansiolítica, anticonvulsivante, miorrelaxante, hipnótica e amnésica, sem acentuada depressão do SNC. Dentro da classificação farmacológica desses fármacos, existem a hidroxizina, o meprobamato e as benzodiazepinas (como o diazepam), estas últimas de uso eletivo em associações com tranqüilizantes (MASSONE, 2008).

Com base na literatura consultada, não foram encontrados estudos relatando o efeito do uso de acepromazina e diazepam em asininos, especificamente, sendo utilizadas para os mesmos, doses próprias para eqüinos, na rotina hospitalar. Devido à exploração econômica dessa espécie em nossa região, o estudo dos efeitos da associação destes fármacos torna-se importante, buscando, sobretudo, resultados úteis e aplicáveis na rotina médica, dessa forma, objetivou-se avaliar a ação da acepromazina isolada e o sinergismo decorrente da associação da acepromazina e do diazepam, e os efeitos dos mesmos como tranqüilizantes sobre alguns parâmetros fisiológicos dos asininos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Acepromazina

A acepromazina é um tranqüilizante de baixa toxicidade (FIALHO, 1985; THURMON *et al.*, 1996) e com DL-50 alta, variando de 61,37 mg/kg a 70mg/kg quando utilizada por via intravenosa (IV) (THURMON *et al.*, 1996).

Também conhecida como acetilpromazina, e 2-acetil-10-(3-dimetilaminopropil) fenotiazina, a acepromazina é um pó cristalino, inodoro, amarelo, com sabor amargo (GROSS, 2003). Apresenta-se sob a forma de maleato com fórmula molecular $C_{23}H_{26}N_2O_5S$, e peso molecular de 442,50, com ponto de fusão situado entre 220 e 240°C e pH de 5,2, na concentração de 0,1% (MASSONE, 2008).

Após a injeção IV, a acepromazina distribui-se extensivamente no equino ($V_d = 6,6$ L/kg) e mais de 99% liga-se às proteínas plasmáticas (BALLARD *et al.*, 1982). Após uma injeção IV de 0,3 mg/kg, as concentrações plasmáticas da acepromazina declinam com uma meia-vida da fase α de 4,2 minutos e a meia-vida da fase β , ou de eliminação, de cerca de 185 minutos (GROSS, 2003).

A acepromazina promove ptose palpebral, ligeira protusão da membrana nictitante, prolapso peniano e abaixamento da cabeça (BOOTH e MCDONALD, 1992). Outros efeitos são depressão miocárdica, aumento da perfusão cutânea e visceral, ação antiarrítmica, diminuição da concentração da hemoglobina, vasodilatação esplênica e mínima depressão respiratória (GEISER, 1990; MUIR e MASON, 1993).

Farmacologicamente possui pouca ação anti-histamínica e, por deprimir a formação reticular e as projeções talamocorticais difusas, reduz o metabolismo basal, previne o vômito, reduz a temperatura e o tônus vaso-motor, justificando, assim, a tranqüilização, a sudorese, a vasodilatação e a ataxia que produz. A vasodilatação que ocorre deve-se à ação direta sobre os vasos periféricos, o que justifica a hipotensão que provoca (MASSONE, 2008). Esta hipotensão ocorre devido ao bloqueio alfa-adrenérgico periférico e à depressão hipotalâmica (FAWER *et al.*, 1986; MUIR e HUBBELL, 1991). A hipotensão arterial sobrepõe-se à ação simpaticomimética dos agentes dissociativos (INGWERSEN *et al.*, 1988). Por outro lado, causa discreta redução da contratilidade cardíaca, com aumento,

porém, do fluxo coronário (COURVOISIER *et al.*, 1953). A diminuição da pressão venosa central está relacionada diretamente com o aumento da frequência cardíaca, combinada com a diminuição da resistência vascular sistêmica, resultando no aumento inicial do débito cardíaco (MUIR e MASON, 1993). No entanto, Fantoni *et al.* (1999) não observaram aumento significativo da frequência cardíaca ao administrar a acepromazina em eqüinos.

Em eqüinos anestesiados com halotano, não apresentaram arritmia cardíaca, quando empregada acepromazina em doses entre 0,033 e 0,067 mg/Kg/IV (STEFFEY *et al.*, 1985).

A ação hipotensora da acepromazina no eqüino está relacionada tanto à dose quanto à via de administração, além de variar individualmente. Nos eqüinos saudáveis, a pressão arterial permanece significativamente abaixo dos valores de controle por mais de seis horas após a injeção intramuscular (IM) de 0,025 mg/kg (PARRY *et al.*, 1982).

Assim, a acepromazina é uma droga perigosa nas circunstâncias em que uma complicação ou insuficiência circulatória aguda seja uma possibilidade (PARRY e ANDERSON, 1983; CORTOPASSI e FANTONI, 2002).

Segundo Bernis e Lazzeri (1957) após a administração da acepromazina observa-se diminuição da frequência respiratória, pulso arterial e temperatura retal, justificada pela queda do metabolismo basal. Em contrapartida, Muir *et al.* (2001) afirmam que esse fármaco promove discreta diminuição da frequência respiratória, mas potencializa a depressão causada por outros fármacos. Cortopassi e Fantoni (2002) citam que os fenotiazínicos, por diminuírem a sensibilidade dos quimiorreceptores ao dióxido de carbono, podem diminuir a frequência respiratória e o volume-minuto.

A acepromazina está associada com a ocorrência de priapismo ou prolapso peniano em eqüinos (CORTOPASSI e FANTONI, 2002). Doses entre 0,04 e 0,1 mg/Kg, via IV, induzem protusão peniana essencialmente completa dentro de 30 minutos da administração, a qual pode durar, com doses mais elevadas, até 100 minutos (TOBIN e BALLARD, 1979). Thurmon *et al.*, (1996) relata ocorrência de prolapso peniano com doses entre 0,01 mg/Kg a 0,4 mg/Kg/IV. Gross (2003) não recomenda o emprego da acepromazina em garanhões, devido aos riscos de priapismo.

Silva *et al.*, (2002) utilizou a associação xilazina/acepromazina em 78 animais onde ocorreram 17 (23,61%) casos de prolapso peniano ou de mucosa, contra apenas 2 (6,9%) do total de complicações para os animais que receberam somente xilazina. Esta observação confirma os achados de Leite Ribeiro *et al.*, (1984), os quais obtiveram a exposição

peniana em bovinos utilizando acepromazina. A acepromazina também foi utilizada por SILVA (1992), na dose de 0,1 mg/kg, via parenteral, com bons resultados, na preparação de rufiões eqüinos.

O prolapso peniano pode ser devido, em parte, ao relaxamento dos músculos retratores do pênis, que são inervados por fibras adrenégicas. O relaxamento pode ocorrer a partir dos efeitos bloqueadores α -adrenégicos da acepromazina (GROSS, 2003; CORTOPASSI e FANTONI, 2002). Existem sete casos citados na literatura de priapismo e conseqüente paralisia irreversível de pênis, após o emprego da acepromazina em eqüinos (PEARSON e WEAVER, 1978).

Segundo Spinosa *et al.* (1996), a acepromazina induz queda da temperatura corporal, conseqüência da vasodilatação cutânea e da ação do fármaco nos mecanismos termorreguladores do hipotálamo.

Durante o efeito da acepromazina em eqüinos deve-se evitar sons altos ou movimentos rápidos, pois a acuidade auditiva e visual é mantida. Mesmo em doses terapêuticas elevadas a acepromazina raramente produz decúbito. Embora os eqüinos possam parecer sonolentos, eles geralmente permanecerão em estação (BALLARD *et al.*, 1982).

A acetilpromazina é encontrada comercialmente nas concentrações de 0,2% e 1% e as doses recomendadas para bovinos e eqüinos vão de 0,05 a 0,1 mg/kg, pelas vias subcutânea (SC), IM ou IV. Geralmente é necessário repetir a dose a cada 6 a 8 horas para manter a tranquilização (MASSONE, 2008). Por causa do efeito poderoso da acepromazina, a maioria dos clínicos geralmente usa dosagens abaixo das recomendadas (GROSS, 2003).

2.2 Diazepam

Classificado como fármaco ansiolítico benzodiazepínico, o diazepam é conhecido quimicamente como 7-cloro-1,3-diidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona (Adams, 2003) e apresenta fórmula molecular $C_{16}H_{13}ClN_2O$, peso molecular de 284,76, e ponto de fusão aos 125°C (MASSONE, 2008), tendo como principal desvantagem sua insolubilidade na água (MCKELVEY e HOLLINGSHEAD, 1994, GROSS, 2003).

Os benzodiazepínicos, como a maioria dos agentes psicotrópicos, produzem efeitos indesejáveis como a ataxia, que podem ou não estar relacionados aos seus efeitos

terapêuticos (TALLMAN *et al.*, 1980). O principal local do SNC deprimido pelo diazepam é a formação reticular do tronco cerebral (GROSS, 2003).

O diazepam causa pouca alteração nos parâmetros fisiológicos e é indicado por agir também no sistema límbico, reduzindo, assim, as reações emocionais. Causa miorrelaxamento afetando principalmente os reflexos polissinápticos em nível supra-espinhal (KANTO e KLOTZ, 1982), com discreta analgesia. O diazepam é capaz de prolongamento ou potencialização da ação relaxante muscular de drogas não-despolarizantes como a *d*-tubocurarina e o pancurônio (GROSS, 2003).

Com o estudo constante desses fármacos e a descoberta da ação do ácido gama-aminobutírico (GABA) como neurotransmissor inibidor do SNC, acrescida do modelo teórico de que 30 a 40% das sinapses do SNC sejam GABAérgicas, observou-se que as benzodiazepinas possuíam ação facilitadora específica na neurotransmissão das sinapses GABAérgicas (GROSS, 2003). Os receptores GABA_A, estruturas pentâmeras que envolvem um canal de cloro, formam o principal complexo molecular que traduz a atividade inibitória do GABA. A ativação do receptor se dá após a ligação seqüencial de duas moléculas de GABA ao complexo, levando à abertura dos canais de cloro e hiperpolarização da membrana pós-sináptica (MELDRUM, 1975; CORTOPASSI e FANTONI, 2002). A interação de benzodiazepínicos com locais específicos de ligação do SNC, localizados próximos aos receptores de GABA, potencializa a ação do GABA, promovendo aumento da frequência de abertura dos canais de cloro (CORTOPASSI e FANTONI, 2002). Braestrup e Squires (1977) descobriram que o cérebro possui seu próprio receptor específico para os benzodiazepínicos, e em 1984, Gee *et al.* verificaram a presença destes receptores nos tecidos periféricos, incluindo o rim, o fígado, o coração e o pulmão.

Acredita-se que os efeitos ansiolíticos, anticonvulsivantes e o miorrelaxamento sejam mediados pelo receptor benzodiazepínico GABA_A, ao passo que os efeitos hipnóticos podem ser mediados por alterações no fluxo de íon cálcio dependente do potencial (MENDELSON, 1992).

Quando associado a tranqüilizantes o diazepam causa prostração a tal ponto vantajosa que permite, inclusive, a indução direta volátil por máscara, vantagem esta que evita a aplicação de agentes indutores, muitas vezes contra-indicados em pacientes de alto risco (GROSS, 2003). Um grande cuidado a ser tomado nessas associações é o de não se

excederem as dose específicas para evitar fenômenos paradoxais como tremores e convulsões (GROSS, 2003).

Comparado com o tiopental, para indução, o diazepam causa menos hipotensão e bradicardia. Se a frequência cardíaca e a pressão aórtica média são constantes, o diazepam melhora significativamente a função ventricular esquerda. O mecanismo desse efeito é desconhecido, mas pode ser o resultado de uma diminuição na resistência vascular coronariana com o aumento subsequente no fluxo arterial coronário (DRIPPS *et al.*, 1980).

De acordo com Muir (1977), o uso do diazepam comercialmente formulado em propileno glicol a 40% não altera a frequência ou o ritmo cardíaco nos eqüinos.

A ptose palpebral que ocorre durante a aplicação intravenosa do diazepam tem sido sugerida como um bom indicador da amnésia que ocorre posteriormente (O'NEIL *et al.*, 1970; KORTTILA e LINNOILA, 1975).

O diazepam é um agente anticonvulsivante altamente efetivo e bom para controlar a rigidez muscular e o espasmo em pacientes com tétano e paralisia cerebral. O fármaco fornece uma sedação útil se a traquéia está para ser intubada em um paciente acordado (DRIPPS *et al.*, 1980).

Efeitos comportamentais em eqüinos são descritos à medida que se aumentam as doses do diazepam. Após a injeção de 0,2 mg/kg, via IV, ocorreram olhar fixo e tremores musculares da cabeça, pescoço e tórax, além de ataxia, que se manifestou por movimentação de um lado ao outro, inclinação contra a cerca ou cruzamento dos membros pélvicos (MUIR *et al.*, 1982).

O diazepam não é hepatotóxico nem nefrotóxico (THURMON *et al.*, 1996) e sua meia-vida varia de 6,9 a 21,6 horas (MUIR *et al.*, 1982). O nordiazepam, principal metabólito do diazepam, aparece rapidamente no plasma do cão e pode exceder a concentração da droga original. Outros metabólitos plasmáticos do diazepam encontrados no cão são o oxazepam e o 3-hidroxi-diazepam (GROSS, 2003).

O N-desmetildiazepam (nordiazepam) conjuga-se com o ácido glicurônico no eqüino, e esse conjugado é o principal metabólito urinário do diazepam (MUIR *et al.*, 1982). Gross (2003) afirma que, aparentemente, a biotransformação do diazepam e a formação do conjugado glicuronídeo do nordiazepam são tão rápidas, que nem o metabólito (nordiazepam) nem seu conjugado podem ser detectados no plasma. Além disso, outros metabólitos (oxazepam e N-metiloxazepam) são detectáveis na urina do eqüino.

A via preferencial de aplicação do diazepam é a intravenosa, que deve ser feita lentamente para evitar depressão respiratória e hipotensão (KANTO e KLOTZ, 1982). A dose recomendada para equinos é de 0,02 a 0,1 mg/kg (MASSONE, 2008).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

Foram utilizados cinco asininos adultos, sem raça definida, machos, pesando 99 ± 17 kg, clinicamente sadios, pertencentes ao Serviço de Recolhimento de Animais da Prefeitura de Patos-PB.

Os animais foram mantidos nos currais do Hospital Veterinário (HV) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), durante o período experimental, onde receberam feno de capim Tifton e água à vontade. Foi respeitado um período de duas semanas para adaptação dos animais às instalações do HV-UFCG, antes que o experimento tivesse início.

Cada animal participou de ambos os grupos experimentais, previamente designados de Grupo Acepromazina (GAC) e Grupo Acepromazina-Diazepam (GACD), respeitando-se o intervalo de duas semanas entre os tratamentos.

3.2 Grupos experimentais

Após jejum alimentar de 12 horas, cada animal foi pesado e levado à sala de experimentação. Os asininos do GAC foram medicados com acepromazina¹, na dose de 0,1 mg/kg, pela via intravenosa. Para o GACD instituiu-se acepromazina, na dose de 0,1 mg/kg, associada ao diazepam², na dose de 0,1 mg/kg, ambos na mesma seringa e administrados pela via IV.

Após a administração dos fármacos, os animais foram deixados à vontade dentro da sala de experimentação, até o final do período experimental, após o qual foram levados de volta ao respectivo curral.

¹ Acepran 1% – Univet S. A. – Indústria Veterinária – São Paulo - SP

² Compaz 0,5% – Cristália Produtos Quím. e Farm. Ltda. – Itapira - SP

3.3 Parâmetros avaliados

3.3.1 Frequência cardíaca e eletrocardiografia

A frequência cardíaca (FC) e os parâmetros eletrocardiógrafos (duração e amplitude da onda P, intervalo P-R, duração QRS, amplitude da onda R, intervalo Q-T e amplitude da onda T) foram avaliados empregando-se eletrocardiógrafo computadorizado³ (Figura 1), com os eletrodos adesivos⁴ colocados na região cervical e nas áreas dorsal e ventral da região torácica esquerda (Figura 2). A derivação-padrão para as mensurações foi a DII, a sensibilidade do eletrocardiógrafo foi ajustada em normal (N) e a velocidade do mesmo foi 25 mm/segundo.



Figura 1- Eletrocardiógrafo computadorizado

³ Eletrocardiógrafo TEB ECGPC – Tecnologia Eletrônica Brasileira Ltda.

⁴ Eletrodo adesivo para eletrocardiografia modelo 2223 – 3M Brasil Ltda.



Figura 2- Eletrodos adesivos colocados na região cervical e nas áreas dorsal e ventral da região torácica esquerda do asinino.

3.3.2 Frequência respiratória

A frequência respiratória foi mensurada por inspeção direta, contando-se os movimentos toraco-abdominais durante um minuto.

3.3.3 Temperatura corpórea

Para mensuração da temperatura corpórea, o termômetro clínico digital⁵ (Figura 3) foi introduzido no ânus do animal, a cerca de seis centímetros de profundidade, e mantido em contato direto com a mucosa retal.

⁵ Termômetro clínico digital – Becton, Dickinson Ind. Cir. Ltda.

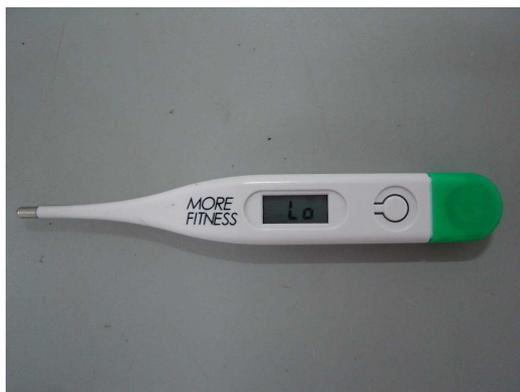


Figura 3- Termômetro clínico digital.

Todos os parâmetros foram mensurados imediatamente antes da administração do(s) fármaco(s) (T0) e aos 15 (T15), 30 (T30), 45 (T45), 60 (T60), 75 (T75), 90 (T90), 105 (T105) e 120 (T120) minutos após.

3.4 Avaliação Não-paramétrica

O tempo decorrido entre o final da administração dos fármacos e o início da tranquilização (período de latência) foi mensurado e quaisquer eventos ocorridos durante este período foram anotados. Considerou-se como início da tranquilização o momento em que o animal começou a apresentar ptose palpebral. Também anotou-se o momento de início e a duração do prolapso peniano.

A tranquilização foi avaliada mensurando-se a distância entre o focinho do animal e o solo, empregando-se uma régua (Figura 4) apropriada a este fim. Esta mensuração foi realizada nos mesmos momentos que a avaliação paramétrica.

Foram atribuídos valores numéricos correspondentes ao grau de ataxia apresentado pelo animal, conforme a seguinte escala: 0 – ataxia ausente; 1 – ataxia moderada, consegue deambular; 2 – ataxia grave, com risco de decúbito.

Foi mensurado o tempo decorrido entre o final da administração dos fármacos e o momento em que o animal não mais demonstrasse sinais de tranquilização (período hábil de tranquilização).



Figura 4- Régua para medição da distância do focinho ao solo.

3.5 Análise estatística

Foi realizada em microcomputador, empregando o programa Graphpad Instat. Os dados paramétricos foram analisados com o emprego da análise de variância para amostras repetidas e a comparação entre os momentos e entre os grupos foi realizada pelo teste de Student-Newman-Keuls. Os dados referentes ao período de latência, ao início do prolapso peniano e ao grau de ataxia foram avaliados empregando o teste *t* de Student. Todos os testes foram aplicados ao nível de 5% de significância.

Os dados estão apresentados, nas tabelas e no texto, na forma de média \pm desvio padrão.

4. RESULTADOS

4.1 Período de latência

Os animais do grupo AC apresentaram sinais de tranquilização (abaixamento de cabeça, ptose palpebral, indiferença ao ambiente) aos $10,4 \pm 0,9$ minutos após a administração da acepromazina, enquanto os animais do grupo ACD apresentaram tais sinais significativamente mais cedo, aos $4,8 \pm 1,1$ minutos (Tabela 1). Dois animais do grupo ACD apresentaram tremores musculares nos membros e pescoço, sugerindo relaxamento muscular, os quais iniciaram-se cerca de 40 segundos após a administração dos fármacos e duraram em média 10 minutos. Nenhum animal do grupo AC apresentou tais sinais.

Tabela 1 -Valores individuais, médias e desvios-padrão do período de latência (em minutos), em asininos tranquilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Animal	Grupo	
	AC	ACD
1	10	5
2	10	5
3	12	3
4	10	5
5	10	6
Média	10,4	4,8*
Desvio-padrão	0,9	1,1

* = significativamente diferente do Grupo AC

4.2 Início e duração do prolapso peniano

Houve diferença estatística significativa entre os grupos com relação ao tempo do início do prolapso peniano, o qual no grupo AC foi de $4,2 \pm 1,3$ minutos e no grupo ACD de $2,7 \pm 0,4$ minutos (Tabela 2). Todos os animais ainda apresentavam prolapso peniano ao final do período experimental.

Tabela 2 - Valores individuais, médias e desvios-padrão do início do prolapso peniano (em minutos), em asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Animal	Grupo	
	AC	ACD
1	5	3
2	4	3
3	6	2,5
4	3	3
5	3	2
Média	4,2	2,7*
Desvio Padrão	1,3	0,4

* = significativamente diferente do Grupo AC

4.3 Freqüência Cardíaca

Houve variação estatisticamente significativa apenas nos momentos T15 e T30 do grupo AC (Tabela 3 e Figura 5).

Tabela 3 - Valores médios e desvios-padrão da freqüência cardíaca (em batimentos/minuto), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Grupo	Momento								
	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90	T105	T120
AC	30,0±2,6	39,0±7,8*	39,0±9,2*	35,0±7,2	34,0±7,2	33,0±4,2	32,0±4,6	32,0±4,1	30,0±4,9
ACD	31,0±5,0	41,0±11,2	39,0±5,1	36,0±4,0	32,0±4,6	34,0±8,7	35,0±7,8	31,0±5,0	31,0±4,3

* = significativamente diferente do valor basal (T0)

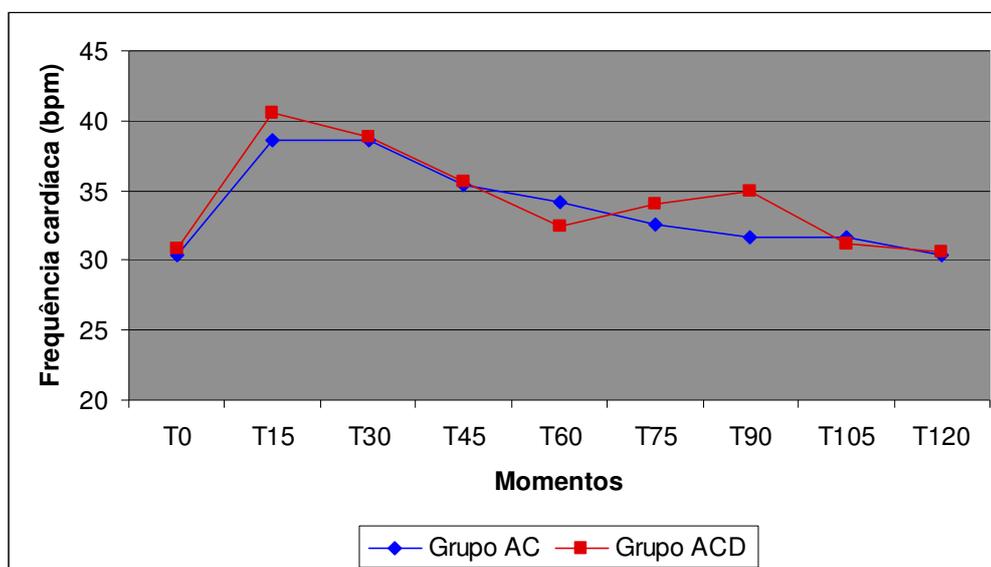


Figura 5 - Variação dos valores médios da freqüência cardíaca (batimentos/minuto), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

4.4 Eletrocardiografia

Não foi detectada variação estatisticamente significativa durante o período experimental, entre os momentos e entre os grupos, dos seguintes parâmetros: duração da onda P (Tabela 4 e Figura 6), amplitude da onda P (Tabela 5 e Figura 7), intervalo P-R (Tabela 6 e Figura 8), duração do complexo QRS (Tabela 7 e Figura 9), amplitude da onda R (Tabela 8 e Figura 10), intervalo Q-T (Tabela 9 e Figura 11) e amplitude da onda T (Tabela 10 e Figura 12).

Tabela 4 - Valores médios e desvios-padrão da duração da onda P (em ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Grupo	Momento								
	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90	T105	T120
AC	110,6±12,3	103,4±14,0	100,6±13,8	102,0±8,4	96,6±13,1	99,2±19,1	98,0±9,9	100,6±11,9	96,8±11,0
ACD	104,6±12,1	96,6±18,1	98,0±12,4	102,0±4,9	104,8±11,6	104,2±9,4	105,4±12,7	106,2±12,8	105,2±16,7

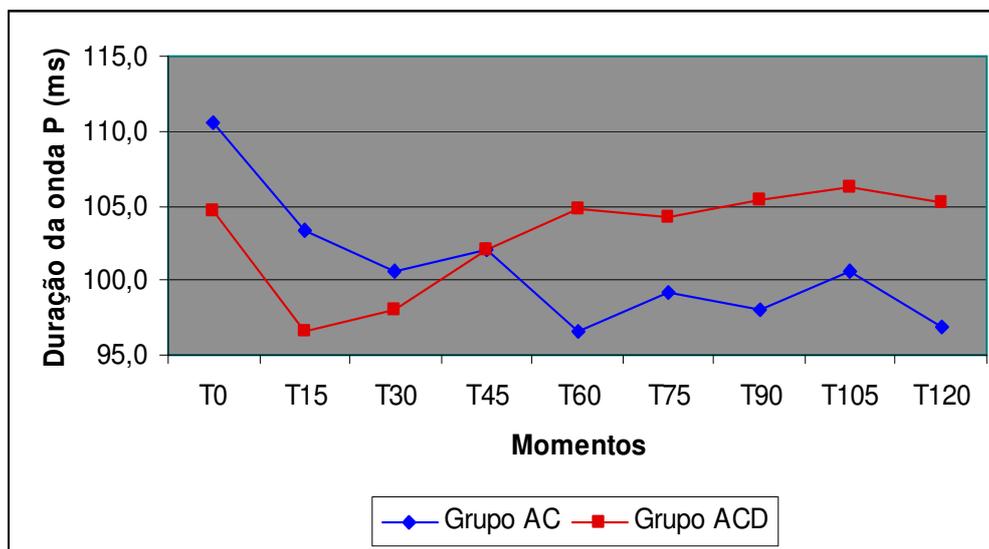


Figura 6 - Variação dos valores médios da duração da onda P (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Tabela 5 - Valores médios e desvios-padrão da amplitude da onda P (mV), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Grupo	Momento								
	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90	T105	T120
AC	-0,38±0,14	-0,34±0,12	-0,34±0,13	-0,35±0,12	-0,35±0,13	-0,33±0,11	-0,36±0,16	-0,35±0,15	-0,36±0,16
ACD	-0,39±0,12	-0,36±0,06	-0,36±0,07	-0,36±0,10	-0,36±0,08	-0,35±0,08	-0,37±0,08	-0,38±0,10	-0,37±0,10

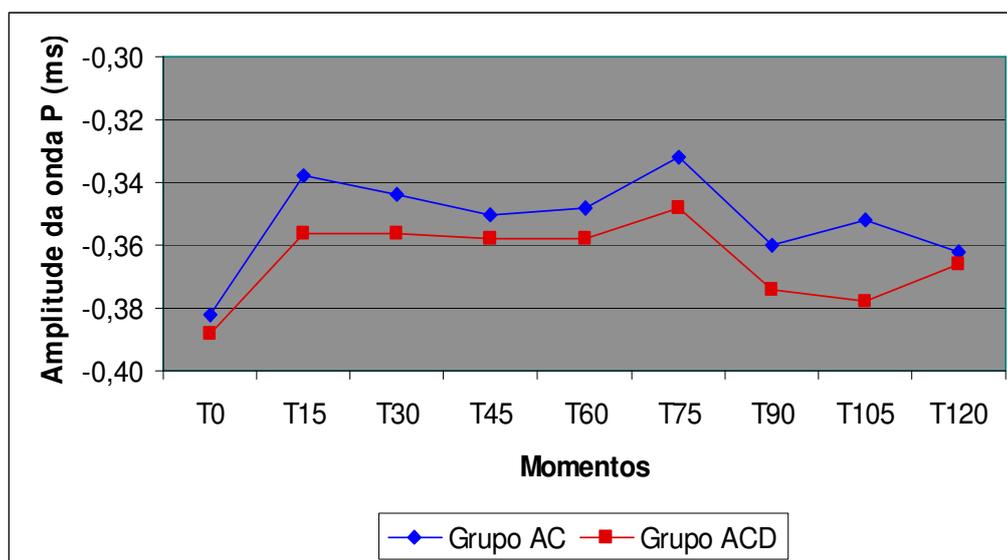


Figura 7 - Variação dos valores médios da amplitude da onda P (mV), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Tabela 6 - Valores médios e desvios-padrão do intervalo PR (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Grupo	Momento								
	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90	T105	T120
AC	228,6±20,5	231,2±34,7	237,2±34,6	237,0±33,6	238,6±29,3	239,4±35,9	233,4±32,1	242,0±31,0	237,6±40,5
ACD	230,0±15,5	218,6±54,0	221,2±35,7	232,6±30,5	239,8±34,8	232,6±27,5	219,2±23,8	224,6±10,2	215,8±37,5

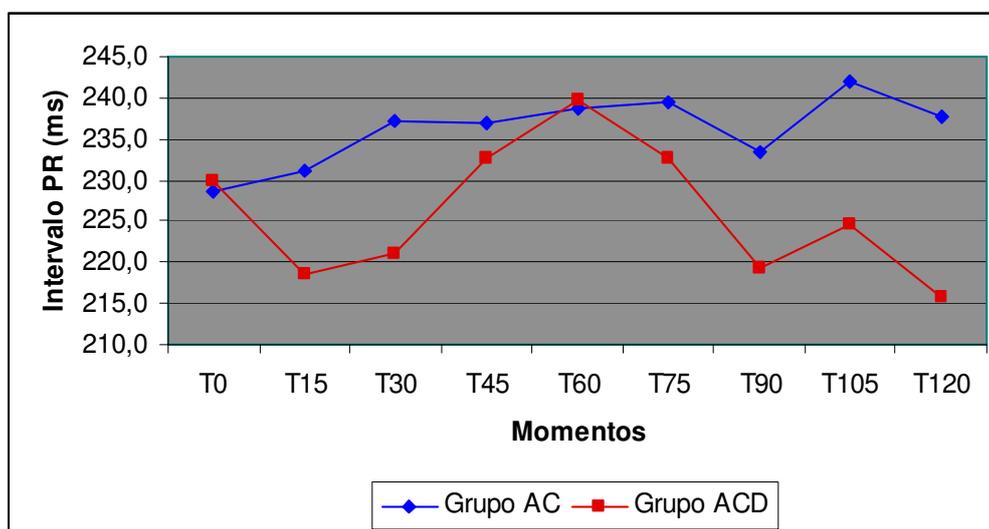


Figura 8 - Variação dos valores médios do intervalo PR (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Tabela 7 - Valores médios e desvios-padrão da duração do complexo QRS (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Grupo	Momento								
	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90	T105	T120
AC	116,0±10,4	118,6±7,7	122,8±17,9	111,8±11,7	114,2±17,9	118,0±7,7	125,4±5,1	114,0±7,7	114,6±9,2
ACD	133,4±15,2	125,0±4,5	127,4±13,5	126,8±12,3	126,0±11,8	127,4±7,6	129,2±8,9	127,6±1,3	125,4±12,1

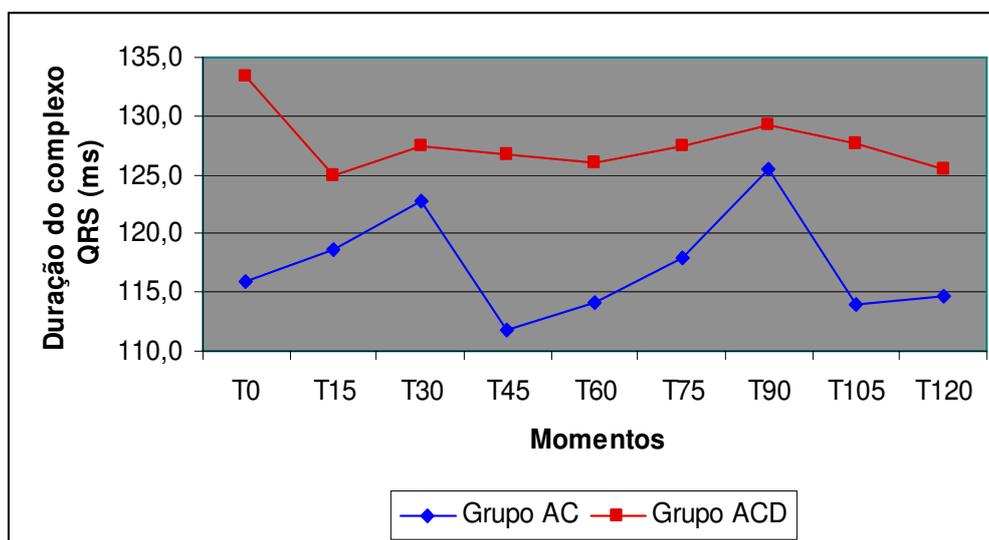


Figura 9 - Variação dos valores médios da duração do complexo QRS (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Tabela 8 - Valores médios e desvios-padrão da amplitude da onda R (mV), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Grupo	Momento								
	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90	T105	T120
AC	1,49±0,43	1,68±0,62	1,50±0,44	1,48±0,46	1,48±0,45	1,46±0,42	1,49±0,42	1,59±0,52	1,49±0,47
ACD	1,44±0,36	1,45±0,27	1,53±0,27	1,43±0,20	1,51±0,26	1,39±0,26	1,55±0,26	1,41±0,26	1,47±0,32

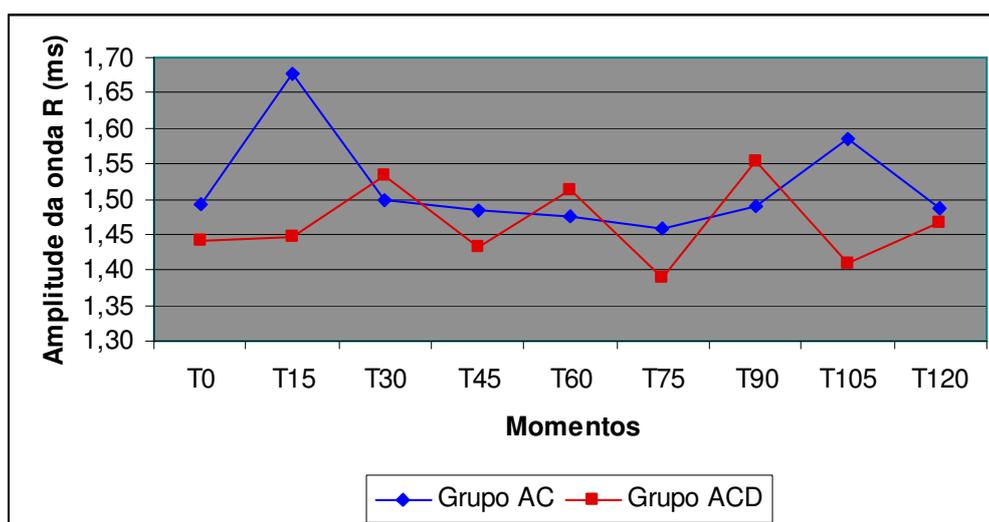


Figura 10 - Variação dos valores médios da amplitude da onda R (mV), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Tabela 9 - Valores médios e desvios-padrão do intervalo QT (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Grupo	Momento								
	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90	T105	T120
AC	528,6±39,1	544,8±39,0	555,4±27,8	566,0±15,8	558,0±16,6	562,4±9,3	575,4±21,0	564,8±19,6	563,0±21,9
ACD	587,2±41,0	547,8±72,0	573,2±56,4	586,6±37,0	597,4±41,0	586,6±51,5	602,0±54,9	592,0±44,2	599,2±55,3

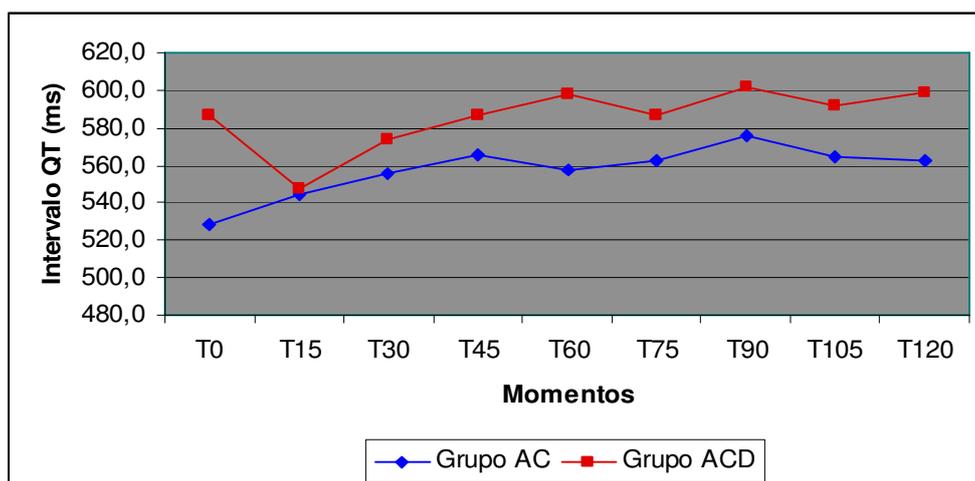


Figura 11 - Variação dos valores médios do intervalo QT (ms), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Tabela 10- Valores médios e desvios-padrão da amplitude da onda T (mV), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Grupo	Momento								
	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90	T105	T120
AC	0,39±0,55	0,17±0,54	0,13±0,61	0,13±0,55	0,16±0,58	0,22±0,54	0,22±0,54	0,14±0,59	0,12±0,55
ACD	0,20±0,86	-0,26±0,37	-0,11±0,54	0,00±0,53	0,08±0,65	0,19±0,83	0,27±0,67	0,27±0,67	0,25±0,63

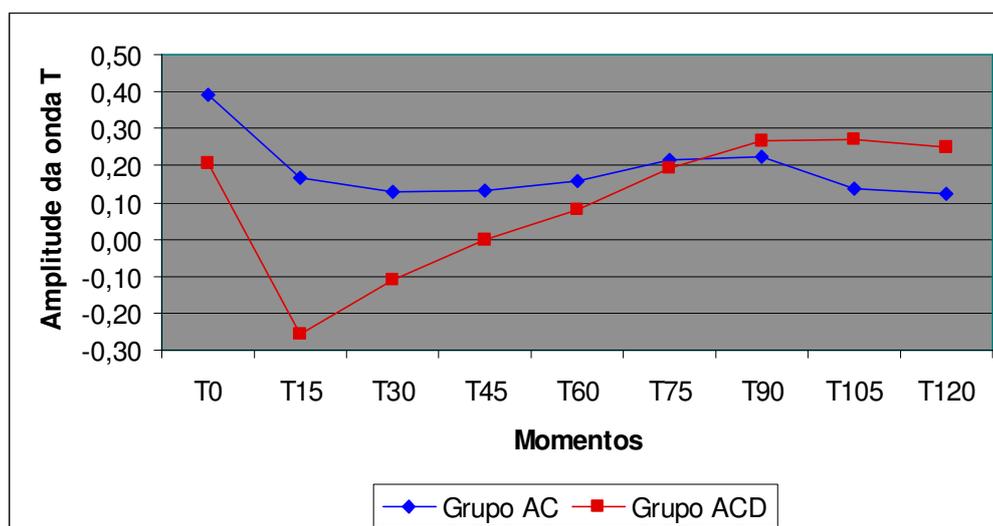


Figura 12 - Variação dos valores médios da amplitude da onda T (mV), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

4.5 Frequência Respiratória

Houve redução estatisticamente significativa no grupo AC a partir do momento T60 e no grupo ACD a partir do momento T30 (Tabela 11 e Figura 13). Diferenças intergrupos não foram detectadas.

Tabela 11 - Valores médios e desvios-padrão da frequência respiratória (em movimentos/minuto), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Grupo	Momento								
	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90	T105	T120
AC	18,0±7,7	14,0±3,5	15,0±3,3	14,0±3,7	12,0±2,6*	12,0±2,6*	12,0±2,2*	13,0±2,3*	12,0±0,9*
ACD	16,0±1,7	14,0±3,3	12,0±1,7*	12,0±1,7*	12,0±1,4*	12,0±2,2*	11,0±1,1*	11,0±1,1*	11,0±1,1*

* = significativamente diferente do valor basal (T0)

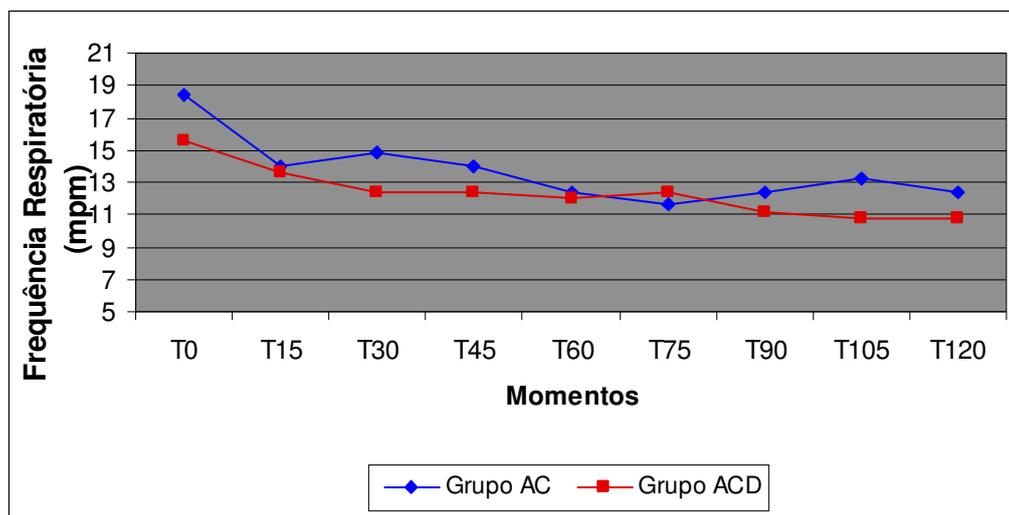


Figura 13 - Variação dos valores médios da frequência respiratória (em movimentos/minuto), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

4.6 Temperatura Corpórea

Não foi observada variação estatisticamente significativa durante o período experimental nos grupos estudados (Tabela 12 e Figura 14).

Tabela 12 - Valores médios e desvios-padrão da temperatura corpórea (°C), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Grupo	Momento								
	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90	T105	T120
AC	36,1±0,7	36,4±0,9	36,5±0,5	36,4±0,6	36,4±0,6	36,3±0,6	36,3±0,8	36,3±0,8	36,3±0,9
ACD	36,1±1,0	36,2±0,9	36,2±0,8	36,1±0,8	36,1±0,8	36,1±0,8	36,2±0,8	36,1±0,8	36,0±0,8

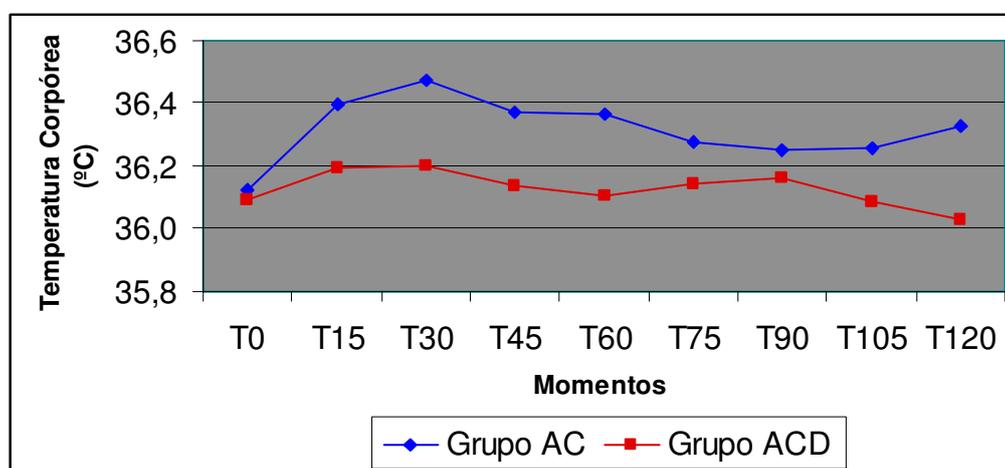


Figura 14 - Variação dos valores médios da temperatura corpórea (°C), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

4.7 Altura Focinho-Solo

Diminuiu significativamente a partir do T15, em ambos os grupos, permanecendo baixa por todo o período experimental (Tabela 13 e Figura 15). Não houve diferença entre grupos.

Tabela 13 - Valores médios e desvios-padrão da altura focinho-solo(cm), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

Grupo	Momento								
	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90	T105	T120
AC	63,0±3,9	47,0±15,3*	43,6±15,5*	41,4±15,2*	47,2±13,5*	49,2±18,2*	44,6±16,2*	49,2±10,5*	45,6±18,7*
ACD	62,8±7,0	33,4±8,1*	32,6±10,7*	37,6±6,9*	40,2±9,8*	46,0±11,1*	44,4±10,8*	43,8±14,6*	51,8±7,4*

* = significativamente diferente do valor basal (T0)

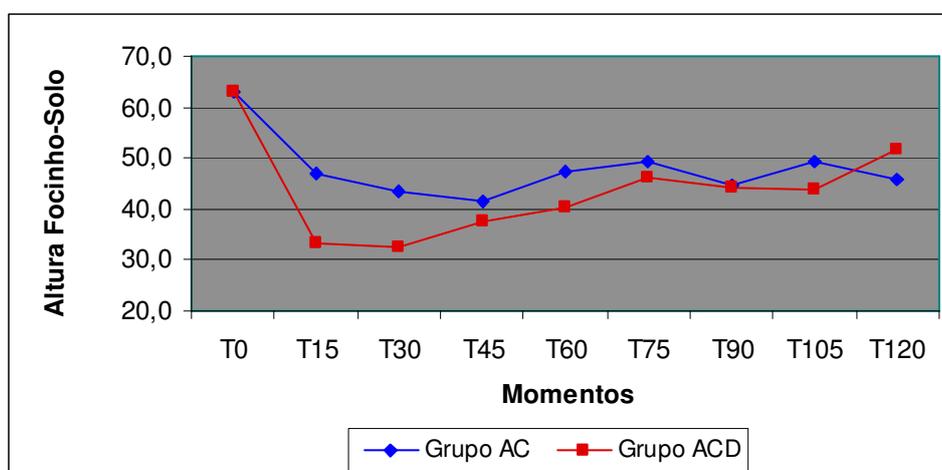


Figura 15 - Variação dos valores médios da altura focinho-solo (cm), em diferentes momentos, de asininos tranqüilizados com acepromazina (Grupo AC) e acepromazina associada ao diazepam (Grupo ACD).

4.8 Grau de Ataxia

Nenhum dos animais do Grupo AC apresentou ataxia. Já no Grupo ACD, o grau médio de ataxia nos primeiros 15 minutos após a administração dos fármacos foi $1,6 \pm 0,5$, significativamente maior que no Grupo AC. Do T30 em diante este grau de ataxia foi classificado como $0,6 \pm 0,5$, não mais diferindo do Grupo AC.

4.9 Período Hábil de Tranqüilização

Em ambos os grupos os animais ainda apresentavam sinais de tranqüilização ao final do período experimental.

5. DISCUSSÃO

A dose utilizada de acepromazina não foi suficiente para causar tranquilização intensa, de modo que os animais ficaram menos estressados, porém não menos ativos. Possivelmente, isso deveu-se a maior resistência do asinino em relação ao equino aos efeitos do fármaco, uma vez que a dose empregada foi aquela usada rotineiramente em equinos. No grupo ACD o diazepam foi o responsável por antecipar a tranquilização. Farias *et al.* (1997) usaram a associação acepromazina/diazepam (0,1 mg/kg e 1 mg/kg respectivamente) em cães e puderam observar uma prostração adequada com excelente miorelaxamento. Segundo Gross (2003) o diazepam, quando associado a tranquilizantes causa prostração a tal ponto vantajosa que permite, inclusive, a indução direta volátil por máscara, vantagem esta que evita a aplicação de agentes indutores, muitas vezes contraindicados em pacientes de alto risco. Dripps *et al.*, (1980) também constatou que o diazepam fornece uma sedação muito útil, facilitando a intubação traqueal em pacientes acordados.

O diazepam também interferiu com o tempo de início da ptose palpebral, que foi menor no Grupo ACD, fato já descrito por O'Neil *et al.* (1970) e por Korttila e Linnoila (1975). Este fato comprova a potencialização da tranquilização produzida pelo diazepam, quando associado a um fenotiazínico, conforme relatado por Gross (2003). Esta potencialização é extremamente vantajosa, em se tratando de asininos, já que os animais tornam-se mais indiferentes ao meio ambiente que os cerca e, portanto, mais cooperativos quando da contenção.

Gross (2003) chamou a atenção para a ocorrência de fenômenos paradoxais como tremores musculares quando administradas doses acima de 0,2 mg/Kg de diazepam, fato não observado neste trabalho, onde foi utilizada dose menor de tal fármaco. No entanto, os tremores musculares localizados observados em dois animais do grupo ACD, sugestivos de miorelaxamento, decorreram do efeito abrupto causado pelo diazepam sobre a musculatura esquelética. Este miorelaxamento, apesar de interessante do ponto de vista cirúrgico, é inconveniente quando se trabalha com o animal em posição quadrupedal, pois aumenta a ataxia e o risco de decúbito. De fato a maior ataxia apresentada pelos animais do grupo ACD, nos primeiros 15 minutos após a administração dos fármacos, comprova o efeito do diazepam sobre a musculatura dos membros e pescoço. Provavelmente, a

redistribuição do diazepam fez com que os níveis plasmáticos do mesmo diminuíssem, o que reduziu o relaxamento muscular e a ataxia, a partir do momento T30. Tallman *et al.* (1980) também descreveram efeitos como ataxia após o uso do diazepam.

O aumento transitório da frequência cardíaca nos animais do grupo AC possivelmente decorreu do efeito da acepromazina que, ao reduzir a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial, desencadeia este aumento compensatório nos batimentos cardíacos que resulta no aumento inicial do débito cardíaco, conforme relataram Muir e Mason (1993). A ausência de efeito do diazepam sobre este parâmetro está de acordo com o citado por Kanto e Klotz (1982).

A ausência de alterações nos parâmetros eletrocardiográficos neste experimento confirmam a inocuidade da acepromazina e do diazepam sobre a eletrofisiologia cardíaca, referida por Kanto e Klotz (1982), Steffey *et al.* (1985) e Geiser (1990).

De acordo com Feitosa (2004) a onda P é o registro da atividade atrial. Em eqüinos, esta onda normalmente é bifásica, ou seja, registram-se duas ondas sucessivas. Em três dos animais estudados neste experimento a onda P apresentou-se bífida em todos os momentos de avaliação e nos animais restantes este achado foi esporádico. Isto nos leva a crer que em asininos, da mesma forma que nos eqüinos, o formato da onda P é variável, sendo a forma bífida a mais comum. Dorke *et al.*, (2000) considera normal em cavalos um tempo máximo de 0,16 segundos para a duração da onda P. Os valores mensurados neste experimento foram de 0,096 a 0,11 segundos, o que sugere que os valores desta variável em asininos é semelhante àqueles relatados para eqüinos, além de confirmar a ausência de alterações causadas pelos fármacos utilizados sobre este parâmetro.

A amplitude da onda P é a intensidade elétrica necessária para que ocorra a despolarização dos átrios e em eqüinos varia de 0,14 a 0,17 mV, de acordo com Fernandes *et al.* (2004). Os valores obtidos neste experimento foram todos negativos, variando entre - 0,33 e - 0,39 mV, sem significância estatística entre grupos nem entre momentos. O fato de a onda ter sido negativa, pode dever-se ao arranjo utilizado para a fixação dos eletrodos, que foi pescoço-cernelha neste experimento e tradicional (quatro membros) no experimento de Fernandes *et al.* (2004). A amplitude de fato foi diferente entre os dois experimentos, o que pode ser explicado por diferenças inter-espécies.

O intervalo P-R corresponde ao tempo em que o impulso elétrico está despolarizando o nodo átrio-ventricular (SEVERIN, 1992). Em cavalos, considera-se

normal até 0,38 segundos (DORKE *et al.*, 2000), de modo que os valores encontrados neste estudo, de 0,215 a 0,242 segundos, aparentemente são normais para asininos. Também não foi observada nenhuma alteração neste parâmetro causada pela acepromazina e diazepam.

O complexo QRS compreende o período de despolarização ativa da musculatura ventricular (FEITOSA, 2004) e considera-se como valor máximo em cavalos 0,140 segundos (DORKE *et al.*, 2000). Portanto, os valores obtidos neste experimento, entre 0,111 e 0,133 segundos, provavelmente são normais para a espécie estudada, além de confirmar mais uma vez que os fármacos estudados não alteram a eletrofisiologia cardíaca.

A amplitude da onda R é a intensidade da despolarização da musculatura ventricular (FEITOSA, 2004). Fernandes *et al.* (2004) obtiveram resultados entre 0,40 e 0,74. Neste trabalho foram observados valores entre 1,39 a 1,68 segundos. Provavelmente a diferença entre os resultados dos dois trabalhos tenha sido devido a diferença interespecies, além de, no experimento de Fernandes *et al.* (2004) terem sido empregados potros e éguas prenhes (a gestação interfere sobre o posicionamento cardíaco) enquanto neste trabalho foram utilizados asininos machos adultos. Apesar desta diferença não foi notada nenhuma alteração clínica nos animais nem tampouco interferência dos fármacos utilizados.

O intervalo Q-T representa a sístole elétrica ventricular, ou seja, a despolarização e a repolarização dos ventrículos, e varia de modo inverso à frequência cardíaca (SEVERIN, 1992). Dorke *et al.*, (2000) julga como normal, em cavalos, um valor máximo de 0,575 segundos, valor semelhante aos obtidos nos animais deste experimento, os quais variaram entre 0,528 e 0,602 segundos.

A onda T, nos eqüinos, normalmente é bipolar ou bifásica, ou seja, apresenta uma parte negativa e outra positiva (FEITOSA, 2004). Quanto à amplitude da onda T, foi notada uma variação considerável entre os animais, e mesmo entre momentos de avaliação em um mesmo animal, de modo que esta apresentava-se positiva ou negativa, mesmo no momento inicial de avaliação, quando nenhum fármaco havia sido administrado. Aparentemente a variação detectada em asininos assemelha-se à ocorrida em eqüinos, referida por Feitosa (2004). Os protocolos utilizados não alteraram tais parâmetros.

Os animais deste estudo apresentaram a frequência respiratória dentro dos valores normais descritos por Massone (2008) que variam de 10 a 20 mpm, apesar de a mesma ter

diminuído com o passar do tempo. Esta redução possivelmente deveu-se à tranquilização causada pelos fármacos administrados e começou mais precocemente no grupo ACD justamente porque neste grupo os animais apresentaram-se tranquilizados mais cedo que os do grupo AC. A redução do metabolismo basal (BERNIS e LAZZERI, 1957) e da sensibilidade dos quimiorreceptores ao dióxido de carbono (CORTOPASSI e FANTONI, 2002), causadas pela acepromazina, também podem ter contribuído para este efeito, também relatado por Muir *et al.* (2001).

Todos os animais analisados apresentaram, já no momento basal (T0) a temperatura corpórea abaixo do padrão normal descrito por MASSONE (2008), que seria de 37,5 a 38,5°C. Possivelmente, isto deveu-se ao comprimento do termômetro utilizado que, por ser curto, talvez não tenha alcançado a distância ideal, medindo a temperatura da porção mais caudal do reto, a qual sofre influência da temperatura ambiente, a cada abertura do esfíncter anal, no momento da introdução e remoção do termômetro. De qualquer forma, não foi detectada nenhuma influência dos fármacos administrados sobre este parâmetro, diferentemente do citado por Bernis e Lazzeri (1957) e Spinosa *et al.* (1996), quanto ao efeito da acepromazina na redução da temperatura corporal. Esta manutenção da temperatura corpórea pode ter sido influenciada pela massa muscular do asinino e pela alta temperatura ambiente durante o experimento (em torno de 32°C), além do fato de que os animais não ficaram completamente imóveis durante o período experimental.

A altura focinho-solo é bem aceita como método de avaliação da tranquilização em eqüídeos. No presente experimento não foi notada potencialização significativa do diazepam sobre este parâmetro, embora os animais do grupo ACD tenham tendido a apresentarem menores distâncias focinho-solo que os do grupo AC, nos primeiros 60 minutos de avaliação. Possivelmente elevando-se o número de animais estudados possa-se reduzir a grande variação individual verificada e comprovar-se estatisticamente o efeito potencializador do diazepam sobre este parâmetro, o qual foi clinicamente perceptível.

A duração da tranquilização em ambos os grupos foi maior que o período de avaliação, o qual durou duas horas. Este fato está de acordo com Massone (2008), que cita o efeito da acepromazina como sendo de seis a oito horas. Possivelmente, nos animais que receberam diazepam associado à acepromazina a tranquilização foi ainda mais duradoura, devido ao sinergismo decorrente da associação.

6. CONCLUSÃO

A dose de acepromazina empregada neste experimento não promove a tranquilização adequada para a manipulação dos animais, quando administrada isoladamente; a associação do diazepam diminui o período de latência da tranquilização da acepromazina e aumenta a ataxia apresentada; a acepromazina não altera os parâmetros fisiológicos estudados, seja isoladamente ou em associação ao diazepam.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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**, n.5, p.21-31,1982.

BERNARDSKI, R.M. Anesthesia and immobilization of specific species; dogs and cats. In: THURMON,J.C.; TRANQUILLI,W.J.; BENSON,G.J. **Veterinary anesthesia**, 3. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 591-618, 1996.

BERNIS, W. O.; LAZZERI, L. Anestesia geral do cão pelo pentobarbital sódico; observações sobre a dose e o comportamento do pulso arterial, da temperatura e dos movimentos respiratórios. **Arq. Esc. Sup. Vet.**, v.10, n.2, p.91-110, 1957.

BOOTH, N.H., MCDONALD, L.E. Analgésicos não narcóticos. In: _____. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. Cap.16. p. 262-288.

BRAESTRUP, C.; SQUIRES, R. F. Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high affinity [3H]diazepam binding. **Proc Nat Acad Sci USA**, v.74, n.21, p.1839-1847, 1977.

COURVOISIER, S.; FOURNEL, J.; DUCROT, R.; KOLSKY, M.; KOETSCHET, P. Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3-propyl)-10phénothiazine (4560-RP); étude expérimentale d' un nouveaux corps utilisé dans l' anesthésie potentialisée et dans l'hibernation artificielle. **Arch. Int. Pharmacodyn**, v.5, n.92, p.305-361, 1953.

CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. Medicação Pré-anestésica. In: _____. **Anestesia em cães e gatos**, São Paulo: Roca. 2002. Cap. 13, p.152-157.

- DORKE, P.; BONAGURA, J.D.; KELLY, D.F. Atlas ilustrado de cardiologia veterinária, Manole, 1.ed brasileira, p.37-42, 2000.
- DRIPPS, R. D.; ECKENHOFF, J. E. ; VANDAM, L.D. Anestesia Intravenosa. In:_____. **Anestesiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Ed. Interamericana,P. 122-124, 1980.
- FANTONI, D. T.; FUTEMA, F.; CORTOPASSI, S. R. G.; SILVA, L. C. L. C. , VERENGUER, M.; MIRANDOLA, R.; FERREIRA, M. A. Avaliação Comparativa entre acepromazina, detomidina e ronifidina em eqüinos. **Ciência Rural**. Vol.29, n 1, Santa Maria. Jan/Mar 1999.
- FARIAS, A.; SUSKO, I.; RAMOS, C.G.; VIDAL, M.C. RODASKI, S. Avaliação dos efeitos da associação de acepromazina com o diazepam em cães submetidos à anestesia intratecal. **Anais do III encontro de anestesiologia veterinária**, p. 55, 1997.
- FAWER, T.B.; HASKINS, S.C.; PATZ, J.D. Cardiopulmonary effects of acepromazine and of the subsequent administration of ketamine in the dog. **Am. J. Vet. Res**, v.47, n.5, p.631-635, 1986.
- FEITOSA, F.L.F. Semiologia do Sistema Circulatório de Eqüinos e Ruminantes. In:_____. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. São Paulo: Roca, 2004. p. 269-277.
- FERNANDES, W.R.; LARSSON, M.H.M.A.; ALVES A.L.G.; FANTONI, D.T.; BELLI. C.B. Características eletrocardiográficas em eqüinos clinicamente normais da raça Puro Sangue Inglês. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.56, n.2, p.143-149, 2004.
- FIALHO, S.A.G. Medicação pré-anestésica. In: _____. **Anestesiologia veterinária**. São Paulo: Nobel, 1985. p. 40-52.
- GARLAND, J. E., and WHITE, K. B. Unusual reactions to acetylpromazine. **Vet Rec.**, v.83, p. 641-672, 1968.

GEE, K. W., YAMAMURA, S. H.; ROESKE, W. R.; YAMAMURA, H.I. Benzodiazepine receptor heterogeneity: possible molecular basis and functional significance. **Fed Proc.**, v. 43, p. 2767-2772, 1984.

GEISER, A.D. Chemical restraint and analgesia in the horse. **Veterinary Clinics of North America Equine Practice**, v.6, n.3, p. 495-512, 1990.

GROSS, M.E. Tranquilizantes, agonistas α_2 -adrenérgicos e agentes relacionados. In: ADAMS, H. R. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. cap. 14, p.249-274, 2003.

INGWERSEN, W.; ALLEN, D. G.; DYSON, D. H. *et al.* Cardiopulmonary effects of ketamine hydrochloride/ acepromazine combination in healthy cats. **Can. J. Vet. Res.**, v.52, n.1, p.1-4, 1988.

KANTO J, KLOTZ U. Intravenous benzodiazepines as anaesthetic agents: Pharmacokinetics and clinical consequences. **Acta Anaesthesiol Scand**, n.26. p.554-569, 1982.

KORTTILA, K.; LINNOILA, M. Skills Related to Driving after Intravenous Sedation: Dose-response Relationship with Diazepam. **Br J Anaesth**, n.47. p.457-463, 1975.

LEITE RIBEIRO, A.C.C., ALVES, G.E.S., ABREU, J.J., *et al.* Uso da acepromazina 1% como meio auxiliar na exposição do pênis bovino. **Rev Bras Reprod Anim**, Belo Horizonte, v.8, n.1, p.9-11, 1984.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária : farmacologia e técnicas : texto e Atlas colorido/Flavio Massone**.- 5.ed. (ampl. E atualizada). –Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, p. 17-32; p. 391-393. 2008.

MAYLIN, G. A. **Equine Pharmacology**. Golden, CO: American Association of Equine Practitioners. 1978. 193p.

MCKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K. W. **Small animal anesthesia & analgesia.**

2.ed. Missouri: Mosby Inc. 1994. 236p.

MELDRUM B.S. Epilepsy and gamma-aminobutyric acidmediated inhibition. **Int Rev Neurobiol**, v.17, n.1, p. 1-36, 1975.

MELLO, J. R. B.; CASTRO JÚNIOR, J.F.; SILVA FILHO, A.P.F. Resposta hematológica, respiratória e cardiocirculatória de eqüinos submetidos a três protocolos de indução anestésica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.37, n.6, p.47-54. 2000.

MENDELSON, W.B. Neuropharmacology of sleep induction by benzodiazepines. **Neurobiology**. v.56, n.16, p.221-234, 1992.

MUIR, W. **Current Veterinary Therapy - Small Animal Practice.** Philadelphia: W. B. Saunders. 1977, p.388.

MUIR, W.W.; SAMS, R.A.; HUFFMAN, R.H.; NOONAN, J.S. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of diazepam in horses. **Am J Vet Res**, n. 43, p.1756-1768, 1982.

MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. Standing chemical restraint in horses: tranquilizers, sedatives and analgesics. In: _____. **Equine Anesthesia.** St Louis: Mosby-Year Book, 1991. Cap.11. p. 247-280.

MUIR, W.W.; MASON, D.E. Effects of diazepam, acepromazine, detomidine and xilazine on thiamilal anesthesia in horse. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.203, n.7, p.1031- 1038, 1993.

MUIR III, W.W. *et al.* Fármacos usados na medicação pré-anestésica. In: _____. **Manual de anestesia veterinária.** 3.ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001. Cap.3, p.31- 44.

- O'NEIL, R.; VERRIL, P.J.; AELLIG, W. H.; and LAURENCE, D.R.: Intravenous Diazepam in Minor Oral Surgery. **Br Dent J**, n.127, p.15-20, 1970.
- PARRY, B. W.; ANDERSON, G. A.; GAY, C. C. Hypotension in the horse induced by acepromazine maleate. **Aust Vet J**, v. 59, p.148-152, 1982.
- PARRY, B. W.; ANDERSON, G. A. Influence of acepromazine maleate on the equine haematocrit. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 6, p.121-126, 1983.
- PEARSON, H.; WEAVER, B. M. Q. Priapism after sedation neuroleptanalgesia and anaesthesia in the horse. **Equine Vet. J**, v.10, n.2, p.85-90, 1978.
- SEVERIN, G. A. **Manual de Cardiologia Veterinária**. Buenos Aires: Hemisfério Sur, 1992.
- SILVA, L. A. F. **Preparo de rufião eqüino através da circuncisão com encurtamento do pênis. Avaliação do comportamento sexual**. Belo Horizonte, Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária da UFMG, 133 p. 1992.
- SILVA, L. A. F.; CHAVES, S. M.; FIORAVANTI, M. C.S.; EURIDES, D.; RABELO, R.E. Complicações decorrentes da utilização da acepromazina associada à xilazina na preparação cirúrgica de rufiões bovinos. **Ciência Rural**, v..32, n.3, 2002.
- SPINOSA, H, S.; GORNIK, S. L.; BRENARDI, M. M. Tranqüilizantes e Relaxantes Musculares de Ação Central. In: _____ **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1996. Cap.14, p.131- 139.
- STEFFEY, E. P.; KELLY, A.B.; FARVER, T.B.; WOLINER, M.J. Cardiovascular and respiratory effects of acetylpromazine and xylazine on halothane-anesthetized horses. **J Vet Pharmacol Ther**, V.8, p.290-302, 1985.

TALLMAN, J. F.; PAUL, S.M.; SKOLNICK, P. and GALLAGER, D.W. Receptors for the age of anxiety: pharmacology of the benzodiazepines. **Science**, v.207, p.274-281, 1980.

TOBIN, T.; BALLARD, S. The phenothiazine tranquilizers. **J.Equine Med Surg**, v.3, p.460-466, 1979.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: _____. **Veterinary anesthesia**. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 591-8, 1996.