

Acepromazina, detomidina ou xilazina na sedação em equinos: efeitos hematológicos e bioquímicos

Acepromazine, detomidine or xylazine in horse sedation: hematological and biochemical effects

Mateus Tiburcio^[a], Marivaldo da Silva Oliveira^[b], Manuele Virgilio Martini^[c], Luis Gustavo Gosuen Gonçalves Dias^[d], Ewaldo de Mattos Junior^[e]

^[a] Acadêmico do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Maringá (CESUMAR), Bolsista de Iniciação Científica (PROBIC/CESUMAR), Maringá, PR - Brasil, e-mail: mateustiburcio@hotmail.com

^[b] Acadêmico do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Maringá (CESUMAR), Maringá, PR - Brasil, e-mail: marivaldodeoliveira@hotmail.com

^[c] Bacharel em Química, técnica do laboratório de patologia clínica, Hospital Veterinário do Centro Universitário de Maringá (CESUMAR), Maringá, PR - Brasil, e-mail: manuele.quimica@hotmail.com

^[d] Médico veterinário, doutor em Cirurgia Veterinária, Professor da Universidade de Franca, Franca, SP - Brasil, e-mail: gustavogosuen@gmail.com

^[e] Médico veterinário, doutor em Clínica Cirúrgica, Professor do Programa de Mestrado em Ciência Animal, Universidade de Franca, Franca, SP - Brasil, e-mail: ewaldomattos@hotmail.com

Resumo

Com o objetivo de verificar os efeitos hematológicos e bioquímicos em equinos submetidos à sedação com acepromazina, detomidina ou xilazina, foi realizado estudo prospectivo, aleatório e “cruzado”. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos de seis animais, designados como grupo GA (acepromazina 0,1 mg/kg), GD (detomidina 0,02 mg/kg) e GX (xilazina 1 mg/kg), cujos fármacos foram aplicados pela via intravenosa. Foram colhidas alíquotas sanguíneas em todos os grupos dos momentos T0 a T480. Os parâmetros verificados foram eritrócitos totais, hematócrito (Ht), hemoglobina (Hb), leucócitos totais, proteínas totais, alanina transferase (ALT), aspartato transferase (AST), albumina, fosfatase alcalina (FA), gama-glutamil transferase (GGT), creatinina e ureia plasmática. Houve redução dos eritrócitos totais no momento T120 comparativamente ao T0 no GA ($p < 0,05$) e no grupo GD, foram observadas reduções no T60, T120 e T240 em relação a T0 ($p < 0,01$). Quanto aos valores de hematócrito, verificou-se redução no GD nos momentos T60, T120 e T240 comparativamente a T0 ($p < 0,05$). No atinente aos valores de hemoglobina, houve redução dos valores no grupo GA nos momentos T30 ($p < 0,01$), T60 ($p < 0,001$), T120 ($p < 0,01$) e T240 ($p < 0,05$) comparativamente ao T0. Da mesma forma, foi observada diferença estatística no GD nos momentos T60 e T120 ($p < 0,0001$). Houve redução significativa da ALT nos momentos T30, T60, T120, T240 e T480 ($p < 0,01$) comparativamente ao T0 no GD. Concluiu-se que a detomidina promoveu maior número de



alterações dentre os parâmetros hematológicos ao longo do tempo de avaliação, porém sem diferença com os outros fármacos; a detomidina induziu a alterações na ALT.

Palavras-chave: Agonistas alfa 2-adrenérgicos. Derivados fenotiazínicos. *Equus caballus*. Hematologia. Sedação.

Abstract

The aim of this study was to analyze the hematological and biochemical alterations in horses sedated with acepromazine, detomidine or xylazine in a prospective and randomized study. Animals were randomly distributed in three treatment groups containing six animals, designated as GA (acepromazine 0.1 mg/kg), GD (detomidine 0.02 mg/kg) and GX (xylazine 1 mg/kg). Drugs were administered intravenously. Blood samples were taken from all groups from T0 (0 h) to T480 (480 h). The parameters evaluated were total erythrocytes, hematocrit (Ht), hemoglobin (Hb), total leukocyte count, total protein, alanine transferase (ALT), aspartate transferase (AST), albumin, alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), plasma creatinine and urea. There was a significant reduction of total erythrocytes on T120 when compared to T0 ($p < 0.05$) for GA; GD showed erythrocyte reduction on T60, T120 and T240 in comparison to T0 ($p < 0.01$). Reduction in the values of Ht of GD was observed on T60, T120 and T240 when compared to T0 ($p < 0.05$). Hemoglobin values decreased at times T30 ($p < 0.01$), T60 ($p < 0.001$), T120 ($p < 0.01$) and T240 ($p < 0.05$) in relation to T0 for GA. Similarly, differences were observed in T60 and T120 ($p < 0.0001$) for GD. The values of total protein in T60 and T120 ($p < 0.05$) were lower than T0 in GX. Significant reduction of ALT occurred in times T30, T60, T120, T240 and T480 ($p < 0.01$) in relation to T0 for GD. Based on these results, it can be concluded that detomidine promoted the highest number of hematological changes during the time of evaluation, but it was not statistically different from the other drugs; detomidine induced alterations on ALT.

Keywords: Alpha 2-adrenergic agonists. *Equus caballus*. Fenotiazines. Hematology. Sedation.

Introdução

Os fármacos sedativos e tranquilizantes são amplamente empregados na Medicina Veterinária nas diferentes espécies e para uma variedade de situações. Dentre esses agentes, os mais utilizados são os agonistas alfa 2-adrenérgicos, benzodiazepínicos, butirofenonas e derivados fenotiazínicos (CORTOPASSI; FANTONI, 2009).

A acepromazina, produzindo variados efeitos sedativos, é o derivado fenotiazínico mais utilizado em equinos pela baixa incidência de ataxia (WILLIAMS et al., 2012). Dentre os agonistas alfa 2-adrenérgicos, a detomidina e a xilazina são os mais empregados nesta espécie, pois apesar de induzir ataxia, promovem importantes efeitos sedativos e analgésicos (ENGLAND; CLARKE; GOOSSENS, 1992).

Após a aplicação desses agentes podem ocorrer diferentes alterações, como as hematológicas ou bioquímicas, que podem repercutir na homeostase do organismo como um todo, podendo promover efeitos deletérios ao paciente (LANG; EGLIN; HENRY, 1979).

Em cães sedados com a acepromazina na dose de 0,07 mg/kg pode ocorrer redução do hematócrito em até 30%, perdurando por até oito horas, sendo atribuída a vasodilatação esplênica (LANG; EGLIN; HENRY, 1979). Parry e Anderson (1983) verificaram que, após a aplicação desse fármaco por via intravenosa em doses de 0,05 e 0,15 mg/kg em equinos, ocorre redução das variáveis hematológicas de maneira dose-dependente, retornando aos valores normais após doze e vinte e quatro horas respectivamente.

Verificou-se redução dos valores de hemoglobina e hematócrito após quinze minutos da aplicação

em ovinos submetidos à sedação com xilazina (0,18 mg/kg, i.m.) (HABIB et al., 2002). Em bovinos, Kiliç (2008) relata que, após a aplicação da associação detomidina-cetamina-midazolam, houve incremento nos valores de bioquímica sérica, e a redução dos valores de hematócrito e hemoglobina após sessenta minutos da aplicação.

A partir do exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar comparativamente as repercussões hematológicas e bioquímicas que os fármacos acepromazina, detomidina e xilazina promovem em equinos mediante a administração intravenosa.

Material e métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Bioética Animal do Centro Universitário de Maringá (CESUMAR), registrado sob protocolo nº. 008/2011, e todas as etapas do estudo foram conduzidas seguindo os princípios éticos e boas práticas de experimentação orientadas pela Comissão Brasileira de Experimentação Animal.

Animais

Foram utilizados seis equinos hípidos sendo quatro machos e duas fêmeas, com peso médio de $395,5 \pm 39,7$ kg e idade de $8,8 \pm 2,2$ anos. Previamente ao experimento, os animais utilizados foram avaliados por meio de exame clínico e laboratorial comprovando sua higidez. Os animais permaneceram alojados na Fazenda-Escola da Faculdade de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Maringá, mantidos em condições de campo, onde se alimentavam de pastagem de capim *Tifton*, ração e sal mineral comercial própria para a espécie e água *ad libitum*. Previamente ao estudo foi realizado jejum hídrico de quatro e sólido de oito horas.

Delineamento experimental

Os equinos foram distribuídos de forma aleatória, por sorteio em estudo do tipo “cruzado”, em três tratamentos de seis animais, com intervalo mínimo de sete dias entre os tratamentos. Os tratamentos foram designados como grupo GA (acepromazina 0,1 mg/kg, Acepran 10 mg/mL, Vetnil, Brasil), grupo GD (detomidina 0,02 mg/

kg, Dormiun V 10 mg/mL, Agener União, Brasil) e grupo GX (xilazina 1 mg/kg, Sedomin 100 mg/mL, König, Argentina). Os fármacos foram administrados em *bolus* na veia jugular externa direita, por meio de punção percutânea com agulha hipodérmica (21G 1^{1/2}”).

Amostras sanguíneas foram coletadas nos tempos compreendidos entre T0 a T480, sendo T0 a aplicação prévia dos fármacos e os outros momentos respeitando o intervalo de 15, 30, 60, 120, 240 e 480 minutos após a administração dos agentes.

Parâmetros avaliados

Perfil hematológico

Previamente à aplicação dos fármacos, os animais foram contidos individualmente em tronco adequado à espécie, sendo realizada a tricotomia de aproximadamente 10 cm² na porção ventral da região cervical sob a delimitação anatômica da veia jugular externa esquerda, ato contínuo realizada antissepsia do local com álcool 70% e polivil pirrolidona iodo em solução aquosa. Em seguida foi inserido um cateter percutâneo 14 G (2,1 × 83 mm), fixado à pele por meio de sutura com fio de náilon, sendo preenchido com solução heparinizada (5 UI/mL) e vedado com dispositivo de acesso intravenoso fechado.

Em cada momento de coleta era feita a retirada de 5 mL de sangue por meio do cateter previamente inserido. Posteriormente, uma seringa de 5 mL era acoplada no dispositivo e aspirado esse mesmo volume de sangue, ato contínuo essa quantidade foi acondicionada em tubo contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) em quantidade suficiente para essa fração sanguínea; imediatamente os tubos foram mantidos refrigerados a 5 °C até a realização do exame, procedido no máximo em 60 minutos após a coleta.

Os valores de eritrograma e leucograma foram obtidos com contador automático de células (CC-530 VETERINÁRIO, CELM®, Barueri, SP, Brasil) calibrado previamente e a cada análise (por indicação do fabricante).

Os valores de hematócrito foram obtidos por centrifugação (1200 rpm/5 minutos) com auxílio de centrífuga para micro-hematócrito (HB-240, CENTRIBIO®, Pequim, China) utilizando

microcapilar com capacidade para 1 µL de sangue total, retirado do tubo contendo EDTA.

Perfil Bioquímico

Foram coletados 3 mL de sangue seguindo a mesma técnica do perfil hematológico, acondicionados em tubo sem anticoagulante e colocados em *rack* para tubo de ensaio, mantidos em temperatura ambiente por duas horas; após, foram centrifugados (4000 rpm/5 minutos) com auxílio de macrocentrífuga (KC-4, Kindly®, São Paulo, SP, Brasil) e separados 1,5 mL de soro em tubo plástico descartável com tampa, mantidos sob refrigeração (2 - 8 °C). As análises foram realizadas no prazo máximo de 12 horas após a coleta.

Os valores de albumina, AST, ALT, FA, GGT, hemoglobina, ureia e creatinina foram obtidos pelo método colorimétrico de *Reitman-Frankel*, utilizando espectrofotômetro (BIO-2000, BIOPLUS®, São Paulo, SP, Brasil) e *kit* comercial específico (GoldAnalisa®, Belo Horizonte, MG, Brasil) para cada variável.

Para a determinação das proteínas totais foi utilizado o método de refratometria com refratômetro (GH, Optical Instrument Co., Ltd. Pequim, China) utilizando o soro sanguíneo do microcapilar, produto da separação plasmática após a centrifugação. O equipamento foi calibrado com água destilada previamente às medições.

Análise estatística

Os dados foram apresentados em média e desvios-padrão. A análise estatística foi realizada por meio de programa computacional GraphPad PRISM v. 5 (GraphPad Software, Inc, CA, USA). Foi empregado o teste de normalidade de *ShapiroWilk*. Em seguida, as amostras que apresentaram distribuição normal foram comparadas pela análise de variância (ANOVA) para amostras repetidas, seguida do teste de *Bonferroni*, e as de distribuição anormal por meio do teste de *Friedman*. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

Resultados

Em todos os grupos a sedação permitiu a adequada coleta das amostras, verificando-se

características mais proeminentes de sedação nos animais tratados com detomidina.

O período entre as coletas foi adequado para o restabelecimento das variáveis analisadas uma vez que, nos tempos considerados como basais, os valores dos parâmetros encontraram-se dentro da normalidade para a espécie (KRAMER; HOFFMAN, 1997).

Os resultados referentes aos parâmetros hematológicos estão descritos no Gráfico 1. Houve redução estatística ($p < 0,05$) dos eritrócitos totais no momento T120 comparativamente ao T0 no GA. Desta mesma variável, no grupo GD, foram observadas reduções significativas ($p < 0,01$) no T60, T120 e T240 em relação a T0. Não foram verificadas alterações significativas na comparação entre os grupos.

Quanto aos valores de hematócrito, verificou-se redução significativa no GD nos momentos T60, T120 e T240 comparativamente a T0 ($p < 0,05$). Não houve diferença entre os tratamentos ($p = 0,168$).

Relativamente aos valores de hemoglobina, houve redução dos valores no grupo GA nos momentos T30 ($p < 0,01$), T60 ($p < 0,001$), T120 ($p < 0,01$) e T240 ($p < 0,05$) comparativamente ao T0. Da mesma forma, diferença estatística foi observada no GD nos momentos T60 e T120 ($p < 0,0001$). Não foi verificada diferença entre os grupos ($p = 0,582$).

Os leucócitos totais apresentaram apenas valores médios inferiores nos momentos T120 e T240 ($p < 0,01$) comparativamente ao T0 no GA. Já os valores de proteínas totais foram inferiores ao T0 nos momentos T60 e T120 ($p < 0,05$) no GX.

No tocante às variáveis bioquímicas (Tabela 1), não houve diferença significativa entre os grupos avaliados em nenhum dos parâmetros. Houve redução significativa da ALT nos momentos T30, T60, T120, T240 e T480 ($p < 0,01$) comparativamente ao T0 no GD.

Discussão

O intervalo de coleta e a dosagem dos fármacos utilizados basearam-se nos relatos de estudos anteriores e nas doses clinicamente recomendadas (FANTONI et al., 1999; KULLMANN, 2011). Vários fármacos podem ser utilizados na medicação pré-anestésica em equinos, podendo, contudo, produzir efeitos indesejáveis sobre os parâmetros hematológicos

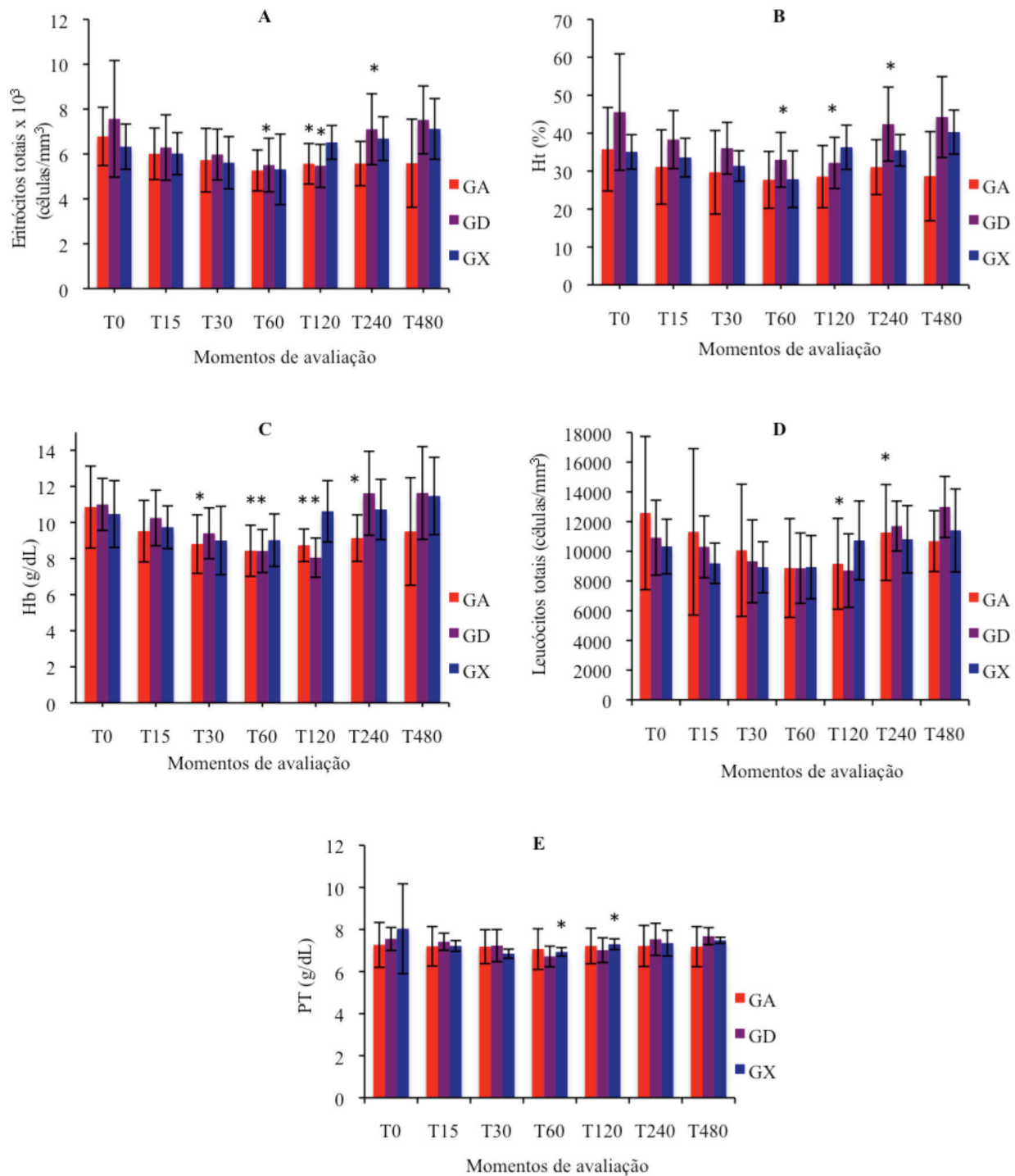


Gráfico 1 - Variação dos valores médios ± desvio padrão dos eritrócitos totais (A), Ht (B), Hb (C), leucócitos totais (D) e PT (E) em equinos submetidos à sedação com acepromazina (GA), detomidina (GD) ou xilazina (GX) em diferentes momentos de avaliação

Nota: *Diferença em relação ao valor basal ($p < 0,05$).

Fonte: Dados de pesquisa.

Tabela 1 - Média \pm desvio padrão da albumina, ALT, AST, FA, GGT, creatinina e ureia em equinos submetidos à sedação com acepromazina (GA), detomidina (GD) ou xilazina (GX) em diferentes tempos de avaliação

Variável	Grupo	T0	T15	T30	T60	T120	T240	T480
Albumina (g/dL)	GA	3,0 \pm 0,9	2,8 \pm 1,2	2,2 \pm 0,4	2,4 \pm 1,2	2,5 \pm 0,9	2,8 \pm 1,5	2,3 \pm 0,9
	GD	2,6 \pm 0,8	2,2 \pm 0,8	2,1 \pm 0,7	2,2 \pm 0,6	2,2 \pm 0,9	2,5 \pm 0,9	2,2 \pm 0,8
	GX	2,1 \pm 0,9	2,1 \pm 1,2	2,1 \pm 0,4	2,1 \pm 1,2	2,1 \pm 0,9	3,1 \pm 1,5	2,3 \pm 0,9
ALT (UI/L)	GA	10,3 \pm 2,6	10,0 \pm 2,9	10,3 \pm 2,5	10 \pm 2,9	9,10 \pm 3,5	10 \pm 3,2	11,4 \pm 3,1
	GD	13,5 \pm 3	10,3 \pm 2,6	11,2 \pm 3,2*	9,5 \pm 3,4*	9,2 \pm 3,7*	10,6 \pm 5*	11,5 \pm 2,8*
	GX	11 \pm 3,7	10,1 \pm 3,2	8,12 \pm 2,5	9,2 \pm 2,1	9,0 \pm 2	10,1 \pm 3,2	10,1 \pm 3,2
AST (UI/L)	GA	458,1 \pm 97	465,0 \pm 115,3	472,5 \pm 119,3	469,0 \pm 113,7	467,5 \pm 120	475,0 \pm 115,2	487,2 \pm 87
	GD	486,8 \pm 102,4	475,7 \pm 112,1	484,5 \pm 116,1	442,5 \pm 107,8	461,2 \pm 94	501,0 \pm 105	513,6 \pm 89
	GX	424,6 \pm 60,5	490,6 \pm 45,7	475,8 \pm 38,9	472,4 \pm 40,1	493,9 \pm 54,4	515,2 \pm 39,2	526,8 \pm 51,8
FA (UI/L)	GA	211,5 \pm 89,8	212,3 \pm 84,5	229,5 \pm 129,9	206,0 \pm 87,9	202,7 \pm 79,6	209,0 \pm 80,5	214,8 \pm 84,5
	GD	176,0 \pm 106,1	203,8 \pm 55	196,2 \pm 58,8	183,3 \pm 62,1	193,2 \pm 56,2	223,0 \pm 75,3	205,8 \pm 64,2
	GX	192,3 \pm 52,2	205,2 \pm 70,1	196,3 \pm 50,5	194,3 \pm 59,2	210,3 \pm 61,5	210,5 \pm 59	217,0 \pm 78,3
GGT (UI/L)	GA	21,3 \pm 9,6	19,1 \pm 4,9	20,1 \pm 7,5	16,8 \pm 7,7	19,4 \pm 4,9	19,3 \pm 5	16,8 \pm 3,1
	GD	16,9 \pm 6,5	15,5 \pm 3,2	14,7 \pm 3,8	13,8 \pm 2,2	14,4 \pm 1,6	16,0 \pm 2,3	16,0 \pm 1,2
	GX	25,7 \pm 19,1	26,8 \pm 23,5	26,5 \pm 21,7	27,4 \pm 26,1	27,5 \pm 24,8	28,7 \pm 24,4	25,7 \pm 17,4
Creatinina (mg/dL)	GA	1,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2	1,0 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,1	1,3 \pm 0,2
	GD	1,1 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1	1,1 \pm 0,2	1,0 \pm 0,2	1,0 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2
	GX	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,2 \pm 0,2
Ureia (mg/dL)	GA	41,8 \pm 6,3	42,3 \pm 7,7	45,5 \pm 9,3	43,3 \pm 5,9	43,5 \pm 9,4	44,0 \pm 7,5	46,8 \pm 4
	GD	37,3 \pm 4,6	37,0 \pm 6	35,7 \pm 5,1	35,7 \pm 8,7	36,3 \pm 7,6	38,3 \pm 6,4	43,7 \pm 8,1
	GX	43,5 \pm 13,3	43,2 \pm 10,2	44,3 \pm 10,4	43,5 \pm 11,2	42,8 \pm 9,5	44,3 \pm 10,2	47,0 \pm 9,1

Nota: * Diferença em relação ao valor basal ($p < 0,01$).

Fonte: Dados de pesquisa.

(FANTONI et al., 1999). Desta forma, é necessária cautela no emprego destas substâncias em pacientes que já possuem alguma alteração relativa a estas variáveis, o que levaria à potencialização desses efeitos reduzindo as variáveis hemodinâmicas e, conseqüentemente, à descompensação no sistema cardiovascular e na oxigenação tecidual (BALLARD et al., 1982).

No presente estudo, a acepromazina não promoveu significativa redução do hematócrito, muito embora existam relatos nos valores totais de eritrócitos (DALTON, 1972; PARRY; ANDERSON, 1983). Em pôneis, observou-se redução dos valores do hematócrito utilizando-se acepromazina como medicação pré-anestésica (MUIR, 2009), sendo tal efeito considerado dose dependente, podendo perdurar por até 12 horas após a administração. Lang, Eglen e Henry (1979) verificaram que cães sedados com acepromazina na dose de 0,07mg/kg IM, apresentaram redução do hematócrito, eritrócitos, hemoglobina e proteínas plasmáticas totais, atribuindo tal redução do

hematócrito ao sequestro sanguíneo pelo baço devido a vasodilatação esplênica e diluição pelos líquidos intersticiais, que passam para o compartimento vascular em resposta a hipotensão causada pelo bloqueio de receptores alfa adrenérgicos (LANG; EGLIN; HENRY, 1979). Os dados destes autores são concordantes com os do presente estudo para as variáveis de eritrócitos totais e hemoglobina ao apresentarem a maior redução, de 22,6%, e 17,65%, após uma e duas horas da administração, respectivamente.

Para Parry e Anderson (1983), a redução dos valores do hematócrito e das proteínas plasmáticas induzidas pela acepromazina não está relacionada à dose e à via de administração, ao verificarem tal efeito utilizando injeções de azul de Evans (IV ou IM) concomitante à administração da acepromazina pelas mesmas vias em cavalos, verificando não-expansão plasmática significativa, relacionando-se então ao relaxamento e a vasodilatação esplênica com redução do hematócrito.

No presente estudo, os animais que foram tratados com a acepromazina mostraram maior redução (29,43%) no valor de leucócitos totais, principalmente após 60 minutos. Os valores dos leucócitos são pouco influenciados pela administração da acepromazina e, quando isso ocorre, normalmente está relacionado à marginalização celular ao longo da parede vascular (MEAGHER; TASKER, 1972; LUMSDEN et al., 1975; MUIR, 2009). Já o incremento normalmente é atribuído ao aumento de catecolaminas circulantes ou cortisol, que é acompanhado pelo aumento na liberação de neutrófilos (MUIR, 2009). Da mesma forma, os agentes alfa-2-adrenérgicos também podem ocasionar a redução dos leucócitos totais (LACERDA; SAMPAIO; NUNES, 2010).

Pode-se constatar no presente estudo que os agentes alfa-2-adrenérgicos também promoveram algumas alterações do perfil hematológico em equinos, sobretudo a detomidina, ao reduzir o maior número de parâmetros entre os fármacos. Em estudo utilizando associação de xilazina, cetamina e guaifenesina em cavalos, Young et al. (1993) verificaram redução das proteínas totais, que retornaram ao valor basal após 24 horas. Tal fato parece estar relacionado ao deslocamento de fluido para compartimento intravascular, comprovando a hipótese de expansão do volume plasmático e hemodiluição.

A redução de outras variáveis hematológicas como hematócrito, eritrócitos e hemoglobina também são observadas em outras espécies animais após a administração da xilazina (CUSTER et al., 1977). Vários são os fatores que induzem a redução dessas variáveis, sendo a hemólise, passagem de fluido do espaço extravascular para o intravascular, a fim de manter o débito cardíaco devido à hipotensão e também pelo sequestro celular pelo baço, fígado e rins, em virtude da redução do tônus simpático (KULLMANN, 2011).

Kullmann (2011) avaliou as repercussões hematológicas dos agonistas alfa 2-adrenérgicos em equinos e verificou que, após a administração de detomidina (0,02 mg/kg, i.m.), romifidina (0,04 mg/kg, i.v.) ou xilazina (0,05 mg/kg, i.v.), houve alteração significativa no hematócrito e na contagem de eritrócitos em todos os tratamentos, sendo a média geral de redução do hematócrito de 20,9% e dos eritrócitos de 17,7%. Essas informações corroboram os resultados do presente estudo ao ser observado que o grupo receptor da detomidina teve redução média do hematócrito de 17,4% e do total de eritrócitos de 16,1%.

A biotransformação de fármacos pode sofrer variação entre os indivíduos, podendo ser atribuída à interação complexa entre fatores genéticos, fisiopatológicos, fatores externos e à administração de outros fármacos concomitantemente (DIMA, 2009), sendo que tal processo pode, muitas vezes, determinar importantes alterações hepáticas. A hepatotoxicidade mediada por fármacos tranquilizantes ou anestésicos e analisada em dosagens enzimáticas já foi objeto de estudo em outras pesquisas e mostrou boa correlação na detecção de alterações agudas ou crônicas induzidas por esses agentes (TOPAL et al., 2003; TURILLAZZI et al., 2007; DIMA, 2009; MATTOS JUNIOR et al., 2009).

Como verificado, os animais tratados com detomidina apresentaram redução dos valores da ALT. De acordo com Santos et al. (2008), a ALT está presente em órgãos com metabolismo de aminoácidos ativos como fígado, rins e músculos, e tal enzima pode ser utilizada como indicador de lesão hepática, especialmente nos pequenos animais. Porém em equinos a ALT possui pouco valor diagnóstico devido à sua baixa concentração hepática. Partindo deste pressuposto, é plausível que a redução de ALT não tenha relação com alterações hepáticas.

Os fármacos detomidina e xilazina são biotransformados no fígado, produzindo diferentes metabólitos. A catalisação é feita pelo sistema citocromo P-450, que é constituído por uma superfamília de enzimas mono-oxigenases, sendo dividida em famílias, subfamílias e isoenzimas, onde as principais enzimas CYP envolvidas na biotransformação destes fármacos incluem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Outra enzima envolvida neste processo é a uridina difosfato-glucuronosiltransferases, localizada principalmente no fígado, onde catalisa reações de glucuronização a fim de reduzir a toxicidade e facilitar a eliminação (urinária e biliar) de substâncias, sendo que para a maioria dos fármacos psicotrópicos a glucuronização ocorre após a primeira fase da biotransformação (DIMA, 2009). Segundo Dima (2009), os derivados fenotiazínicos são potentes inibidores de algumas enzimas do citocromo P-450 (CYP2D6), podendo interferir na biotransformação de outros fármacos que dependam de CYP2D6 quando administrados conjuntamente.

Choo, Chin e Park (1990) relatam que os derivados fenotiazínicos sofrem um extenso metabolismo por

meio de N-desmetilação, comum igualmente a outros fármacos. Schneiders et al. (2012) relatam o rápido metabolismo e excreção da acepromazina, onde cavalos que receberam 30mg do fármaco por via intravenosa apresentaram moléculas do fenotiazínico livres em seu plasma durante apenas três horas após a administração. No processo de biotransformação, o anel benzênico do fenotiazínico sofre hidroxilação e conjugação com ácido glicurônico ou sulfúrico (GROSS, 2001), ocorrendo a formação de três metabólitos, sendo: 1) 7-hidroxiacetilpromazina, 2) 2-(1-hidroxi-7-hidroxiacetilpromazina, 3) um não conjugado, 2-(1-hidroxi-7-hidroxiacetilpromazina sulfóxido (DEWEY et al., 1981).

Os agentes fenotiazínicos produzem efeitos em vários órgãos, incluindo o intestino, o fígado e rins, e pode causar icterícia colestásica quando em sobredose no fígado, segundo Dima (2009). De acordo com Muir (2009), devido à hipotensão mediada pelos fenotiazínicos, há diminuição do fluxo sanguíneo hepático e, conjuntamente à extensa atividade de biotransformação, podem contribuir negativamente com a eliminação dos fármacos. A eliminação dos fenotiazínicos e seus metabólitos são realizados em parte pela bile, sendo captados pela circulação entero-hepática e definitivamente excretados pela urina (JAESCHKE et al., 2002). Porém, mesmo em face dessas alegações, os derivados fenotiazínicos são substâncias com baixo potencial de induzir hepatotoxicidade (DIMA, 2009), fato verificado no presente estudo uma vez que os marcadores de lesão hepática e renal não apresentaram quaisquer alterações nos animais que receberam acepromazina.

A biotransformação da detomidina e xilazina ocorre por meio do sistema citocromo P-450 no fígado pela reação de fase I (oxidação e redução) e II, metabolizados extensivamente pela glicuronização, sendo que na fase final da biotransformação esses fármacos não apresentam metabólitos ativos ou tóxicos (PANZER; MOITRA; SLADEN, 2011).

Choo e Choi (1991) relatam que a hidroxilação do anel aromático, hidrólise de 1,3-ditiazia e N-acetilação da amina aromática são consideradas as três vias metabólicas da xilazina a nível hepático, que após a biotransformação libera os metabólitos 2,6 dimetil-fenil-isotiocinato e a p-hidroxi-xilazina, sendo o primeiro conhecido por ser tóxico ao organismo. Já após a biotransformação da detomidina, são identificados os metabólitos 3-hidroxi-detomidina (OH-detomidina) e detomidina 3-carboxílico

(COOH-detomidina) (GRIMSRUD et al., 2005). Os autores supracitados também relatam que em experimento com ratos, houve excreção renal de 70% da xilazina em forma de metabólitos e 8% sob a forma inalterada da molécula, tendo meia-vida sérica de 2-3 horas em média. Analisando-se os resultados de bioquímica sérica obtidos neste estudo e baseando-se na literatura sobre os mecanismos de biotransformação dos fármacos detomidina e xilazina, é evidente que não produzem toxicidade hepática ou renal quando utilizados em equinos hígdidos.

Em suma, pacientes em condições de anemia, hipovolemia ou com hepatopatias de diferentes formas podem apresentar importantes alterações na oxigenação tecidual ou inabilidade em biotransformar os fármacos administrados (MUIR, 2007). Em equinos hígdidos, os fármacos acepromazina, detomidina ou xilazina podem ser indicados para a utilização, visto que os resultados desta pesquisa não apontam importante redução dos valores hematológicos. A administração de única dose de todos os fármacos não induziu alterações sobre a função hepática, sendo possível que o uso repetitivo possa promover toxicidade. Desta forma, sugerem-se novos estudos com os respectivos agentes por períodos mais longos de avaliação e em doses repetidas com o objetivo de elucidar os danos hepáticos dessas substâncias.

Conclusões

Conclui-se que os fármacos acepromazina, detomidina e xilazina promovem alterações nas variáveis hematológicas, verificando-se as maiores alterações hematológicas nos animais tratados com a acepromazina e xilazina; a acepromazina e a xilazina não promoveram quaisquer alterações nas variáveis bioquímicas analisadas, embora a detomidina tenha induzido a alterações no perfil bioquímico hepático, não extrapolando os valores fisiológicos.

Referências

BALLARD, S. et al. The pharmacokinetics, pharmacological responses, and behavioral effects of acepromazine in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 5, n. 1, p. 21-31, 1982. doi:10.1111/j.1365-2885.1982.tb00495.x.

- CHOO, H. Y.; SHIN, Y. O.; PARK, J. Study of the metabolism of phenothiazines: determination of n-demethylated phenothiazines in urine. **Journal Analytical Toxicology**, v. 14, n. 2, p. 116-119, 1990. PMID:1969973.
- CHOO, H. P.; CHOI, S. The metabolism of xylazine in rats. **Archives of Pharmacol Research**, v. 14, n. 4, p. 346-351, 1991. doi:10.1007/BF02876882.
- CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, p. 217-227, 2009.
- CUSTER, R. et al. Hematologic effects of xylazine when used for restraint of bactrian camels. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 171, n. 9, p. 899-901, 1977. PMID:924864.
- DALTON, R. G. The significance of variations with activity and sedation in the haematocrit, plasma protein concentration and erythrocyte sedimentation rate of horses. **The British Veterinary Journal**, v. 128, n. 9, p. 439-445, 1972. PMID:5073260.
- DEWEY, E. A. et al. The metabolism of promazine and acepromazine in the horse. **Drug metabolism and disposition**, v. 9, n. 1, p. 30-36, 1981. PMID:6111428.
- DIMA, L. Pharmacokinetic interactions of new antipsychotics with other psychotropic drugs. **Bulletin of Transilvania University of Braşov**, v. 2, n. 51, p. 31-38, 2009.
- ENGLAND, G. C.; CLARKE, K. W.; GOOSSENS, L. A Comparison of the sedative effects of three alpha 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 15, n. 2, p. 194-201, 1992. PMID:1359161.
- FANTONI, D. T. et al. Avaliação comparativa entre acepromazina, detomidina e romifidina em equinos. **Ciência Rural**, v. 29, n. 1, p. 45-50, 1999. doi:10.1590/S0103-84781999000100009.
- GRIMSRUD, K. N. et al. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, n. 4, p. 361-365, 2005. doi:10.2746/042516409X370900.
- GROSS, M. E. Tranquilizers, alfa-2-adrenergic agonists, and related agents. In: ADAMS, H. R. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 8. ed. Iowa: Iowa State University Press, 2001. p. 299-342.
- HABIB, S. et al. A comparison of xylazine, diazepam, chlorpromazine and promethazine in relation to certain clinical and hematological parameters of indigenous sheep (*Ovis Áries*). **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 5, n. 4, p. 484-488, 2002. doi:10.3923/pjbs.2002.484.488.
- JAESCHKE, H. et al. Mechanisms of hepatotoxicity. **Toxicological Sciences**, v. 65, n. 2, p. 166-176, 2002. doi:10.1093/toxsci/65.2.166
- KILIÇ, N. Cardiopulmonary, biochemical, and haematological changes after detomidine-midazolam-ketamine in calves. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy**, v. 52, n. 3, p. 453-456, 2008.
- KRAMER, J. W.; HOFFMAN, W. Clinical enzymology. In: KANEKO, J. J. et al. **Clinical Biochemistry Domestic Animals**, 5. ed. San Diego: Academic Press, 1997. p. 303-323.
- KULLMANN, A. **Effects of xylazine, romifidine and detomidine on haematology, serum biochemistry and splenic size in horses**. 2011. 82 f. Dissertação. (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculty of Veterinary Science, University of Pretoria, South Africa, 2011.
- LACERDA, M. S.; SAMPAIO, R. L.; NUNES, T. C. Estudo hematológico e cardiorrespiratório em cadelas anestesiadas com cetamina-S/xilazina e tiletamina/zolazepam e submetidas a ovariectomia. **Bioscience Journal**, v. 26, n. 6, p. 913-918, 2010.
- LANG, S. M.; EGLIN, R. M.; HENRY, A. C. Acepromazine administration: its effect on canine haematology. **The Veterinary Record**, v. 105, n. 17, p. 397-398, 1979. doi:10.1136/vr.105.17.397.
- LUMSDEN, J. H. et al. The comparison of erythrocyte and leukocyte response to epinephrine and acepromazine maleate in standardbred horses. In: International Symposium on Equine Hematology, 1., East Lansing, Michigan, 1975. **Proceedings...** East Lansing, MI: Michigan State University, 1975. p. 516-523.
- MATTOS JUNIOR, E. et al. Avaliação da função hepática em cães submetidos a anestesia pela associação zolazepam/tiletamina. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 30, n. 2, p. 417-424, 2009. doi:10.5433/1679-0359.2009v30n2p417.
- MEAGHER, D. M.; TASKER, J. B. Effects of excitement and tranquilization on the equine hemogram. **Modern Veterinary Practice**, v. 53, n. 3, p. 41-43, 1972. PMID:5015423.

- MUIR, W. W. Anxiolytics, nonopioid sedative-analgesics and opioid analgesics. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy**. 2. ed. St. Louis: Saunders, 2009. p. 192-196.
- MUIR, W. W. Considerations for general anesthesia. In: TRANQUILLI, W. J. et al. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell, 2007. p. 7-30.
- PANZER, O.; MOITRA, V.; SLADEN, R. N. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral Mu antagonists. **Anesthesiology Clinics**, v. 29, n. 4, p. 587-605, 2011. doi:10.1016/j.anclin.2011.09.002.
- PARRY, B. W.; ANDERSON, G. A. Influence of acepromazine maleate on the equine haematocrit. **Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 6, n. 2, p. 121-126, 1983. doi:10.1111/j.1365-2885.1983.tb00388.x.
- SANTOS, J. C. A. et al. Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e equinos no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 1, p. 1-14, 2008. doi:10.1590/S0100-736X2008000100001.
- SCHNEIDERS, F. I. et al. Acepromazine pharmacokinetics: a forensic perspective. **The Veterinary Journal**, v. 194, n. 1, p. 48-54, 2012. doi:10.1016/j.tvjl.2012.03.017.
- TOPAL, A. et al. Hepatic effects of halothane, isoflurane or sevoflurane anesthesia in dogs. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 50, n. 10, p. 530-533, 2003. PMID:15157022.
- TURILLAZZI, E. et al. A fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia. **Toxicologic Pathology**, v. 35, n. 6, p. 840-845, 2007. PMID:17943651.
- WILLIAMS, D. C. et al. Qualitative and quantitative characteristics of the electroencephalogram in normal horses after sedation. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 645-53, 2012. doi:10.1111/j.1939-1676.2012.00921.x.
- YOUNG, L. E. et al. Clinical evaluation of an infusion of xylazine, guaifenesin and ketamine for maintenance of anaesthesia in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 25, n. 2, p. 115-119, 1993. PMID:8467769.

Recebido: 07/02/2013

Received: 02/07/2013

Aprovado: 28/10/2013

Approved: 10/28/2013