

Efeito sedativo das diferentes doses de detomidina em equinos pelas vias intravenosa e intramuscular

Lucas Wamser Fonseca Gonzaga¹ , Emanuely Ramos Tameirão¹ , Luciana de Castro Barcelos¹ , Cintia Ferreira Antunes de Oliveira¹ , João Vitor Fernandes Cotrim de Almeida² , Paulo Fernandes Marcusso³ , Hugo Shisei Toma⁴  , Marcos Ferrante^{4*} 

¹Graduandos em medicina veterinária pela Universidade Federal de Lavras, departamento de medicina veterinária (UFLA), Lavras-MG, Brasil.

²Doutorando do programa de pós-graduação em ciências veterinárias, UFLA, departamento de medicina veterinária, Lavras-MG, Brasil.

³Docente do curso de medicina veterinária da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha, Unaí-MG, Brasil

⁴Docente do curso de medicina veterinária da Universidade Federal de Lavras, departamento de medicina veterinária, Lavras-MG, Brasil

*Autor para correspondência: marcos.ferrante@ufla.br

Resumo. O presente estudo teve por objetivo os efeitos sedativos das aplicações de detomidina, nos intervalos de doses de 50 a 80 ug/kg pela via intramuscular e de 20 a 40 ug/kg pela via intravenosa. O trabalho foi baseado nos parâmetros farmacocinéticos de tempo máximo (Tmax), concentração máxima (Cmax) e tempo de meia vida ($T^{1/2}$). A relação entre a posição da cabeça e concentração plasmática foi estabelecida a partir de um modelo PK/PD. Se for tomado como base o tempo que o animal demora para retornar a cabeça para a posição de 100cm, é observado que este tempo é de 378, 396, 412 e 425 minutos para as doses de 50, 60, 70 e 80 ug/ml respectivamente, pela via intramuscular. É possível observar que o tempo de duração do efeito é de aproximadamente 78, 101, 122, 138 e 150 minutos para as concentrações de 20, 25, 30, 35 e 40 ug/kg respectivamente, pela via intravenosa. O efeito considerado desejado durou 66, 88, 104, 127 e 139 minutos com as doses de 20, 25, 30, 35 e 40 ug/kg respectivamente, pela via intravenosa. O presente estudo concluiu que quanto maior a dose, maior será o tempo de duração do efeito independente da via. Pela via intramuscular ocorre um aumento de aproximadamente 20 minutos para cada 10 ug/ml de acréscimo na dose.

Palavras-chave: Alfa-2 agonistas, cavalos, modelamento pk/pd, sedação, simulação

Sedative effect of different doses of detomidine in horses by intravenous and intramuscular routes

Abstract. The present study aimed at the sedative effect of detomidine applications, in the dose range of 50 to 80 ug/kg intramuscularly, and from 20 to 40 ug/kg intravenously. The work was based on the pharmacokinetic parameters of maximum time (Tmax), maximum concentration (Cmax) and half-life ($T^{1/2}$). The relationship between head position and plasma concentration was established using a PK/PD model. If the time taken for the animal to return the head to the 100cm position is taken as a basis, it is observed that this time is 378, 396, 412 and 425 minutes for the doses of 50, 60, 70 and 80 ug/ml respectively, by the intramuscular route. It is possible to observe that the duration of the effect is approximately 78, 101, 122, 138 and 150 minutes for the concentrations of 20, 25, 30, 35 and 40 ug/kg, respectively, by the intravenous route. The effect considered desired lasted 66, 88, 104, 127 and 139 minutes with the doses of 20, 25, 30, 35 and 40 ug/Kg, respectively, through the intravenous route. The present study concluded that the higher the dose, the longer the duration of the effect, regardless of the

route. Intramuscularly, there is an increase of approximately 20 minutes for each 10 ug/ml increase in the dose.

Keywords: Alpha-2 agonists, horses, pk/pd modeling, sedation, simulation

Efecto sedativo de las diferentes dosis de detomidina en equinos por vía intravenosa e intramuscular

Resumen. El presente estudio tiene como objetivo los efectos sedativos de las aplicaciones de la demotidina, en intervalos de dosis de 50 a 80 ug/kg por la vía intramuscular y de 20 a 40 ug/kg por la vía intravenosa. El trabajo tiene como base los parámetros fármaco cinéticos de tiempo máximo (Tmax), concentración máxima (Cmax) y tiempo de vida medio ($T^{1/2}$). La relación entre la posición de la cabeza y concentración plasmática fue establecida a partir de un modelo PK/PD. Si se toma como base, el tiempo que el animal tardó para retornar la cabeza para la posición de 100 cm, es observado que este tiempo es de 378, 396, 412 y 425 minutos para las dosis de 50, 60, 70 y 80 ug/mL respectivamente por la vía intramuscular. Es posible observar que el tiempo de duración es de aproximadamente 78, 101, 102, 138 y 150 minutos para las concentraciones de 20, 25, 30, 35 y 40 ug/kg respectivamente, por la vía intravenosa. El presente estudio concluyó que cuanto mayor es la dosis, mayor será el tiempo de duración del efecto independiente de la vía de aplicación. Por la vía intramuscular ocurre un aumento de aproximadamente 20 minutos para cada 10 ug/ml más en la dosis.

Palabras clave: Alfa-2 agonistas, caballos, modelaje pk/pd, sedativos, simulación

Introdução

Os sedativos alfa-2 agonistas são amplamente utilizados em medicina veterinária para as diferentes espécies, dentre elas a espécie equina ([Tiburcio et al., 2014](#)). Dentre os fármacos alfa-2 agonista, o cloridrato de detomidina é utilizado em equinos devido ao seu efeito analgésico visceral, e principalmente sedativo, ou ainda como uma medicação pré anestésica ([Gaddini et al., 2018](#)). O presente estudo simulou o efeito sedativo das doses de 50, 60, 70 e 80 ug/kg pela via intramuscular

Os conhecimentos em relação a farmacocinética e farmacodinâmica são de extrema importância para fazer previsões de efeitos para diferentes doses de fármacos ([Gaddini et al., 2018](#)). Dessa forma, [Mama et al. \(2009\)](#) determinaram quais são as concentrações plasmáticas e seus respectivos efeitos sedativos a partir da doses de 30 ug/kg pelas vias intramuscular e intravenosa em quinos. Já [Salonen et al. \(1989\)](#) estabeleceram as concentrações plasmáticas da dose de 80 ug/kg utilizando as mesmas vias de administração; porém, não estabeleceram os efeitos sedativos para a mesma.

O objetivo deste estudo foi simular os efeitos sedativos das aplicações de detomidina, nos intervalos de doses de 50 a 80 ug/kg pela via intramuscular, e de 20 a 40 ug/Kg pela via intravenosa.

Material e métodos

Foi realizada uma simulação nas doses de 50 60 70 e 80 ug/kg utilizando a via intramuscular e 20, 25, 30, 35 e 40 ug/kg pela via intravenosa. O estudo foi baseado nos parâmetros farmacocinéticos definidos por [Mama et al. \(2009\)](#) como Tmax, Cmax e $T^{1/2}$.

O Tmax corresponde ao tempo que o fármaco leva para atingir a Cmax. Para a via IM foi considerada a biodisponibilidade. O Tmax é um parâmetro constante para a via de administração escolhida, sendo atingido imediatamente após a administração.

No presente estudo, a concentração plasmática máxima foi calculada para cada dose utilizando a equação estabelecida por Toutain & Bousquet-Mélou (2004), sendo, $C_{max} = Q/V_d$. Onde “Q” representa a dose administrada e “Vd” o volume de distribuição. O Tmax para a via intramuscular foi estabelecido por [Mama et al. \(2009\)](#), assim como o $T^{1/2}$.

O decaimento do fármaco em relação ao tempo foi calculado a partir da concentração plasmática máxima para cada dose e via de administração e utilizando o $T^{1/2}$.

A relação entre a posição da cabeça e concentração plasmática foi estabelecida a partir do modelo PK/PD de [Gaddini et al. \(2018\)](#). Foi estimado o efeito sedativo mediante o modelo PK/PD descrito por [Gaddini et al. \(2018\)](#), demonstrado na [figura 1](#), que mediu o efeito sedativo a partir da posição da cabeça.

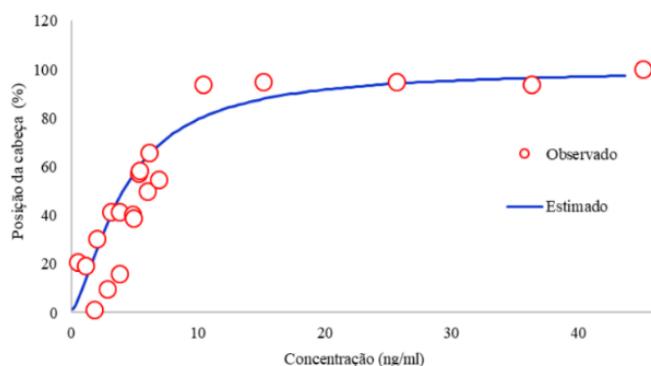


Figura 1. Modelo farmacocinético/farmacodinâmico de detomidina em equinos adaptado de ([Gaddini et.al 2018](#))

Resultados e discussão

A [figura 2](#) apresenta a variação da concentração plasmática com o passar do tempo, pela via intramuscular, demonstrando também a concentração plasmática mínima para se ter um efeito sedativo desejado.

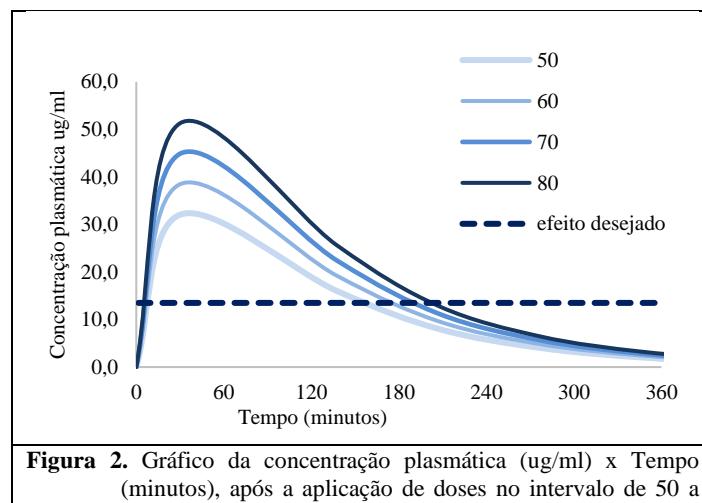


Figura 2. Gráfico da concentração plasmática (ug/ml) x Tempo (minutos), após a aplicação de doses no intervalo de 50 a 80ug/Kg de detomidina pela via intramuscular em equinos

Pode-se notar que a concentração plasmática máxima se altera de acordo com a dose, porém o tempo que leva para a mesma ser atingida é o mesmo em todas as doses.

Também é possível se observar que tempo de duração do efeito desejado também aumenta de acordo com o aumento da dose. A duração do efeito foi de 150, 170, 190 e 210 minutos para as doses de 50, 60, 70, 80 ug/ml respectivamente. Dessa forma, pode-se observar que o tempo de duração aumenta aproximadamente 20 minutos para cada 10ug/ml de acréscimo na dose.

Na [figura 3](#) é possível observar a variação da posição da cabeça em relação ao tempo. Por volta de 43 minutos após a aplicação do fármaco ocorre o efeito máximo, que será definido pela dose, podendo abaixar a cabeça até a altura de 36 cm no caso da dose de 80 ug/kg, ou até 38 cm no caso da dose de 50 ug/kg. À medida que o tempo passa o efeito também passa; porém, é possível observar que quanto maior a dose maior será o tempo de duração do efeito. Se for tomado como base o tempo que o animal

demora para retornar a cabeça para a posição de 100cm, será observado que este tempo é de 378, 396, 412 e 425 minutos para as doses de 50, 60, 70 e 80 ug/ml, respectivamente.

Na [figura 4](#) é possível observar a variação da concentração plasmática no decorrer do tempo, com o fármaco aplicado pela via intravenosa.

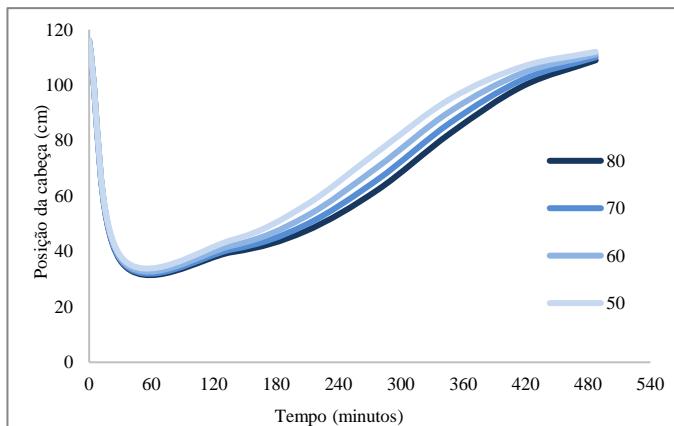


Figura 3. Relação entre a posição da cabeça (cm) X tempo (minutos), após a aplicação de detomidina pela via intramuscular em equinos

O fármaco atinge a concentração plasmática máxima imediatamente após a administração. É possível observar que o tempo de duração do efeito é de aproximadamente 78, 101, 122, 138 e 150 minutos para as concentrações de 20, 25, 30, 35 e 40 ug/kg respectivamente.

Na [figura 5](#) é possível ver o que acontece com a posição da cabeça, a medida que o tempo passa quando o fármaco é aplicado pela via intravenosa.

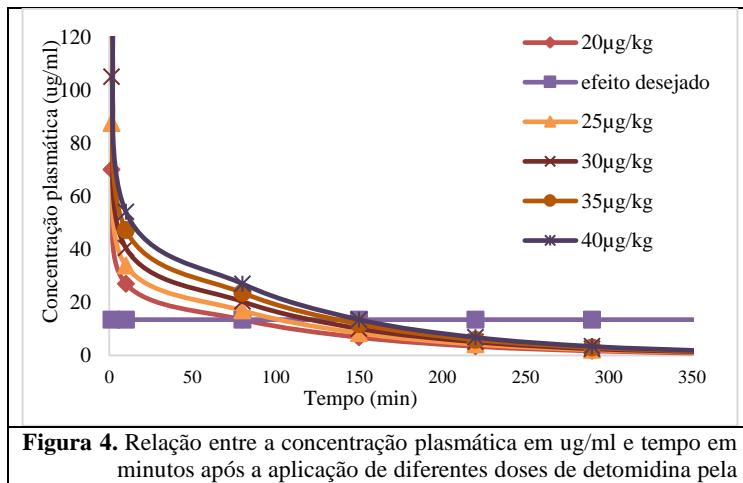


Figura 4. Relação entre a concentração plasmática em ug/ml e tempo em minutos após a aplicação de diferentes doses de detomidina pela via intravenosa em equinos

Dessa forma pode ser feita uma análise sobre o tempo que demora para a cabeça voltar da posição em que o efeito é considerado desejado, isto é, quando ela está a 45 cm do solo ([Mama et al., 2009](#)). O efeito considerado desejado durou 66, 88, 104, 127 e 139 minutos com as doses de 20, 25, 30, 35 e 40 ug/kg, respectivamente.

A concentração atingida após uma segunda administração em um intervalo menor as cinco meia vidas é superior que a concentração atingida na primeira dose o que pode determinar uma maior duração do efeito ([Malfará et al., 2005](#)). No presente estudo apresenta resultados da simulação após doses únicas portanto após a aplicação de doses repetidas a duração do efeito poderia ser maior.

Um aumento na dose determina um aumento da concentração plasmática máxima, e consequentemente, um aumento no período de eliminação do fármaco ([Gaddini et al., 2018](#)). Considerando que concentração necessária para o efeito desejado de detomidina é de 15 ug/mL

(Gaddini et al., 2018), o presente estudo revelou o tempo de duração do efeito correspondente as mudanças nas doses e na via de administração.

Após a administração via intramuscular o fármaco necessita ser absorvido para ingressar na circulação sistêmica o que pode determinar maior tempo de disposição do fármaco no plasma quando comparado com a via intravenosa; porém, a detomidina rapidamente absorvida pela via intramuscular devido a sua alta lipofilicidade (Grimsrud et al., 2009). Isso poderia explicar os maiores tempos de duração do efeito observados entre as doses de 40 intravenoso (139 min) e 50 intramuscular (378 min), observados na presente simulação.

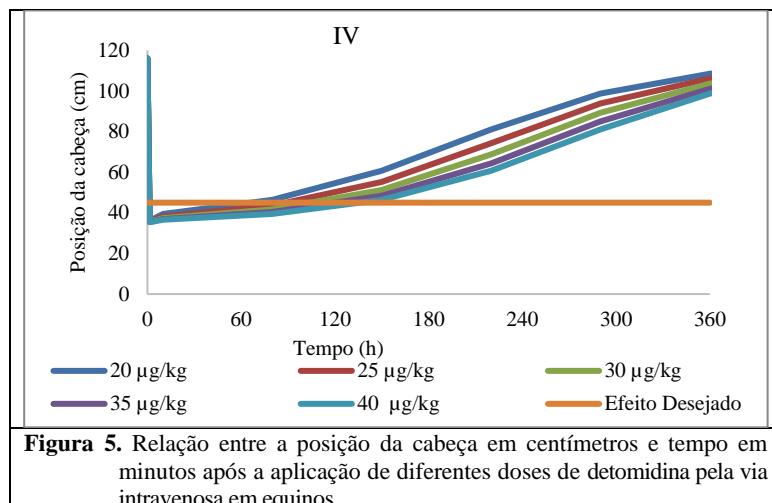


Figura 5. Relação entre a posição da cabeça em centímetros e tempo em minutos após a aplicação de diferentes doses de detomidina pela via intravenosa em equinos

Segundo o estudo realizado por Mostafa et al. (1995), a dose de 20 µg/kg pela via intravenosa em asininos promoveu uma duração de 75 minutos no efeito. Segundo o nosso estudo a duração do efeito em equinos, utilizando a mesma dose, foi de 78 minutos o que indica que o comportamento nas espécies foi similar.

O presente estudo é de extrema importância pois serve como modelo de simulação para estudos futuros que avaliem a influência de outras fontes de variação do efeito, contribuindo para o bem-estar animal (Fontanella & Ferrante, 2019). Além disso, é possível predizer o tempo de duração do efeito de cada dose, estabelecendo qual é a mais adequada segundo a necessidade do procedimento.

Conclusão

O presente estudo concluiu que quanto maior a dose, maior será o tempo de duração do efeito independente da via. Pela via intramuscular ocorre um aumento de aproximadamente 20 minutos para cada 10µg/ml de acréscimo na dose.

Referências

- Fontanella, M. A., & Ferrante, M. (2019). Simulação do efeito antinociceptivo de detomidina em cavalos. *Encyclopédia Biosfera*, 16(29), 827–834. DOI: https://doi.org/10.18677/encibio_2019a66
- Gaddini, L. V., Taffarel, M. O., & Ferrante, M. (2018). Simulação do efeito sedativo de doses altas de detomidina em equinos. *Pubvet*, 12(11), 1–5. DOI: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v12n11a218.1-5>
- Grimsrud, K. N., Mama, K. R., Thomasy, S. M., & Stanley, S. D. (2009). Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. *Equine Veterinary Journal*, 41(4), 361–365. DOI: <https://doi.org/10.2746/042516409x370900>
- Malfará, W. R., Uyemura, S. A., & Queiroz, R. H. C. (2005). Correlação entre dose/concentração plasmática e avaliação de alterações hepáticas e renais em ratos Wistar tratados com o esquema ROM. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38(2), 167–172. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0037-86822005000200008>

- Mama, K. R., Grimsrud, K., Snell, T., & Stanley, S. (2009). Plasma concentrations, behavioural and physiological effects following intravenous and intramuscular detomidine in horses. *Equine Veterinary Journal*, 41(8), 772–777. DOI: <https://doi.org/10.2746/042516409x421624>
- Mostafa, M. B., Farag, K. A., Zomor, E. L., & Bashandy, M. M. (1995). The sedative and analgesic effects of detomidine (Domosedan) in donkeys. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 42(1-10), 351–356. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1995.tb00387.x>
- Salonen, J. S., Vähä-Vahe, T., Vainio, O., & VAKKURI, O. (1989). Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 12(1), 65–72. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1989.tb00643.x>
- Tiburcio, M., Oliveira, M. S., Martini, M. V., Dias, L. G. G. G., & Mattos Junior, E. (2014). Acepromazina, detomidina ou xilazina na sedação em equinos: efeitos hematológicos e bioquímicos. *Revista Acadêmica Ciência Animal*, 12(1), 35–44. DOI: <https://doi.org/10.7213/academica.12.01.ao04>
- Toutain, P.-L., & Bousquet-Mélou, A. (2004). Volumes of distribution. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(6), 441–453. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00602.x>

Histórico do artigo:**Recebido:** 5 de março de 2021.**Aprovado:** 24 de abril de 2021.**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.