

EFEITOS DA CLONIDINA E DA RILMENIDINA SOBRE OS SISTEMAS CARDIORRESPIRATÓRIO E GASTROINTESTINAL DE EQUINOS

EFFECTS OF CLONIDINE AND RILMENIDINE ON CARDIORESPIRATORY AND GASTROINTESTINAL SYSTEMS OF HORSES

José Edgard de Oliveira Alves^{1*}
Scarlatth Ohana Penna dos Santos¹
Fábio Sartori²
Marcelo Flores Catelli²

¹Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

²Universidade Severino Sombra, Vassouras, RJ, Brasil.

*Autor para correspondência - edgardoliveiraalves@hotmail.com

Resumo:

Clonidina e rilmenidina são fármacos utilizados em medicina humana como agentes anti-hipertensivos de ação central devido às suas ações sobre os receptores alfa₂-adrenérgicos e imidazolínicos I₁ no SNC. Atualmente a clonidina é também utilizada como medicação pré-anestésica e em anestésias espinhais e a rilmenidina, apesar da menor seletividade pelo receptor alfa₂-adrenérgico, também tem demonstrado potencial antinociceptivo em modelos experimentais de dor. Neste estudo, seis equinos foram submetidos a quatro tratamentos: grupo R1 (0,014 mg/kg de rilmenidina); grupo R2 (0,021 mg/kg de rilmenidina); grupo Clo (0,002 mg/kg de clonidina) e um grupo controle. Foram avaliadas as frequências cardíaca e respiratória, a pressão arterial sistólica e motilidade intestinal em níveis basais e, em seguida, 60 e 120 minutos após a administração oral dos fármacos. A rilmenidina reduziu a frequência cardíaca nas duas doses testadas, o que não ocorreu com a clonidina; variações discretas na pressão arterial sistólica em todos os tratamentos e redução na frequência respiratória nos tratamentos com 0,021 mg/kg de rilmenidina e 0,002 mg/kg de clonidina também foram observadas. São ainda necessários maiores estudos com doses e vias de administração diferentes para se elucidar maiores efeitos destes fármacos na espécie equina.

Palavras-chave: agonistas alfa₂-adrenérgicos; farmacologia; imidazolininas; motilidade intestinal; pressão arterial.

Abstract:

Clonidine and rilmenidine are drugs used in human medicine as central acting antihypertensive agents due to their actions on the alpha₂-adrenoceptor and I₁ imidazoline receptors in the central nervous system. Currently, clonidine is also used as a pre-anesthetic medication and in spinal anesthesia, and rilmenidine, despite the lower selectivity for alpha₂-adrenergic receptors than clonidine, has also shown antinociceptive potential in experimental pain models. In this study, six horses were submitted to four treatments: R1 group (0.014 mg/kg of rilmenidine); R2 group (0.021 mg/kg of rilmenidine); Clo group (0.002 mg/kg of clonidine), and a control group. The assessment comprehended their heart and respiratory rates, systolic blood pressure and intestinal motility at basal levels and, then, 60 and 120 minutes after the oral administration of the drugs. Rilmenidine decreased heart rate on the

two tested doses, which did not occur in the clonidine treatment; slight variations in systolic blood pressure in all treatments and respiratory rate reduction in treatments with rilmenidine at 0.021 mg/kg and clonidine at 0.002 mg/kg were also observed. Further studies with different dosages and varied administration routes are still necessary in order to elucidate more effects of these drugs on horses.

Keywords: alfa₂-adrenoceptor agonists; blood pressure; imidazolines; intestinal motility; pharmacology.

Enviado em: 14 novembro de 2015

Aceito em: 01 agosto de 2016.

Introdução

A clonidina é um fármaco agonista de receptores alfa₂-adrenérgicos e imidazolínicos introduzido na prática clínica visando, inicialmente, à terapêutica anti-hipertensiva em humanos⁽¹⁾. Todavia, a percepção de um efeito sedativo, acompanhado de hipnose e analgesia, possibilitou sua utilização como medicação pré-anestésica, na anestesia geral e em anestésias espinhais⁽²⁾. Na medicina veterinária, seu uso ainda é pouco empregado, mas alguns trabalhos têm descrito seus efeitos quando utilizada por via epidural. Guirro et al.⁽³⁾ observaram um período de analgesia de 360 minutos com a administração epidural de clonidina em equinos.

A rilmenidina, assim como a clonidina, é utilizada em medicina humana como agente anti-hipertensivo de ação central. Seus efeitos quanto a esta terapêutica são obtidos graças à sua interação com o receptor I₁, levando a uma redução sistêmica do tônus simpático e à redução da resistência vascular periférica⁽⁴⁾. Seu mecanismo de ação é semelhante ao da clonidina, contudo, apresenta maior seletividade para receptores imidazolínicos⁽⁵⁾. Até o momento, inexistem estudos na literatura mundial avaliando os efeitos da rilmenidina em equinos sob qualquer via de administração. Entretanto, estudos anteriores já demonstraram seu efeito antinociceptivo em modelos experimentais de dor neuropática⁽⁶⁾ e somática^(7, 8) em ratos e sua ação sedativa é dose dependente e resultante da ação sobre receptores alfa₂-adrenérgicos no *locus coeruleus*⁽⁹⁾, que consiste em um grupo compacto de corpos celulares noradrenérgicos situados na região dorsal da ponte e considerada uma área crucial no controle do ciclo de sono e vigília⁽¹⁰⁾.

Atualmente, a rilmenidina encontra-se disponível no mercado apenas na forma de comprimidos para administração oral. Já a clonidina encontra-se disponível no mercado brasileiro em apresentações tanto para administração injetável quanto para administração oral. Sabe-se que a clonidina, quando administrada por via oral em humanos, é capaz de induzir sedação e outros efeitos, tais como hipotensão, analgesia e uma ação anti-sialagoga⁽¹¹⁾. Outros autores já adotaram a via oral para administração experimental de fármacos em equinos⁽¹²⁻¹⁶⁾. É o caso, por exemplo, de Olson et al.⁽¹²⁾, que avaliaram os efeitos analgésico e anti-inflamatório da suspensão oral de meloxicam, e Caldwell et al.⁽¹³⁾, que estudaram a eficácia terapêutica da gabapentina em cápsulas em equinos com claudicação.

Diante do exposto, clonidina e rilmenidina podem ser úteis se aplicadas no tratamento de doenças que provoquem dores agudas e/ou crônicas associadas a quadros de hipertensão arterial, como ocorre, por exemplo, na laminite^(17, 18), ou como adjuvantes quando aplicadas em protocolos de analgesia multimodal. Sabendo-se que, apesar de serem efetivos no controle da dor, alguns analgésicos atualmente utilizados podem predispor a importantes reações adversas quando utilizados por períodos prolongados, como é o caso, por exemplo, dos anti-inflamatórios não esteroidais⁽¹³⁾, a busca por fármacos com maior eficiência analgésica e menores efeitos colaterais se torna um desafio de impacto direto sobre a qualidade de vida e o bem-estar dos animais.

Assim, o objetivo do presente trabalho é investigar e comparar os efeitos da administração oral destes fármacos sobre os parâmetros cardiovasculares, respiratórios e digestórios de equinos.

Material e Métodos

O estudo foi realizado na Fazenda Experimental da Universidade Severino Sombra e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da mesma instituição, sob protocolo 001/2014. Foram utilizados seis equinos, machos e fêmeas, com idade média de $13,5 \pm 1,9$ anos, sem raça definida e pesando 362 ± 28 kg. Antes que se desse início às avaliações, foi respeitado um período de repouso de 1 hora para aclimação dos animais nas baias de experimentação. Os animais foram submetidos a quatro tratamentos, organizados da seguinte forma: Grupo R1, que recebeu 0,014 mg/kg de rilmenidina; Grupo R2, cujos animais foram tratados com 0,021 mg/kg de rilmenidina; Grupo Clo, no qual os animais foram tratados com 0,002 mg/kg de clonidina. Os medicamentos foram administrados por via oral junto a uma quantidade pré-estabelecida de 100g de ração. Foi utilizado também um Grupo Controle (GC), no qual os animais receberam as mesmas quantidades de ração dos tratamentos supracitados, contudo, não contendo os comprimidos dos fármacos estudados. Respeitou-se um período de *wash out* de quatro dias entre os tratamentos.

Os parâmetros basais foram avaliados imediatamente antes da administração dos fármacos em cada animal e foram representados por T0. Repetiram-se as avaliações 60 (T60) e 120 minutos (T120) após a administração dos fármacos, avaliando-se as frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR); a pressão arterial sistólica (PAS), pelo método indireto na artéria coccígea, utilizando-se um doppler vascular (MEDMEGA[®], modelo DV610) e um manômetro (Manômetro Aneróide Premium[®]) conectado a um manguito; e a motilidade intestinal (mot.), pela contagem dos movimentos da válvula íleo-cecal em um intervalo de 5 minutos.

As doses de clonidina (Atensina[®], Boehringer Ingelheim) e rilmenidina (Hyperium[®], Servier) foram determinadas por meio de extrapolação alométrica⁽¹⁹⁾, a partir das doses utilizadas em humanos, adotando-se como modelo a taxa metabólica basal (TMB) de um humano de 70 kg e como alvo a TMB de um equino de 500 kg. Sabe-se que os efeitos são dose-dependentes e as doses adotadas foram de duas e três vezes a dose terapêutica anti-hipertensiva para a rilmenidina e duas vezes a dose terapêutica anti-hipertensiva para a clonidina, obtendo-se, assim, os valores das doses já apresentados.

Os resultados foram expressos como a média \pm o erro padrão da média para cada tratamento realizado. As comparações dos resultados dentro de um mesmo tratamento foram analisadas pelo teste *t* pareado de Student, considerando-se significativos os valores de *p* inferiores a 0,05. As comparações entre os diferentes grupos, em um mesmo período de avaliação, foram realizadas por ANOVA e seguidas pelo teste de Tukey, considerando-se um intervalo de confiança de 95%.

Resultados e Discussão

Os resultados mostraram que a rilmenidina, nas doses de 0,014 e 0,021 mg/kg, produziu queda na FC em equinos, conforme mostra a Tabela 1.

Este efeito foi explicado por Guimarães et al.⁽²⁰⁾, que confirmaram que a inibição dos neurônios simpato-excitatórios provocada pela ação dos fármacos ligantes dos receptores imidazolinícos resulta em uma redução da atividade simpática eferente e em aumento do tônus parassimpático, produzindo efeitos hemodinâmicos como a redução da resistência vascular periférica, bradicardia e redução do débito cardíaco secundária à bradicardia. Contudo, até o momento, inexistem outros estudos na literatura mundial avaliando os efeitos deste fármaco na espécie equina.

A dose de 0,002 mg/kg de clonidina não foi capaz de reduzir a FC nos animais testados neste estudo. Em experimentos realizados em humanos avaliando-se os efeitos deste fármaco como medicação pré-anestésica, em administração pela via oral, não foi observada a ocorrência de bradicardia com a dose de 0,1 mg por indivíduo, o que só ocorreu em pacientes submetidos à doses de 0,2 mg de clonidina⁽¹¹⁾. Considerando um humano de 70 kg, a dose de 0,2 mg de clonidina por indivíduo utilizada no estudo

supracitado, quando extrapolada para a espécie equina por meio de cálculos alométricos, corresponde à dose de 0,001 mg/kg, valor inferior à dose utilizada em nossos experimentos. Cruz et al.⁽¹¹⁾ afirmaram que os efeitos da clonidina sobre as variáveis hemodinâmicas são controversos.

Tabela 1. Efeitos dos tratamentos com clonidina e rilmenidina sobre a FC, FR, PAS e motilidade intestinal nos animais avaliados

Parâmetro	Tratamentos	Avaliações		
		T ₀	T ₆₀	T ₁₂₀
FC (bpm)	Controle	39 ±2 ^{Aa}	37 ±2 ^{Aa}	37 ±2 ^{Ba}
	R1	49 ±6 ^{Aa}	42 ±5 ^{Ba}	38 ±2 ^{Ba}
	R2	42 ±2 ^{Aa}	39 ±1 ^{Ba}	36 ±2 ^{Ba}
	Clo	37 ±3 ^{Aa}	36 ±2 ^{Aa}	37 ±2 ^{Aa}
FR (mpm)	Controle	29 ±3 ^{Aa}	29 ±3 ^{Aa}	27 ±2 ^{Aa}
	R1	26 ±1 ^{Aa}	23 ±2 ^{Aab}	26 ±2 ^{Aab}
	R2	27 ±3 ^{Aa}	24 ±3 ^{Bab}	24 ±3 ^{Aab}
	Clo	22 ±2 ^{Aa}	16 ±1 ^{Bb}	18 ±1 ^{Bb}
PAS (mmHg)	Controle	112 ±5 ^{Aa}	119 ±8 ^{Aa}	112 ±6 ^{Aa}
	R1	107 ±4 ^{Aa}	115 ±7 ^{Aa}	114 ±7 ^{Aa}
	R2	106 ±8 ^{Aa}	111 ±9 ^{Ba}	107 ±7 ^{Aa}
	Clo	106 ±7 ^{Aa}	101 ±8 ^{Aa}	101 ±8 ^{Aa}
Mot. (mov./5min.)	Controle	3,8 ±0,3 ^{Aac}	4,5 ±0,2 ^{Bab}	4,5 ±0,2 ^{Aa}
	R1	5,3 ±0,2 ^{Ab}	5,2 ±0,3 ^{Aa}	3,8 ±0,3 ^{Ba}
	R2	3,8 ±0,3 ^{Aac}	3,8 ±0,4 ^{Aab}	3,3 ±0,4 ^{Aa}
	Clo	4,2 ±0,4 ^{Aabc}	3,2 ±0,7 ^{Ab}	3,5 ±0,4 ^{Aa}

FC: Frequência cardíaca; FR: Frequência respiratória; PAS: Pressão Arterial Sistólica; Mot.: Motilidade intestinal; R1: Rilmenidina 0,014 mg/kg; R2: Rilmenidina 0,021 mg/kg; Clo: Clonidina 0,002 mg/kg. Significância ($p < 0,05$). Letras maiúsculas distintas na mesma linha indicam diferença estatística pelo Teste *t* em relação à T₀ do mesmo tratamento; Letras minúsculas distintas na mesma coluna indicam diferença estatística na análise de variância (ANOVA) complementada pelo Teste de Tukey entre os tratamentos em um mesmo momento de avaliação.

A rilmenidina, na dose de 0,014 mg/kg, não foi capaz de provocar alterações estatisticamente significantes na FR. Já a dose de 0,021 mg/kg reduziu a FR em T₆₀, mas não em T₁₂₀. A clonidina provocou redução estatisticamente significativa da FR tanto em T₆₀ quanto em T₁₂₀ (Tabela 1), o que corrobora a literatura consultada⁽²⁾, que descreve uma depressão respiratória leve, semelhante à que ocorre durante o sono fisiológico, no uso de doses terapêuticas dos agonistas alfa₂-adrenérgicos. Por outro lado, doses muito elevadas de clonidina podem induzir depressão respiratória mais significativa.

Em nenhuma das doses testadas a rilmenidina foi capaz de reduzir a pressão arterial sistólica, provocando, até mesmo, um discreto aumento da mesma, como se pode observar na Tabela 1. É proposto que o efeito hipotensor dos agonistas dos receptores I₁ seja eficaz apenas para indivíduos hipertensos com níveis séricos elevados de catecolaminas. Uma vez que animais normotensos não possuem elevação nos níveis destas substâncias, o fármaco não teria efeito aparente⁽²¹⁾. Onrat et al.⁽²²⁾, avaliando os efeitos da rilmenidina sobre o sistema nervoso autônomo cardíaco de voluntários saudáveis, observaram que a administração de uma dose única de rilmenidina não alterou o

equilíbrio simpático-vagal nem a modulação vagal ou simpática durante o exercício e durante o repouso; apesar de haver aumento no tônus vagal, não ocorreu modificação da modulação vagal.

Observou-se que a redução de 106 ± 7 para 101 ± 8 mmHg na PAS após 120 minutos provocada pela clonidina não foi capaz de apontar significância estatística. A esta discreta queda na PAS, pode-se atribuir a mesma justificativa supracitada em relação à atividade hipotensora dos agonistas imidazolínicos I_1 , já que este é um mecanismo de ação compartilhado por ambos. Entretanto, a maior tendência apontada pela clonidina em reduzir da PAS neste estudo pode ser atribuída à sua maior atividade sobre o receptor alfa₂-adrenérgico, quando comparada à rilmenidina. Sobre o efeito dos fármacos desta classe na pressão arterial, é descrito aumento transitório da pressão arterial resultante de estímulo a receptores alfa₁ presentes nos vasos, seguido de uma prolongada hipotensão e depressão generalizada do sistema cardiovascular, evidenciada por bradicardia e diminuição do débito cardíaco, além da hipotensão já citada, provocados tanto pela ação em receptores alfa₂-adrenérgicos no SNC, quanto pelo *feedback* negativo da ativação vagal em resposta à hipertensão inicial⁽²³⁾.

Nos experimentos deste estudo, tanto a rilmenidina nas doses de 0,014 e 0,021 mg/kg quanto a clonidina na dose de 0,002 mg/kg provocaram redução nas contagens absolutas dos movimentos da válvula íleo-cecal. Todavia, com exceção dos resultados do tratamento R1 em T120 (Tabela 1), estes valores não mostraram significância após análise estatística. Apesar disso, a redução numérica da atividade intestinal pode indicar uma tendência em reduzir a motilidade intestinal por estes fármacos, o que condiz com a literatura em que, de uma maneira geral, os agonistas alfa₂-adrenérgicos causam um efeito redutor da atividade intestinal⁽²⁴⁾.

Outro ponto a ser considerado e que pode explicar os efeitos farmacológicos encontrados para ambos os medicamentos nos equinos é o pH do estômago nesta espécie, que difere do pH do estômago humano. O pH do estômago equino, na região média do órgão, varia entre 5 e 6, enquanto na região pilórica pode atingir 2,6 em animais alimentados com dietas exclusivas de feno, o que não ocorre em animais que recebem dietas à base de concentrado⁽²⁵⁾. Em humanos, após a ingestão de alimentos ou líquidos, o pH de 1,5 do estômago se eleva para aproximadamente 3,0. Esta modificação pode afetar a desintegração de cápsulas, drágeas e comprimidos administrados por via oral e, conseqüentemente, prejudicar a absorção do princípio ativo⁽²⁶⁾. Esta informação é importante, pois respalda eventuais diferenças observadas nos efeitos farmacológicos de doses equivalentes dos medicamentos quando administrados por via oral em humanos e em equinos.

Cabe ainda considerar que estudos recentes concluíram que o uso oral de cloridrato de sotalol, um antiarrítmico que atua bloqueando receptores beta-adrenérgicos, parece promissor em equinos⁽¹⁶⁾.

Estes resultados apontaram biodisponibilidade de 48% na administração oral, o que foi considerado por Broux *et al.*⁽¹⁶⁾ como um valor intermediário, porém satisfatório. Contudo, os autores ressaltam a necessidade de maiores estudos em populações maiores e com a avaliação de diferentes doses do fármaco. Serrano-Rodríguez *et al.*⁽¹⁵⁾, investigando os efeitos do ramipril em equinos, observaram que, após a administração oral, a biodisponibilidade do fármaco é baixa. Entretanto, o percentual de inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA) variou de 39,27 a 84,27% em diferentes protocolos utilizando doses de 0,05; 0,1; 0,2; 0,4 e 0,8 mg/kg. Portanto, apesar de a disponibilidade por absorção oral ser baixa, as análises indicaram que houve absorção e bioconversão suficientes para que seu metabólito ramiprilato produzisse inibição de quase 85% das concentrações plasmáticas da ECA. Logo, associando estas informações com os resultados encontrados em nossos experimentos, não se pode afirmar que ambos os fármacos são ineficazes em equinos quando administrados pela via estudada e nas doses empregadas.

Para maior compreensão sobre a absorção da clonidina e da rilmenidina no trato digestório de equinos e à biodisponibilidade dos fármacos e seus metabólitos quando administrados por esta via são necessárias análises das concentrações plasmáticas dos princípios ativos e seus metabólitos, o que não foi objetivo deste estudo, que visou investigar primeiramente os efeitos clínicos destes medicamentos.

Conclusão

Clonidina e rilmenidina apresentaram resultados ainda inconclusivos sobre os parâmetros cardiovasculares neste estudo. Enquanto a rilmenidina reduziu a FC em ambas as doses estudadas sem provocar redução na PAS, a clonidina mostrou tendência em reduzir a PAS sem causar alterações na FC. Tanto a clonidina quanto a rilmenidina, em ambas as doses testadas, revelaram tendência em reduzir a motilidade intestinal. Novos estudos farmacológicos abordando doses mais altas e/ou períodos mais prolongados de tratamento com ambos os medicamentos, além de avaliações farmacocinéticas, como avaliação da biodisponibilidade e a dosagem sérica dos princípios ativos, permitirão melhorar a compreensão dos efeitos da clonidina e da rilmenidina sobre os sistemas cardiovascular, respiratório e gastrointestinal de equinos.

Agradecimentos

Os autores agradecem à USS/FUSVE pela bolsa de iniciação científica concedida para realização deste projeto.

Referências

1. Stähle H. A historical perspective: Development of clonidine. *Baillière's Clinical Anesthesiology*, 2000; 14 (2): 237-246.
2. Alves TCA. Clonidina. In: Cavalcanti IL; Cantinho FAF; Vinagre RCO. *Anestesia Venosa*. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2004, p. 241-261. Portuguese.
3. Guirro ECBP; Sobrinho GR; Ferreira IMM; Valadao CAA. Efeitos comportamental, clínico e analgésico promovidos pela injeção epidural preventiva de morfina, xilazina ou clonidina, em equinos. *Ciência Rural*, 2011; 41 (10): 1790-1796.
4. Reid JL. Rilmenidine: A clinical overview. *The American Journal of Hypertension*, 2000; 13 (6): 106-111.
5. Bricca G; Dontenwill M; Molines A; Feldman J; Tibiriçá E; Belcourt A; Bousquet P. Rilmenidine selectivity for imidazoline receptors in human brain. *European Journal of Pharmacology*, 1989; 163: 373-377.
6. Kim YK; Park JY; Hwang JH. Comparison of antiallodynic effect of intrathecal morphine, brominidine and rilmenidine between neuritis and ligation injury induced neuropathic pain. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2009; 56(4): 425-432.
7. Sabetkasaie M; Khansefid N; Ladgevardi, ARS. Possible role of NMDA receptors in antinociception induced by rilmenidine in mice in the formalin test. *European Journal of Pain*, 2007; 11: 535-541.
8. Hajhashemi V; Minaiyan M; Seyedabadi M. Effect of tiazidine, rilmenidine, and yohimbine on naloxon-induced morphine withdrawal syndrome in mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2007; 6(2): 115-121.
9. Li YW; Dampney RAL. Clonidine and rilmenidine suppress hypotension induced for expression in the lower brainstem of the conscious rabbit. *Neuroscience*, 1995; 66 (2): 391-402.
10. Tibiriçá E; Feldman J; Mermet C; Monassier L; François G; Bousquet P. Selectivity of rilmenidine for nucleus reticularis lateralis, a ventrolateral medullary structure containing imidazoline-preferring receptors. *European Journal of Pharmacology*, 1991; 209: 213-221.
11. Cruz JRS; Cruz DFBM.; Castelo Branco B; Santiago AEQ; Amaral JLG. Clonidina como medicação pré-

anestésica em facectomias: Comparação entre as doses de 100 µg e 200 µg. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2009; 6 (59): 694-703.

12. Olson ME; Fierheller E; Burwash L; Ralston B; Schatz C; Matheson-Bird H. The efficacy of meloxicam oral suspension for controlling pain and inflammation after castration in horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2015; 35: 724-730.

13. Caldwell FJ; Taintor J; Waguespack W; Sellers G; Johnson J; Lin HC. Effect of orally administered gabapentin on chronic lameness in horses, 2015; 35(6): 536-540.

14. Menucci V; Luci G; Vanni M; Sgorbini M; Intorre L. Withdrawal time of phenylbutazone administered to healthy horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jevs.2015.08.012>.

15. Serrano-Rodríguez JM; Gómez-Díez M; Castejón-Riber C; Mena-Bravo A; Priego-Capote F; Caballero JMS et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ramipril and ramiprilat after intravenous and oral doses of ramipril in healthy horses. *The Veterinary Journal*; 2015; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.024>.

16. Broux B; Clercq DD; De Decloedt A; De Baere S; Devreese M; Van Der Vekens N et al. Pharmacokinetics of intravenously and orally administered sotalol hydrochloride in horses and effects on surface electrocardiogram and left ventricular systolic function. *The Veterinary Journal*, 2015; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.09.021>.

17. Johnson PJ; Wiedmeyer CE; LaCarrubba A; Ganjan VKS; Messer NT. Laminitis and the Equine Metabolic Syndrome. *Veterinary Clinician of North America: Equine Practice*, 2010; 26(2): 239-255.

18. Hunt RJ; Wharton RE. Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of chronic laminitis in North America. *Veterinary Clinician of North America: Equine Practice*, 2010; 26(1): 141-153.

19. Pachaly JR. Terapêutica por Extrapolação Alométrica. In: Cubas ZS; Silva JCR; Catão-Dias JL. *Tratado de Animais Selvagens – Medicina Veterinária*. 1 ed. São Paulo: Roca, 2006. p. 1215-1223. Portuguese.

20. Guimarães AG; Catelli MF; Tibiriçá, E. Medicamentos Anti-Hipertensivos de Ação Central. In: Couto AA; Kaiser SE. *Manual de Hipertensão Arterial da sociedade de Hipertensão do Estado do Rio de Janeiro*. São Paulo: Lemos Editorial, 2003. 244 p. Portuguese.

21. Ferreira RB. Síntese e avaliação de 2-aminotiazolina como potenciais ligantes para receptores imidazólicos. 2012. 190 f. Dissertação (Mestrado em química orgânica) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 2012. Disponível em: <http://www.biq.iqm.unicamp.br/arquivos/teses/ficha97679.htm>.

22. Onrat E; Kaya D; Kerpeten K; Kilit C; Celik A. Efectos de la rilmenidina en la función del sistema nervioso autónomo cardíaco de voluntarios sanos. *Revista Española de Cardiología*, 2004; 57(8): 745-750.

23. Spinosa HS; Spinosa FRN. Sobre os efeitos farmacológicos da xilazina. *Biotemas*, 1991; 4 (2): 111-122.

24. Zullian C; Menozzi A; Pozzoli C; Poli E; Bertini S. Effects of α_2 -adrenergic drugs on small intestinal motility in the horse: An in vitro study. *The Veterinary Journal*, 2011; 197: 342-346.

25. Brandi RA; Furtado CE. Importância nutricional e metabólica da fibra na dieta de equinos. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 2009; 38: 246-258.

26. Moura MRL; Reyes FGR. Interação fármaco-nutriente: Uma revisão. *Revista de Nutrição*, 2002; 15 (2): 223-238.