

Ademir Cassiano da Rosa

A farmacocinética e os efeitos sedativos e comportamentais dos cloridratos de xilazina e de detomidina, administrados por diferentes vias, em asininos Nordestinos (*Equus asinus*)

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Antonio José de Araujo Aguiar

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Suzane Lilian Beier

Botucatu - SP

2014

Ademir Cassiano da Rosa

A farmacocinética e os efeitos sedativos e comportamentais dos cloridratos de xilazina e de detomidina, administrados por diferentes vias, em asininos Nordestinos (*Equus asinus*)

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Antonio José de Araujo Aguiar

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Suzane Lilian Beier

Botucatu - SP

2014

Ademir Cassiano da Rosa

A farmacocinética e os efeitos sedativos e comportamentais dos cloridratos de xilazina e de detomidina, administrados por diferentes vias, em asininos Nordestinos (*Equus asinus*)

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Antonio José de Araujo Aguiar
Presidente e Orientador
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu

Prof^a. Dr^a. Sílvia Renata Gaido Cortopassi
Departamento de Cirurgia - VCI
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – USP – São Paulo

Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes
Departamento de Medicina Veterinária
Centro de Ciências Agroveterinárias – UDESC – Lages

Botucatu, 27 de Agosto de 2014.

Dedicatória

Aos meus pais, Ademir da Rosa e Rita de Cássia Paes da Rosa, minha irmã Kassiele da Rosa, minha avó Therezinha Coelho da Silva Paes e minha namorada Marina Perissinotto Dal Pont por todo amor, fé, força e apoio incondicional creditados a mim.

Agradecimentos

Nossa, são tantas as pessoas que em maior ou menor parte, e que de alguma forma me ajudaram a chegar até aqui, que espero não ser injusto e não esquecer de ninguém, mas se por um acaso eu esquecer alguém, sintam-se todos muito agradecidos.

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus pela dádiva da vida, e por sempre colocar em meu caminho pessoas maravilhosas, que sempre foram muito humanas comigo, mesmo nos dias atuais com esse mundo cada vez mais em um ritmo frenético.

Aos meus pais RITA DE CÁSSIA PAES DA ROSA e ADEMIR DA ROSA, vocês são meu norte, nos momentos mais difíceis vocês sempre fizeram valer o significado da palavra família, quero um dia ser para os filhos que eu venha a ter um pai tão bom quanto vocês são para mim e minha irmã. Vocês são fantásticos, amo muito vocês.

A minha irmã KASSIELE DA ROSA e minha avó TEREZINHA COELHO DA SILVA PAES, por todo amor, força, ajuda e companheirismo que vocês sempre dispõem a nossa família.

Á minha namorada MARINA PERISSINOTTO DAL PONT você é uma companheira maravilhosa, compreensiva mesmo em meus momentos de ausência. Você me acalma nos momentos mais turbulentos, além de ser linda em ambos os lados. Você me faz uma pessoa muito melhor. Te amo. Também é Dona MARIA e ao LEONARDO DAL PONT, mesmo distantes, vocês são muito especiais e são minha segunda família.

Ao meu orientador professor ANTONIO JOSÉ DE ARAUJO AGUIAR pela oportunidade, confiança, paciência, pela ousadia em acreditar e por ser incansável em viabilizar e concretizar este experimento tão grandioso. Faço das suas as minha palavras,

além de orientado sou seu amigo. Foi muito proveitosa, e aprendi muito com a nossa parceria. Pode contar sempre comigo.

Á minha antiga orientadora, e atual co-orientadora oficial SUZANE LILIAN BEIER, que desde minha iniciação científica me carrega no colo. Todo seu entusiasmo em ensinar, e sempre mais do que disposta a ajudar mesmo nos momentos mais difíceis fazem toda a diferença. Seu incentivo, apoio e companheirismo sempre me deixam deslumbrado em trabalhar com você e querer ter você por perto. Sou muito grato por tudo Su. E também não posso deixar de agradecer ao CLAUDIO MATTOSO (TUCANO) pela amizade, incentivo e apoio. Muito obrigado Su e Tuc.

Ao professores STELIO PACCA LOUREIRO LUNA e FRANCISCO JOSÉ TEIXEIRA NETO, e novamente ao professor ANTONIO JOSÉ DE ARAUJO AGUIAR pela humildade e conhecimentos compartilhados. Foi muito gratificante trabalhar durante estes anos com ícones da anestesiologia veterinária brasileira que se dedicam integralmente, mesmo com muitas dificuldades, para o crescimento e reconhecimento desta bela arte, visando sempre oferecer os melhores serviços e excelência em pesquisa.

Á professora ROSÂNGELA PECCININI e a técnica de laboratório KELLY PESTANA pela análise das amostras de plasma de xilazina e de detomidina na FCFAR/UNESP Araraquara.

As pessoas que junto comigo foram “ponta firme” e quase viraram “zumbis” me acompanhando durante muitas madrugadas frias em Botucatu durante a fase de experimentação e cuidados dos animais, são eles: CARLIZE LOPES, CAROLINA QUARTERONE, RÔMULO NUNES, DARIO CEDEÑO, LEANDRO MACHADO e ADRIANA VIEIRA KLEIN. Ninguém faz nada sozinho, e sem vocês seria impossível a realização deste experimento. Meu muito obrigado, jamais esquecerei todo esforço e dedicação desta equipe.

Aos amigos da pós-graduação LÍVIA, LÍDIA, CARLOS RENATO, MARILDA, GULHERME, FLÁVIA, ALFREDO, FELIPE, THAISA pela companhia e trabalho em equipe, em especial a MIRIELY STEIM DINIZ, NADIA CROSIGNANI OUTEDA e ADRIANA VIEIRA KLEIN, que me acolheram em um momento muito difícil, vocês foram demais.

Aos funcionários ANA TARDEVO, CLOTILDE, JAIRO, PARDAL, pela amizade, boa convivência e a prontidão em ajudar sempre.

Aos meus antigos orientadores, onde tudo começou e me despertaram para a Anestesiologia AURY NUNES DE MORAES, NILSON OLESKOVICZ, todo o apoio, incentivo, ajuda e conhecimentos de vocês me ajudaram nos momentos mais difíceis, além disso sou muito honrado em ter a amizade de vocês.

Á todos da acupuntura STELIO, MALU, JEAN, NICOLE, NUNO, BIANCA pela oportunidade em conhecer e estudar sobre a medicina tradicional chinesa, além da amizade, boa convivência e conhecimento compartilhado.

Aos dois casais que me adotaram e foram minhas famílias em Botucatu, CARLIZE LOPES e TIAGO GOULART, e ao HUGO SALVADOR OLIVEIRA e THAYANA CRISTINA WANGINIAK (e agora mais o VICENTE) pela nossa amizade, churrascos, jantares, encontros, afinidades, que com certeza fizeram toda a diferença.

Á BABALOO nossa mascote aqui de casa que nos alegra e cada dia nos conquista ainda mais com seu jeito cativante, nos fazendo lembrar que devemos levar a vida de forma mais leve, e que não desgrudou de mim nem por um minuto nestes tempos de estresse e ansiedade.

Á todos do VECAF, FILÃO, HUGO, RUFFLES, LÉO, GUIGO, BENE, FLORZINHA, nosso talento para o futebol um dia á de ser reconhecido.

Á Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, pelo financiamento da bolsa de doutorado (Processo FAPESP nº 2012/00037-9) e à UNESP, pela oportunidade de realização de mais uma etapa de minha formação.

Á todos os asininos que participaram desta “saga” contribuindo para maiores conhecimentos científicos a respeito desta espécie. Obrigado pela oportunidade de trabalhar com esta espécie geniosa, inteligente, curiosa, repleta de história, e apaixonante. Foi muito bom este tempo que passamos juntos e poder aprender um pouquinho mais sobre esta espécie. Sentirei muitas saudades.

Enfim meu muito obrigado obrigado a todos. Foi muito sofrido e trabalhoso, mas se me perguntassem se eu faria tudo denovo, sem titubear responderia: com certeza, é claro que sim!

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”

Leonardo da Vinci

Resumo

ROSA, A. C. A farmacocinética e os efeitos sedativos e comportamentais dos cloridratos de xilazina e de detomidina, administrados por diferentes vias, em asininos nordestinos (*Equus asinus*) Botucatu, 2014. 117p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu.

Os objetivos do estudo foram avaliar a farmacocinética e os efeitos sedativos e comportamentais dos cloridratos de xilazina e de detomidina administrados pelas vias intravenosa (IV) e intramuscular (IM) em asininos nordestinos. Na fase I foram utilizadas 6, e na fase II 8 jumentas. A metodologia das Fases I e II foram semelhantes, exceto pelas análises farmacocinéticas da Fase II. Na fase I doses crescentes de xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e de detomidina (10, 20 e 30 µg/kg) pelas vias IV e IM, com o intuito da escolha das doses a serem utilizadas na fase II. Os efeitos sedativos e comportamentais foram avaliados na Fase I pela variação de altura da cabeça, grau de ataxia e respostas a estímulos sonoros, acompanhado do registro de variáveis cardiorrespiratórias. Na fase II foram colhidas amostras seriadas de sangue para análise das concentrações plasmáticas de xilazina e de detomidina pelas vias intravenosa e intramuscular nos momentos: imediatamente antes, e 1, 1,5, 2, 4, 6, 10, 15, 30, 60, 90, 180, 270, 360, 540 e 720 minutos após as administrações. As concentrações plasmáticas de xilazina e de detomidina foram determinadas por HPLC e espectrometria de massa. O teste de Tukey foi empregado na análise das variáveis quantitativas, e o teste de Wilcoxon para as variáveis não-paramétricas. Para a comparação das concentrações plasmáticas e variáveis farmacocinéticas entre vias de administração para o mesmo fármaco utilizou-se o teste t pareado ($p < 0,05$). A menor dose de xilazina pela via IM não promoveu sedação ou alterações cardiorrespiratórias em nenhum momento após a administração. Com as doses de 1,0 e 1,5 mg/kg houve redução de altura de cabeça a partir de 20 até 45 e 60 minutos respectivamente predominando ataxia de grau leve com ambas as doses. Com 10, 20 e 30 µg/kg de detomidina IM houve redução de altura de cabeça entre 30 e 60, 20 e 90 e até 90 minutos respectivamente predominando ataxia leve com 10 e 20 e entre leve e moderada com 30µg/kg. Pela via IV, 10 µg/kg de detomidina causou ataxia entre leve e moderada e redução de altura de cabeça até 45 minutos. As doses de 20 e 30 µg/kg prolongou a redução de altura de cabeça até 90 minutos predominando ataxia moderada. A dose de xilazina 0,5 mg/kg apresentou ataxia leve e abaixamento de cabeça

durante 30 minutos; com 1 mg/kg ataxia moderada e redução de altura de cabeça durante 45 minutos e com 1,5 mg/kg abaixamento de cabeça até 60 minutos com intensa ataxia nos primeiros 10 minutos. Não foram observadas diferenças em relação a resposta ao estímulo sonoro independente das doses dos fármacos e vias de administração utilizadas. Alterações cardiorrespiratórias (bradicardia, bloqueios atrioventriculares de 2º grau e bradipnéia) características dos fármacos ocorreram de forma dose e via dependente, com alterações mais pronunciadas ocorrendo com o aumento das doses e pela via IV. Na fase II as concentrações plasmáticas de detomidina IV e IM foram detectáveis por 180 e 360 minutos respectivamente. A detomidina IV apresentou perfil bicompartimental, com $t_{1/2\alpha}$ de 5,01 min, $t_{1/2\beta}$ de 30,01 min, Vd de 629 mL/kg, MRT de 31,59 min e CL de 15,39 mL/kg/min; e pela via IM $t_{1/2\beta}$ de 77,78 min, Vd de 1641 mL/kg, MRT de 133 min, CL de 14,19 mL/kg/min com F de 80%. As concentrações plasmáticas de xilazina foram detectáveis por 90 e 270 minutos pelas vias IV e IM respectivamente, apresentando perfil monocompartimental por ambas as vias de administração. Pela via IV a $t_{1/2\beta}$ foi de 23 min, Vd de 323 mL/kg, MRT de 32 min e CL de 9,87 mL/kg/min. Pela via IM $t_{1/2\beta}$ de 53 min, Vd de 749 mL/kg, MRT 79 min, CL de 9,73 mL/kg/min e F de 77%. As doses de 0,5 e 1,0 mg/kg de xilazina e 10 e 20 µg/kg de detomidina para as vias IV e IM respectivamente promoveram sedação moderada com duração de ação mais curta em asininos nordestinos comparado a espécie equina. A xilazina e a detomidina apresentaram rápida absorção, $t_{1/2}$ mais curtas, valores de Vd e CL mais elevados em asininos comparados a espécie equina, justificando a duração de ação mais curta nesta espécie.

Palavras-chave: farmacocinética, xilazina, detomidina, sedativos, asininos.

Abstract

ROSA, A. C. Pharmacokinetics, sedative and behavioral effects of xylazine and detomidine chloride administered by different routes in northwestern donkeys (*Equus asinus*) Botucatu, 2014. 117 p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu.

The objectives of this study were to evaluate the pharmacokinetics, behavioral and sedative effects of xylazine and detomidine hydrochlorides administered by intravenous (IV) and intramuscular (IM) routes in northwestern donkeys. Six donkeys were used in phase I and eight donkeys in phase II. The methods used in both phases (I e II) were similar, except by pharmacokinetical analysis in phase II. IN phase I crescent doses of xylazine (0.1, 1.0 and 1.5 mg/kg) and detomidine (10, 20 and 30 µg/kg) by IV and IM routes, with the objective for selection of doses to be used in phase II. The behavioral and sedative effects were evaluated in phase I by variations in head height, ataxia degree and responses to sound together with the cardiorrespiratory variables. In phase II were harvested blood samples for analysis of plasma concentration of xylazine by intravenous and intramuscular routes in moments: before, and 1, 1.5, 2, 4, 6, 10, 15, 30, 60, 90, 180, 270, 360, 540, 720 minutes after administration. The plasma concentration of xylazine and detomidine were determined by HPLC and mass spectrometry. The tukey test was used for parametric, and Wilcoxon test for non-parametric variables. For comparison of plasma concentration and pharmacokinetical variables between routes and for the same sedative were used the t paired test ($P < 0.05$). The lowest dose of IM xylazine did not cause sedation or cardiorrespiratory changes at any time after administration. The doses of 1.0 and 1.5 mg/kg had head drop from 20 to 45 and 60 minutes respectively, with predominance of mild ataxia with both doses. With 10, 20 and 30 µg/kg of IM detomidine was reduced head height between 30 and 60, 20 and 90, and up to 90 minutes respectively with predominance of mild ataxia in 10 and 20 doses and between mild and moderate with 30 µg/kg. By intravenous route 10 µg/kg of detomidine caused mild to moderate ataxia and head drop until 45 minutes. Doses of 20 and 30 µg/kg prolonged the head drop to up 90 minutes with predominance of mild ataxia. No difference were observed for responses to sound independently of the doses or route used. Cardiorespiratory changes (bardycardia, atrioventricular second degree block and bradypnoea) characteristics of the sedatives occurred

in manner dose and route dependent, with pronounced changes occurring with increasing doses and for IV route. In phase II the detomidine concentration was detected by IV and IM routes for 180 and 360 minutes respectively. The IV detomidine showed two-compartment profile with the $t_{1/2\alpha}$ 5.01 min, $t_{1/2\beta}$ 30.01 min, Vd of 629 mL/kg, MRT 31.59 min and CL of 15.39 mL/kg/min; while by IM route $t_{1/2\beta}$ 77.78 min, Vd of 1641 mL/kg, MRT 133 min, CL 14.19 mL/kg/min and F 80%. Plasma concentrations of xylazine were detectable for 90 and 270 minutes for IV and IM routes respectively, showing monocompartmental profile in both routes of administration. For IV route the $t_{1/2\beta}$ was 23 min, Vd of 323 mL/kg, MRT 32 min and CL 9.87 mL/kg/min. The IM route had $t_{1/2\beta}$ of 53 min, Vd 749 mL/kg, MRT 79 min, CL 9.73 mL/kg/min and F of 77%. The doses of 0.5 and 1.0 mg/kg of xylazine, 10 and 20 μ g/kg of detomidine for IV and IM route respectively showed moderate sedation with shorter duration in northeastern donkeys compared to horses. Xylazine and detomidine presented fast absorption, shorter $t_{1/2}$ and higher Vd and CL in donkeys compared to horses, justifying the shorter duration of action in this specie.

Key words: pharmacokinetics, xylazine, detomidine, sedatives, donkeys.

Lista de Figuras

Figura 1-	a. Imagem da câmera posicionada lateral ao tronco de contenção registrando a imagem de perfil do animal. b. Imagem da câmera posicionada atrás do tronco de contenção registrando a imagem em plano caudal simultaneamente.....	36
Figura 2-	Mediana e valores máximos de escores de resposta ao estímulo sonoro dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 µg/kg) administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos.....	44
Figura 3-	a. Asininino no tronco de contenção, com abaixamento de cabeça após a administração do fármaco sedativo, seta amarela indicando altura de cabeça, considerada a distância entre o lábio inferior e o solo; b. Asinino encostando os lábios no solo após a administração de 30 µg/kg de detomidina via intravenosa.....	46
Figura 4-	Porcentagem de altura de cabeça dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina nas doses de (10, 20 e 30 µg/kg) administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos.....	47
Figura 5-	Média e desvio-padrão ($\bar{x} \pm DP$) de altura de cabeça (cm) dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 µg/kg) administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos...	48
Figura 6-	Mediana e valores máximos de escores de grau de ataxia dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 µg/kg) administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos...	50
Figura 7-	Média e desvio-padrão ($\bar{x} \pm DP$) de frequência cardíaca (FC) dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 µg/kg) administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos...	52
Figura 8-	Média e desvio-padrão ($\bar{x} \pm DP$) de frequência respiratória (mpm) dos tratamentos xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 µg/kg) administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos.....	54
Figura 9-	Concentrações plasmáticas, altura de cabeça (cm e %) e escore de ataxia para dos tratamentos detomidina administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos.....	59
Figura 10-	Concentrações plasmáticas, altura de cabeça (cm e %) e escore de ataxia dos tratamentos com xilazina administrados pelas vias IV e IM em asininos Nordestinos.....	64

Lista de Tabelas

Tabela 1-	Valores médios e desvio padrão ($\bar{x} \pm DP$) de período de latência (segundos) e duração de ação (minutos) dos grupos xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados pelas vias intramuscular (IM) e intravenosa (IV), em asininos Nordestinos.....	43
Tabela 2-	Mediana, valores mínimos e máximos de resposta ao estímulo sonoro dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.....	43
Tabela 3-	Mediana, valores mínimos e máximos de resposta ao estímulo sonoro dos tratamentos com detomidina (10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.....	44
Tabela 4-	Valores médios \pm desvios-padrão, e em porcentagem (%) de altura de cabeça em relação ao solo dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.....	46
Tabela 5-	Valores médios \pm desvios-padrão, e em porcentagem (%) de altura de cabeça em relação ao solo dos tratamentos com detomidina (10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.....	47
Tabela 6-	Mediana, valores mínimos e máximos de grau de ataxia para os tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.....	49
Tabela 7-	Mediana, valores mínimos e máximos de grau de ataxia dos tratamentos com detomidina (10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.....	50
Tabela 8-	Valores médios e desvio padrão ($\bar{x} \pm DP$) de frequência cardíaca (bpm) dos tratamentos xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados pelas vias intramuscular (IM) e intravenosa (IV), em asininos Nordestinos.....	51
Tabela 9-	Valores médios e desvio padrão ($\bar{x} \pm DP$) de frequência respiratória (mpm) dos tratamentos xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados pelas vias intramuscular (IM) e intravenosa (IV), em asininos Nordestinos.....	53
Tabela 10-	Mediana, valores mínimos e máximos de escore de coloração de mucosa (CM) dos	

	tratamentos xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordesteiros.....	55
Tabela 11-	Mediana, valores mínimos e máximos de tempo de preenchimento capilar (TPC) dos tratamentos xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordesteiros.....	56
Tabela 12-	Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x}\pm DP$) do período de latência (segundos) e dura�o dos efeitos sedativos (minutos) de doses de detomidina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IV e 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IM), administradas em asininos Nordesteiros.....	58
Tabela 13-	Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x}\pm DP$) de frequência cardíaca (bpm), frequência respiratória (mpm), e altura de cabeça (cm e %); e valores de mediana e valores mínimos e máximos de tempo de preenchimento capilar (segundos), colora�o de mucosa (escore), grau de ataxia (escore) e respostas a estímulo sonoro (escore) após a administra�o de doses de detomidina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IV e 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IM) em asininos Nordesteiros.....	58
Tabela 14-	Variáveis farmacocinéticas do cloridrato de detomidina administrado pelas vias intravenosa (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e intramuscular (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) em asininos Nordesteiros.....	60
Tabela 15-	Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x}\pm DP$) das concentra�es plasmáticas (ng/mL) de doses de detomidina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IV e 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IM), administradas em asininos Nordesteiros.....	61
Tabela 16-	Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x}\pm DP$) do período de latência (segundos) e dura�o dos efeitos sedativos (minutos) de doses de xilazina (0,5 mg/kg – IV e 1,0 mg/kg – IM), administradas em asininos Nordesteiros.....	62
Tabela 17-	Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x}\pm DP$) de frequência cardíaca (bpm), frequência respiratória (mpm), e altura de cabeça (cm e %); e valores de mediana e valores mínimos e máximos de tempo de preenchimento capilar (segundos), colora�o de mucosa (escore), grau de ataxia (escore) e respostas a estímulo sonoro (escore) após a administra�o de doses de xilazina (0,5 mg/kg – IV e 1,0 mg/kg – IM) em asininos Nordesteiros.....	63
Tabela 18-	Variáveis farmacocinéticas do cloridrato de xilazina administrado pelas vias intravenosa (0,5 mg/kg) e intramuscular (1,0 mg/kg) em asininos Nordesteiros.....	65
Tabela 19-	Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x}\pm DP$) das concentra�es plasmáticas ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de doses de xilazina (0,5 mg/kg – IV e 1,0 mg/kg – IM), administradas em asininos Nordesteiros.....	66

Sumário

Resumo

Abstract

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

1	Introdução.....	19
2	Revisão de literatura.....	23
2.1	Asininos nordestinos.....	23
2.2	Os agonistas α -2 adrenérgicos em asininos.....	24
2.3	A Farmacocinética de agonistas α -2 adrenérgicos em equídeos.....	26
3	Objetivos.....	30
3.1	Objetivos gerais.....	30
3.2	Objetivos específicos.....	30
4	Material e método.....	31
4.1	Fase I – Determinação de doses de xilazina e detomidina para sedação em jumentos Nordestinos.....	31
4.1.1	Material biológico.....	31
4.1.2	Preparação do animais.....	32
4.1.3	Procedimento experimental.....	33
4.2	Fase II – Análise farmacocinética e os efeitos sedativos de xilazina e detomidina.....	37
4.2.1	Material biológico.....	37
4.2.2	Preparação do animais e procedimento experimental.....	37
4.2.3	Análise farmacocinética.....	39
4.3	Análise estatística.....	41
5	Resultados.....	42
5.1	Fase I.....	42
5.1.1	Período de latência e duração de efeitos sedativos.....	42
5.1.2	Resposta a estímulo sonoro.....	43
5.1.3	Altura de cabeça.....	45

5.1.4	Grau de ataxia.....	48
5.1.5	Frequência cardíaca.....	51
5.1.6	Frequência respiratória.....	52
5.1.7	Coloração de mucosa e tempo de preenchimento capilar (TPC).....	54
5.2	Fase II.....	57
5.2.1	Cloridrato de detomidina.....	57
5.2.1.1	Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios.....	57
5.2.1.2	Análise farmacocinética.....	60
5.2.2	Cloridrato de xilazina.....	62
5.2.2.1	Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios.....	62
5.2.2.2	Análise farmacocinética.....	65
6	Discussão.....	67
7	Conclusões.....	84
	Referências.....	85
	Apêndices.....	92

1. Introdução

O jumento (*Equus asinus*) foi domesticado há aproximadamente 5000 anos, e até hoje é empregado como meio de transporte, além de exercer papel fundamental na agricultura de subsistência e trabalhos nas fazendas em todo o mundo ⁽¹⁾.

A população mundial de asininos foi estimada pela “Food and Agriculture Organization – FAO” em 43.496.677 animais no ano de 2008. No Brasil, há cerca de 2,2 milhões de asininos e muares, sendo 1.001.587 jumentos, dos quais 90,6% estão concentrados na região Nordeste ⁽²⁾. Aproximadamente cinco milhões de equídeos são utilizados no manejo diário do rebanho bovino nacional, e apesar da importância econômica desta atividade agropecuária, grande parte da população asinina e muar não recebe com regularidade atenção e cuidados profissionais veterinários. Quando há esta necessidade, torna-se evidente a carência de conhecimentos específicos sobre o comportamento, a fisiologia e os efeitos terapêuticos de substâncias e medicamentos nessa espécie. Na tentativa de se contornar o problema, é frequente a extrapolação de informações oriundas da espécie equina, quando invariavelmente os jumentos são reconhecidos como “equinos menores com orelhas maiores”, desconsiderando-se diferenças morfofisiológicas e comportamentais importantes existentes entre cavalos e jumentos.

A adaptação dos asininos a ambientes desérticos, com pouca oferta de água, os torna aptos a sobreviver onde os cavalos não poderiam ⁽³⁾. Estas características adaptativas incluem as capacidades de manutenção do volume plasmático, até mesmo com a perda de 20% dos fluidos corporais ⁽⁴⁻⁶⁾ e de restauração rápida do equilíbrio hídrico após a ingestão de água ⁽⁴⁾; a maior variabilidade de termorregulação para reduzir o estresse térmico causado por alterações de temperatura ambiente, a disposição para a ingestão de alimentos considerados não-palatáveis a cavalos, e possivelmente, diferenças na susceptibilidade a afecções de mortalidade elevada

em equinos^(4,5,7). Outro aspecto que diferencia os asininos dos equinos é a capacidade elevada de biotransformação hepática de determinadas substâncias e medicamentos, relacionada ao sistema enzimático citocromo P450 característico da espécie^(6,8).

Estudos farmacocinéticos demonstraram que os asininos, em comparação aos equinos, apresentam maior taxa de biotransformação de diversos fármacos como a gentamicina⁽⁹⁾, a cetamina⁽¹⁰⁾ e o meloxicam⁽¹¹⁾, necessitando de doses mais elevadas e intervalos de aplicação mais curtos, para a manutenção de concentrações plasmáticas eficazes⁽¹²⁾. O éter gliceril guaiacol, apesar de apresentar biotransformação mais rápida em jumentos, produz decúbito com dose 40% inferior a necessária para causar o mesmo efeito em cavalos⁽⁵⁾. Em jumentos “Mammoth” (*Equus asinus americanus*) a taxa de depuração da cetamina é mais elevada quando comparada às observadas em muares⁽¹⁰⁾ e em equinos⁽¹³⁾.

O equilíbrio hídrico diferenciado e a biotransformação hepática facilitada, influenciam significativamente a distribuição pelo organismo dos medicamentos administrados em asininos. Portanto, a extrapolação direta para asininos das doses utilizadas em equinos pode acarretar em ação farmacológica reduzida, respostas clínicas de menor intensidade e efeitos tóxicos⁽⁶⁾.

Os agonistas α_2 -adrenérgicos são os fármacos mais utilizados na sedação e medicação pré-anestésica em equinos. Porém, existem poucos estudos sobre o emprego de agentes desse grupo farmacológico em asininos^(10,14-20) e muares^(10,21,22), além de alguns artigos de revisão contendo informações oriundas de experiências clínicas dos seus autores^(3,5,12,23-25). Outros estudos incluem os agonistas α_2 como integrantes de protocolos de anestesia intravenosa em jumentos^(12,26,27) e muares⁽²³⁾.

Além das diferenças entre as espécies asinina e equina, deve-se considerar também a diversidade existente entre as raças e os tipos de asininos nos estudos sobre a administração de fármacos e a avaliação dos seus efeitos. Os relatos atualmente disponíveis na literatura, em que foram avaliadas ações farmacológicas e efeitos comportamentais causados por agentes pré-

anestésicos e anestésicos em asininos, foram executados empregando-se jumentos “Mammoth”⁽¹⁰⁾, Miniatura^(12,28), “Standard”^(5, 8, 11, 27, 30, 31), Indiano⁽¹⁶⁾ e Italiano⁽³²⁾, raças ou tipos não existentes no Brasil.

O jumento Nordestino apresenta origem, características morfológicas e comportamentais muito distintas dos asininos avaliados nos artigos anteriormente citados. Essas diferenças podem influenciar significativamente a farmacocinética e os efeitos de agentes pré-anestésicos e anestésicos, tornando questionáveis a confiabilidade e a aplicação clínica das informações atualmente disponíveis, para este tipo de asinino brasileiro.

A realização deste estudo foi motivada pela carência de informações sobre o emprego clínico de agonistas α_2 -adrenérgicos em asininos, especificamente em jumentos Nordestinos. Estudos controlados com objetivo de avaliar efeitos sedativos e cardiorrespiratórios dos cloridratos de xilazina e de detomidina em jumentos Nordestinos ainda não foram realizados, bem como as doses mais adequadas de ambos os fármacos, a serem administradas pelas vias intravenosa e intramuscular, são indefinidas para estes animais.

Os agonistas α_2 são os principais fármacos utilizados para a sedação e a analgesia em equídeos. Apesar disso, os perfis farmacocinéticos de todos os agentes deste grupo farmacológico, incluindo a xilazina e a detomidina, não foram descritos na espécie asinina. Assim, este trabalho foi desenvolvido com o intuito de contribuir para a compreensão da farmacologia de dois agonistas α_2 em asininos, uma espécie doméstica bastante diversa da equina, que possui grande importância social e econômica em nosso país, porém é ainda pouco conhecida e estudada pela medicina veterinária.

Os resultados farmacocinéticos obtidos podem orientar a determinação das doses mais eficazes de xilazina e de detomidina, administradas pelas vias intravenosa e intramuscular, para a espécie asinina, comparando-se os efeitos sedativos, cardiorrespiratórios e comportamentais

com as concentrações plasmáticas de ambos os fármacos mensuradas de amostras sanguíneas colhidas simultaneamente.

2.Revisão de Literatura

2.1 Asininos Nordestinos

Há poucos registros sobre a origem do jumento Nordestino a qual é fundamentada em hipóteses, a mais aceita é que estes animais descendem de asininos oriundos do norte da África. Acredita-se que Martin Afonso de Souza em 1534, os tenha trazido da Ilha da Madeira e do arquipélago das ilhas Canárias para São Vicente. Em 1549, Thomé de Souza trouxe em sua caravela “Golfe” jumentos oriundos de Cabo Verde para a Bahia ⁽³³⁾.

O jumento Nordestino é um tipo de jumento considerado uma “raça natural” na área geográfica que se estende da Bahia até no Maranhão no chamado Polígono das secas. Hemsdorff ⁽³⁴⁾ descreve morfológicamente o jumento nordestino como um animal de cabeça pesada, fronte convexa, narinas estreitas, lábios finos, olhos pequenos, orelhas longas e bem dirigidas, cernelha apagada, peito estreito, dorso curto e cortante, garupa pouco musculosa, angulosa e inclinada. São animais que possuem membros muito finos, cascos pequenos e sólidos, coxas magras e aprumos defeituosos. A pelagem geralmente cinzenta, em todas as suas tonalidades, e com raias escuras características da espécie. É um animal de porte médio, com altura entre 90 e 110 cm.

Este tipo de asinino nacional é de grande importância social e econômica no Nordeste do Brasil, onde por muito tempo contribuiu para o desenvolvimento da região. Conhecido popularmente como “Jegue” ou “Jerico”, ainda serve como meio de transporte e de trabalho junto a populações rurais, e devido a sua importância, é considerado por muitos como um membro do núcleo familiar. É um animal de menor estatura, porém muito forte, de aspecto rústico e possui comportamento diverso do jumento Pêga ⁽³⁵⁾.

Ano após ano, a população de jumentos Nordestinos vem diminuindo, sob o risco até da extinção destes animais por diversos motivos. No ano de 1954 milhares de jumentos foram abatidos para a produção de vacina anti-rábica. Além disso, é grande a incidência de frigoríficos clandestinos que exportam sua carne para o preparo de ração para animais, principalmente para o Japão. Estes animais são negligenciados, e devido ao valor zootécnico praticamente inexistente não existe o interesse comercial em sua criação.

2.2 Os agonistas α_2 -adrenérgicos em asininos

Os agonistas α_2 -adrenérgicos são os fármacos mais utilizados para a sedação, contenção química e analgesia em equinos. Podem ser administrados pelas vias intramuscular, intravenosa, epidural e sublingual. Os seus efeitos sedativos são bem conhecidos na espécie equina, porém ainda pouco avaliados ou descritos na espécie asinina.

Atuam no sistema nervoso central, reduzindo a descarga simpática e a liberação de norepinefrina na fenda sináptica. A sedação observada em equinos é caracterizada por sonolência, abaixamento da cabeça, ptose labial, ataxia e exposição do pênis. Os efeitos sedativos e cardiorrespiratórios são dose-dependentes ⁽³⁶⁾, bem marcantes em equinos, e incluem bradicardia, bloqueio atrioventricular e aumento nas resistências vasculares pulmonar e sistêmica ⁽³⁷⁾. Porém, as respostas a estímulos auditivos e ao toque são mantidas, embora atenuadas ⁽³⁸⁾.

Os efeitos sedativos dos agonistas α_2 têm sido avaliados em equinos utilizando-se algumas variáveis como a altura de cabeça em relação ao solo, respostas a estímulos sonoros e escores de grau de ataxia ^(39,40).

Os efeitos da xilazina na contenção química de asininos foram avaliados por Seleim et al. ⁽¹⁸⁾, observando-se sedação entre 2 e 3 minutos após a administração intravenosa, e analgesia

de longa duração, com redução significativa da frequência cardíaca em todos os animais. Varshney et al. ⁽¹⁶⁾ avaliaram as doses de 0,5 e 1,1 mg/kg de xilazina em asininos observando sedação dose-dependente, e a dose de 1,1 mg/kg promoveu sedação mais intensa e analgesia. Em asininos não domados, e nos de raça Miniatura, doses de xilazina superiores às preconizadas para equinos também foram necessárias para se obter sedação adequada, assim como os muares que, aparentemente, necessitam receber doses de xilazina (1,6 mg/kg – IV) ou de detomidina (0,03 mg/kg – IV) 50% superiores as administradas em jumentos e cavalos ⁽³⁾.

A detomidina é um agonista α_2 comumente utilizado em equinos para promover sedação e analgesia. Devido a sua característica altamente lipofílica, este fármaco é rapidamente absorvido pela via intramuscular, possuindo grande afinidade pelo sistema nervoso central ⁽⁴¹⁾, sendo considerado cinquenta vezes mais potente que a xilazina ⁽⁴²⁾.

Mostafa et al. ⁽¹⁵⁾ avaliaram os efeitos sedativos da detomidina em asininos administrando as doses de 5, 10, 20 e 40 μ g/kg pela via intravenosa, observando sedação adequada nas doses de 5 e 10 μ g/kg, e analgesia e sedação mais intensa a partir de 20 μ g/kg.

El-Maghraby e Atta ⁽¹⁷⁾ avaliaram doses crescentes de detomidina (10, 20 ou 40 μ g/kg) de forma isolada ou associada ao butorfanol pela via intravenosa, observando analgesia a partir de 20 μ g/kg, com a associação ao butorfanol promovendo sedação e analgesia mais intensas. Seleim et al. ⁽¹⁸⁾ utilizaram diferentes doses de detomidina pela via intravenosa (10, 20, 40, 60 e 140 μ g/kg) e intramuscular (20 e 40 μ g/kg), observando a ocorrência de decúbito a partir de 60 μ g/kg pela via intravenosa. Por ambas as vias, o efeito analgésico foi mais duradouro que a sedação.

A associação de detomidina (10 μ g/kg – IV) e butorfanol (25 μ g/kg - IV) produziu em asininos sedação e analgesia adequadas para a realização de orquiectomias e laparoscopias em posição quadrupedal ⁽¹⁹⁾.

Alves et al. ⁽²¹⁾ avaliaram o uso de romifina em muares não domados pelas vias intravenosa e intramuscular, observando que pela via intravenosa o efeito sedativo foi mais intenso, porém afirmaram que no caso de animais irascíveis a via intramuscular é a de escolha pela facilidade de administração do fármaco. El-Maghraby et al. ⁽⁴³⁾ avaliaram o uso de romifidina em jumentos nas doses de 35, 70 e 100 µg/kg, observando que o efeito analgésico foi mais curto que o sedativo, e a dose de 70 µg/kg promoveu sedação e analgesia adequada com ataxia de grau leve.

2.3 A farmacocinética de agonistas α_2 -adrenérgicos em equídeos

A farmacocinética é a área da farmacologia que estuda os efeitos do organismo sobre o fármaco administrado em seu interior, compreendendo as fases de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação. O conhecimento da farmacocinética de fármacos sedativos e anestésicos possibilita a predição de efeitos farmacodinâmicos, período de latência e duração de ação. Estudos farmacocinéticos de antimicrobianos ^(9, 44), anti-inflamatórios não-esteroides ^(11, 31, 45, 46), cetamina ⁽¹⁰⁾, éter gliceril guaiacol ⁽⁵⁾ e tramadol ⁽²⁷⁾ foram realizados em asininos. Porém, até o presente não foram encontrados relatos descrevendo a farmacocinética de agonistas α_2 -adrenérgicos em asininos.

Há poucos estudos disponíveis sobre as farmacocinéticas da xilazina ^(22,47) e da detomidina ⁽⁴⁸⁻⁵⁴⁾ em equinos, e apenas um relato científico sobre a farmacocinética da xilazina em muares ⁽²²⁾.

Garcia-Villar et al. ⁽⁴⁷⁾ descreveram a farmacocinética do cloridrato de xilazina administrado pelas vias intravenosa e intramuscular nas espécies equina, bovina, ovina e canina, pelo método analítico HPLC. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos apresentaram pequena variação entre espécies, com os valores das meias-vidas de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) e de

eliminação ($t_{1/2\beta}$) em equinos sendo 5,9 e 50 minutos, respectivamente, pela administração intravenosa. A via intramuscular o pico da concentração plasmática (CP) de xilazina foi mensurado entre 12 e 14 min, e a biodisponibilidade foi calculada entre 40 a 48%.

Latzel et al. ⁽²²⁾ avaliaram a farmacocinética da xilazina administrada na dose de 0,6 mg/kg (IV) em equinos e muares durante a realização de procedimentos dentários. As variáveis: $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ e tempo de residência médio (MRT) apresentaram resultados inferiores nos muares (0,7, 31,6 e 33 minutos, respectivamente), em comparação aos obtidos nos equinos (1,6, 46,6 e 45 minutos, respectivamente).

Os dois primeiros estudos farmacocinéticos com detomidina foram realizados por Salonen ⁽⁴⁸⁾ e Salonen et al. ⁽⁴⁹⁾. O primeiro apresenta as variáveis farmacocinéticas obtidas de apenas um cavalo, em que administrou-se 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (IV) do fármaco. No relato seguinte a farmacocinética da detomidina (80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IV e IM) administrada em seis equinos foi descrita. A técnica para detecção e quantificação da detomidina, empregada em ambos os estudos, foi a de radioimunoensaio, técnica de sensibilidade inferior ao método analítico de cromatografia líquida-espectrometria de massa, além não detectar de forma distinta metabólitos e o “fármaco-mãe” ⁽⁵¹⁾.

Grimsrud et al. ⁽⁵¹⁾ descreveram a farmacocinética da detomidina (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IV e IM) em equinos como modelo de distribuição monocompartimental. Os valores das variáveis farmacocinéticas obtidos para as vias intravenosa e intramuscular, respectivamente, foram: $t_{1/2\beta}$ 26,36 e 53 minutos, e área sob a curva (ASC) 2495 e 1311 ng/mL/min. Outras variáveis obtidas para ambas as vias de administração foram: MRT de 38,7 minutos, volume de distribuição (Vd) 470,5 mL/kg e clearance 12,4 mL/kg/min. A biodisponibilidade da detomidina foi de 54%. Os autores mensuraram concentrações plasmáticas maiores do fármaco após a administração pela via intravenosa.

Mama et al. ⁽³⁹⁾ observaram uma correlação positiva entre as concentrações plasmáticas de detomidina administrada pelas vias intravenosa e intramuscular (30 µg/kg) e os efeitos sedativos observados em equinos. As concentrações plasmáticas máximas ($C_{max} = 105,4$ e $6,9$ ng/mL) foram detectadas 1,5 e 90 minutos após as aplicações intravenosa e intramuscular, respectivamente. As mudanças comportamentais e alterações em parâmetros fisiológicos foram de maior magnitude após a administração intravenosa, comparadas as observadas com a via intramuscular.

Elfenbein et al. ⁽⁵⁰⁾, administraram 10 e 20 µg/kg (IV) de detomidina, e descreveram o modelo de distribuição bicompartimental para ambas as doses em equinos, com o $Vd = 1640$ e 1233 mL/kg, $MRT = 45$ e 59 minutos e $t_{1/2\alpha} = 6,4$ e $12,2$ minutos, respectivamente. A dose de detomidina aparentemente alterou a farmacocinética, pois a dose mais elevada reduziu o clearance e elevou a $t_{1/2\alpha}$.

Hubbell et al. ⁽⁵²⁾, avaliaram a farmacocinética da detomidina em equinos em repouso e submetidos a exercício físico. A dose de 40 µg/kg (IV) foi administrada a seis equinos e as variáveis farmacocinéticas calculadas, respectivamente, foram: $t_{1/2} = 26$ e 46 minutos, $Vd = 585$ e 1296 mL/kg, $MRT = 37$ e 66 minutos e $Cl = 16$ e 20 mL/kg/min. A detomidina produziu picos menores de CP, foi amplamente distribuída, e eliminada mais lentamente em cavalos após o exercício.

Recentemente, o perfil farmacocinético da detomidina administrada via sublingual foi descrito em equinos.

Kaukinen et al. ⁽⁵⁴⁾, calcularam a biodisponibilidade da detomidina (40 µg/kg), em 22 e 38,2% após aplicações sublingual e intramuscular, respectivamente. Outras variáveis farmacocinéticas calculadas para as vias sublingual, intramuscular e intravenosa, respectivamente, foram: ASC (13,97, 28,65 e 78,12 ng/mL/h) e C_{max} (4,16, 11,16 e 103,24 ng/mL).

DiMaio Knych e Stanley ⁽⁵³⁾ relataram os seguintes valores de variáveis farmacocinéticas, após administração de detomidina sublingual: $t_{1/2} = 90$ minutos, $T_{max} = 0,6$ h, $C_{max} = 160,5$ ng/mL, $ASC = 138,6$ ng/mL/h e $MRT = 60$ minutos.

L'Ami et al. ⁽⁴⁰⁾ observaram que a detomidina (40 μ g/kg), administrada via sublingual, foi detectada por até 48 e 60 horas em amostras de plasma e urina, respectivamente. Bradicardia pronunciada foi observada após quarenta minutos, além de redução significativa de altura de cabeça associada a ataxia registradas após 60 minutos da administração.

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

- Avaliar os efeitos sedativos, cardiorrespiratórios e comportamentais das administrações dos cloridratos de xilazina e de detomidina, pelas vias intravenosa e intramuscular, correlacionando-os às concentrações plasmáticas dos fármacos respectivos, em jumentos nordestinos.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar as doses de xilazina e de detomidina, administradas pelas vias intravenosa e intramuscular, mais adequadas para causar sedação em jumentos Nordestinos, pela avaliação dos sinais clínicos e comportamentais produzidos.
- Calcular as variáveis farmacocinéticas de xilazina e de detomidina, administradas pelas vias intramuscular e intravenosa, utilizando os valores das concentrações plasmáticas mensurados.
- Descrever o perfil farmacocinético de xilazina e de detomidina, administradas pelas vias intramuscular e intravenosa, em asininos nordestinos.

4. Material e Método

O estudo foi previamente analisado e aprovado pela “Câmara de Ética no Uso de Animais – CEUA” da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Unesp, câmpus de Botucatu, sob o protocolo nº 269/2011-CEUA.

4.1 Fase I – Determinação de doses de xilazina e detomidina para sedação em jumentos Nordestinos

4.1.1 Material biológico

Foram empregados seis asininos, fêmeas não-gestantes, tipo Nordestino, hígdos, com idade variando entre três e oito anos e pesando entre 111 e 150 kg ($131,1 \pm 10,8$ kg), adquiridos de criadores do município de Sumé, Estado da Paraíba e transportados até o câmpus de Botucatu, seis meses antes do início dos procedimentos experimentais.

Os animais foram agrupados e alocados em piquete coletivo medindo 20 X 22,5 m (450 m² de área total, ou 75 m²/asinino), alimentados com feno de capim “coast-cross”, silagem pré-secada de azevém, ração comercial para equinos¹, além de suplementação com sal mineral, tendo acesso livre a bebedouro automático instalado no interior dos piquetes. Eram inspecionados diariamente por um dos membros da equipe para verificação das condições gerais do ambiente, da alimentação e do comportamento dos animais.

Todos os asininos foram vacinados contra tétano, rinopneumonite, influenza e encefalomielite equinas², vermifugados³ e receberam a aplicação de ectoparasiticida⁴.

¹ Corcel Mix[®] – Presence Nutrição Animal.

² Lexington-8[®] – Laboratórios Vencofarma do Brasil Ltda.

³ Ivergel Composto[®] – Ourofino Agronegócio.

Os exames laboratoriais: hemograma completo e análises bioquímicas hepática e renal foram realizados em intervalos de três meses. Exames físicos periódicos foram realizados em todos os animais antes e durante a fase experimental. Os animais foram também submetidos a testes sorológicos para anemia infecciosa equina e mormo, e todos apresentaram resultado negativo para essas afecções.

4.1.2 Preparação do animais

Os procedimentos experimentais foram executados no Centro Cirúrgico de Grandes Animais, Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Unesp, câmpus de Botucatu.

O processo de condicionamento dos asininos ao ambiente experimental foi iniciado três meses antes da execução do estudo. Cada animal era conduzido por um dos membros da equipe até o local de trabalho, onde permanecia no interior de um tronco de contenção física para equídeos durante aproximadamente duas horas. Enquanto o asinino encontrava-se contido, era submetido a exame físico simples, seu pelo era escovado, e recebia pequenas porções de ração comercial para equinos, ou de torrão de melaço de cana, como recompensa. Cada animal foi submetido a esta rotina diversas vezes até que estivesse condicionado, entrando e saindo do tronco de contenção com tranquilidade e sem relutância.

No dia anterior à realização do protocolo experimental, cada animal foi conduzido do piquete de manutenção até o Área de Cirurgia de Grandes Animais do Hospital Veterinário, onde seu peso era aferido em uma balança digital para grandes animais. Em seguida, era realizada a tricotomia da região cervical, sobre o sulco jugular, no lado direito do pescoço. Os

⁴ Butox[®] P – MSD Saúde Animal.

locais de aplicação de três eletrodos eletrocardiográficos adesivos: regiões escapular e cardíaca esquerdas, e base do pescoço, sobre o sulco jugular direito, foram submetidos à tricotomia.

Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas no interior de uma baia para equinos, onde permaneciam na noite anterior a cada procedimento. Durante este período tinham acesso livre à água.

Os procedimentos experimentais foram executados entre 3:00 e 7:00 horas da manhã. Adotou-se esse período de trabalho por não haver estímulos sonoros e trânsito de veículos, pessoas ou animais nas imediações, que poderiam interferir na avaliação dos efeitos sedativos dos fármacos utilizados.

Os animais foram alocados no tronco de contenção em que foram condicionados previamente. Para a administração dos fármacos pela via intravenosa, foi realizada a implantação percutânea e com técnica asséptica de um cateter de polietileno 14G⁵ na veia jugular direita, sendo este coaptado a um adaptador PRN⁶.

4.1.3 Procedimento experimental

Todos os animais foram submetidos a seis tratamentos com cloridrato de xilazina⁷ (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg, pelas vias intravenosa e intramuscular), e seis tratamentos com cloridrato de detomidina⁸ (10, 20 e 30 µg/kg, pelas vias intravenosa e intramuscular), administrados de forma aleatória em intervalos de sete dias.

As doses individuais calculadas de xilazina e de detomidina foram diluídas em solução de NaCl 0,9%⁹, em quantidade suficiente para o volume final de 10 mL, administrados durante

⁵ Insyte[®] – BD Comercial Hospitalar Ltda.

⁶ Adaptador PRN – BD Comercial Hospitalar Ltda.

⁷ Sedomin[®] – Laboratórios König S.A.

⁸ Dormiun V[®] – Agener União Saúde Animal.

⁹ Solução Fisiológica 0,9% – JP Indústria Farmacêutica S.A.

um minuto pela via intravenosa. Em seguida, o cateter foi preenchido com 3 mL de solução de NaCl 0,9% contendo heparina¹⁰ (10 UI/mL), para a manutenção do acesso venoso.

Para os tratamentos pela via intramuscular, a cateterização jugular não foi executada, e os fármacos foram administrados (diluídos com solução de NaCl 0,9% em quantidade suficiente para o volume final de 10 mL), após antissepsia da região cervical, na área do músculo trapézio direito.

Os efeitos sedativos foram avaliados pela mensuração da distância do lábio inferior em relação ao solo (altura da cabeça), respostas à estimulação sonora e o grau de ataxia, conforme a descrição a seguir:

A. Resposta a estímulo sonoro: Estímulo realizado por um forte bater de palmas efetuado por um dos avaliadores, posicionado um metro de distância atrás do animal. A resposta a esse estímulo foi avaliada de acordo com escores de 1 a 5 em que: 1 = ausência de resposta; 2 = resposta discreta (ex: movimentos das orelhas); 3 = resposta leve (ex: levanta a cabeça calmamente); 4 = resposta moderada (ex: movimentação brusca da cabeça e orelhas abaixadas) e 5 = resposta severa (ex: movimentação ou vocalização, “zurro”), modificado de Mama et al. ⁽³⁹⁾.

B. Altura da cabeça: mensurada em centímetros (cm), utilizando-se uma escala graduada em intervalos de 10 cm, fixada em posição lateral ao tronco de contenção, medindo-se a distância do lábio inferior ao solo. Esta mensuração foi considerada a altura de cabeça inicial individual (100%). Os valores absolutos registrados nos momentos de avaliação foram convertidos em percentuais relativos ao registrado inicialmente.

¹⁰ Hepamax S® – Blau Farmacêutica S.A.

C. Grau de ataxia: Avaliado pelo posicionamento do animal no tronco de contenção, de acordo com o método modificado de Bryant et al. ⁽⁵⁵⁾, atribuindo-se escores de 0 a 3 descrevendo as alterações observadas: 0 = coordenação muscular, com o animal mantendo-se em equilíbrio; 1 = estabilidade postural, mas com movimentos corporais laterais rítmicos e discretos; 2 = movimentos corporais mais intensos com tendência à inclinação em um dos lados do tronco de contenção e 3 = apoio do corpo em um dos lados do tronco de contenção, membros pélvicos cruzados e flexões frequentes e súbitas das articulações carpais.

As variáveis fisiológicas avaliadas foram:

D. Frequência (FC) e ritmo cardíacos: avaliados através de traçado eletrocardiográfico por meio de eletrocardiógrafo computadorizado¹¹ e seleção da derivação I (DI), com os eletrodos adesivos aplicados a pele em posição “base-ápice”, segundo a descrição a seguir: eletrodo “braço direito” no sulco jugular direito, eletrodo “braço esquerdo” no quinto espaço intercostal esquerdo, e o eletrodo “perna esquerda” posicionado sobre a escápula esquerda.

E. Frequência respiratória (f): avaliada através de observação dos movimentos do gradil costal durante um minuto.

F. Coloração da mucosa oral (CM): avaliada pela observação da coloração da mucosa oral e classificada por escores pré-estabelecidos: 1 = mucosa rósea, 2 = congesta ou cianótica, e 3 = aumento da vascularização local com coloração avermelhada ⁽³⁹⁾.

¹¹ ECGPC - TEB® – Tecnologia Eletrônica Brasileira.

G. Tempo de preenchimento capilar (TPC): compreendido pelo intervalo de tempo para o retorno do fluxo e a coloração da mucosa gengival imediatamente após uma compressão digital.

Os efeitos sedativos (altura de cabeça, resposta ao estímulo sonoro e grau de ataxia), e as variáveis fisiológicas foram registrados antes (basal), e durante 90 minutos após a administração dos fármacos nos seguintes momentos: 5, 10, 20, 30, 45, 60 e 90 minutos.

Em todos os momentos de avaliação, as variáveis fisiológicas, o grau de ataxia e a altura da cabeça foram mensurados previamente à avaliação da resposta ao estímulo sonoro. Imagens dos animais posicionados no tronco de contenção foram registradas em vídeo digital, em cada momento de avaliação, simultaneamente por meio de duas câmeras (uma em plano lateral ao tronco de contenção, registrando imagens do perfil dos animais; e a segunda posicionada atrás do tronco de contenção, gravando imagens em plano caudal) (Figura 1).



Figura 1 - **a.** Imagem da câmera posicionada lateral ao tronco de contenção registrando a imagem de perfil do animal. **b.** Imagem da câmera posicionada atrás do tronco de contenção registrando a imagem em plano caudal simultaneamente.

O período de latência dos efeitos sedativos compreendeu o intervalo entre a administração dos fármacos e o momento em que a altura de cabeça apresentou redução superior a 20% do valor individual inicial, com o jumento apresentando sinais evidentes de sedação ⁽⁵⁴⁾. A duração da sedação efetiva compreendeu o período em que o jumento apresentou valores de altura de cabeça iguais ou superiores a 50% do valor individual registrado no momento basal ⁽⁵⁶⁾.

4.2 Fase II – Análise farmacocinética e os efeitos sedativos de xilazina e detomidina

4.2.1 Material biológico

Foram empregados oito asininos, fêmeas não-gestantes, tipo Nordestino, hípidos, com idade variando entre três e oito anos e pesando entre 110 e 190 kg ($139,2 \pm 22$ kg), seis dos quais foram também incluídos na Fase I do estudo. Todos adquiridos de criadores do município de Sumé, Estado da Paraíba e transportados até o câmpus de Botucatu, seis meses antes do início dos procedimentos experimentais.

Os procedimentos de alocação dos animais, manejo alimentar e sanitário foram os mesmos descritos para a Fase I do procedimento experimental.

4.2.2 Preparação dos animais e procedimento experimental

A preparação dos animais seguiu o protocolo semelhante ao descrito na Fase I. Os procedimentos de jejum alimentar, tricotomia, implantação de cateter venoso para administração de fármacos e de contenção física foram os mesmos adotados na Fase I.

Um cateter de poliuretano para longa permanência¹² (14G X 20 cm), foi implantando na veia jugular esquerda, seguindo a técnica de Seldinger⁽⁵⁷⁾, 48 horas antes do início do procedimento experimental. Uma torneira de três vias¹³ foi coaptada ao cateter, sendo “lavado” e preenchido com solução de NaCl 0,9% contendo heparina (10 UI/mL), em intervalos de três horas.

As doses de xilazina e de detomidina administradas pelas vias intravenosa e intramuscular na Fase II foram selecionadas entre as empregadas na Fase I. Utilizou-se como critério para a seleção as doses que produziram efeitos sedativos mais evidentes (ex: cabeça mais baixa em relação ao solo), associados a ataxia de menor intensidade.

Todos os animais foram submetidos a quatro tratamentos: xilazina (0,5 mg/kg – IV e 1,0 mg/kg – IM) e detomidina (10 µg/kg – IV e 20 µg/kg – IM), administrados em sequência aleatória, respeitando-se intervalos mínimos de sete dias entre estes.

As técnicas de administração dos fármacos pelas vias intravenosa e intramuscular, e as avaliações dos efeitos sedativos e os registros das variáveis fisiológicas foram realizados conforme descrito na Fase I.

Amostras sangue venoso (10 mL) foram colhidas através do cateter para posterior dosagem das concentrações plasmáticas de xilazina e de detomidina. As colheitas foram realizadas imediatamente antes (basal), e 1, 1,5, 2, 4, 6, 10, 15, 30, 60, 90, 180, 270, 360, 540 e 720 minutos após as administrações de xilazina e de detomidina pelas vias intravenosa e intramuscular. O cateter era preenchido imediatamente após as colheitas com 10 mL de solução de NaCl 0,9% contendo heparina (10 UI/mL), para a manutenção da viabilidade do acesso venoso.

¹² Long Term MILACATH® Kit – Mila International Inc.

¹³ Torneira de três vias – Nipro Medical Ltda.

As amostras foram acondicionadas de imediato em tubos contendo heparina¹⁴ e centrifugadas¹⁵ a 2.000 rpm durante 10 minutos para a separação do plasma. Este era recolhido e dividido em três frações, que foram armazenadas sob temperatura de -70°C até o início do processamento analítico.

4.2.3 Análise farmacocinética

Os métodos de análise das concentrações plasmáticas de xilazina e detomidina foram desenvolvidos e validados para cromatografia líquida/espectrometria de massa (LC/MS) baseando-se nas técnicas de determinação para os mesmos fármacos descritas por Mama et al.⁽³⁹⁾ e Ringer et al.⁽⁵⁸⁾.

As amostras de plasma (1mL) foram adicionadas a 20 µL de padrão interno (clonidina 10ugL) e homogeneizadas em vórtex por 30s. Adicionou-se 20 µL de NaOH 2,5N e 2mL de acetato de etila, homogeneizou-se em vórtex por 30 segundos e em seguida submeteu-se à centrifugação por 10min a 13000g. A fase orgânica foi retirada (1,5mL) e evaporada à secura em equipamento concentrador Genevac®. O resíduo foi ressuspendido com 100 µL de fase móvel e 20 µL foram injetados no sistema cromatográfico.

A detecção espectrométrica de massa foi realizada através de um instrumento triplo quadripolo (MS/MS), utilizando o monitoramento de reações múltiplas (MRM). Íons foram gerados em modo de ionização positiva utilizando uma interface de eletro-spray. Os parâmetros utilizados foram: capilaridade 3,5kV extrator 3V, cone 25V e colisão 18V temperatura da interface 120°C e temperatura de dessolvatação 450°C. O fluxo de gás de dessolvatação (nitrogênio) foi de 800L/h. A fase móvel foi constituída de ácido fórmico a 0,1% e metanol em

¹⁴Vacutainer Tubos Hemogard – Becton Dickinson.

¹⁵Centrífuga Excelsa Baby I – Fanem.

modo gradiente. A temperatura da coluna foi mantida em 30°C, fluxo da fase móvel 0,2 mL/min, volume de injeção 20 µL e tempo de corrida 10 minutos.

As transições monitoradas, obtidas a partir do MRM da xilazina foram m/z 221,2- 90,0 e para a detomidina m/z 187,2-80,8. Para o padrão interno clonidina, a transição monitorizada foi entre m/z 230,05-172,0. Os limites de confiança do método foram determinados de acordo com a resolução da ANVISA (RDC nº27, de 17 de maio de 2012) para a validação de métodos bioanalíticos. Os limites de confiança do método para xilazina tiveram limite de quantificação (LQ) 0,1 µg/mL, e de detecção de (LD) 0,5 µg/mL, e para detomidina LQ de 0,1 ng/mL e LD de 0,5 ng/mL.

Os parâmetros farmacocinéticos dos cloridratos de xilazina e de detomidina foram calculados com base nas curvas de concentração plasmática versus tempo construídas de acordo com o protocolo experimental. Os valores das concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) e os tempos em que essas concentrações foram determinadas (T_{max}), de ambos os fármacos, foram obtidos diretamente dos dados experimentais. As áreas sob as curvas: ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$, foram respectivamente calculadas pelo método dos trapezoides e pela equação $ASC_{0-\infty} = ASC_{0-t} + C_{pn}/k_e$, onde C_{pn} representa a última concentração plasmática determinada experimentalmente.

As biodisponibilidades (F) dos fármacos administrados pelas vias IM e IV foram calculadas a partir da relação das $ASC_{0-\infty}$ entre ambas.

As constantes de eliminação (k_{el}) foram determinadas pela equação $0,693/t_{1/2}$, e as meias-vidas de eliminação pelo método gráfico. As constantes de absorção para a via IM foram calculadas pela equação $0,693/t_{1/2\alpha}$, e as meias-vidas de absorção pelo método dos resíduos.

Os valores da taxa de depuração (CL) foram obtidos pela equação $CL = dose/ASC_{0-\infty}$. Para a via IM, foi considerado o fator biodisponibilidade.

Os valores do volume de distribuição (Vd) e do tempo de residência médio (MRT) foram respectivamente calculados pelas equações: $Vd = CL/kel$ e $MRT = ASMC/ASC$.

4.3 Análise estatística

Inicialmente a distribuição das variáveis foi analisada e estatísticas descritivas foram produzidas. Modelos de medidas repetidas ⁽⁵⁹⁾ foram utilizados para comparar a FC e a *f* médias entre os tratamentos e momentos. Um termo de interação entre tratamento e momento foi incluído nos modelos para testar a hipótese de que a diferença entre tratamentos foi dependente do momento analisado. A estrutura de covariância de simetria composta foi usada para modelar a correlação entre as medidas repetidas dentro do mesmo animal. O teste de Tukey foi usado para ajustar os valores P resultantes de comparações múltiplas. Para as variáveis que apresentaram desvios de um padrão Gaussiano de distribuição, análises não paramétricas foram empregadas. Inicialmente, o teste da soma de pontos de Wilcoxon ⁽⁵⁹⁾ foi usado para comparar os tratamentos em cada momento. Adicionalmente, o teste de postos de sinais de Wilcoxon amostras pareadas ⁽⁵⁹⁾ foi utilizado para comparações entre cada momento e o momento basal dentro de cada tratamento.

Para a comparação das concentrações plasmáticas e variáveis farmacocinéticas entre as diferentes vias de administração para o mesmo fármaco utilizou-se o teste t pareado.

O nível de significância estatística foi definido como 0,05.

5. Resultados

5.1 Fase I

5.1.1 Período de latência e duração de efeitos sedativos

A xilazina e a detomidina apresentaram períodos de latência mais curtos em todas as doses administradas pela via intravenosa, em comparação às doses intramusculares respectivas. A dose mais elevada de xilazina (1,5 mg/kg – IV) foi a que apresentou período de latência de menor duração (30 ± 5 segundos) quando comparada a dose de 0,5 mg/kg – IV (60 ± 15 segundos). A xilazina na dose de 0,5 mg/kg – IM não causou efeitos sedativos, e não houve diferenças significativas no período de latência entre as doses 1,0 e 1,5 mg/kg – IM. Os períodos de latência de detomidina não apresentaram diferenças significativas entre as doses administradas, quando comparadas entre si, em cada via de administração (Tabela 1).

A duração dos efeitos sedativos produzidos pela xilazina com as doses de 1,0 e 1,5 mg/kg – IM, foi semelhante. Efeitos sedativos de duração mais curta foram observados após a administração de detomidina $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ – IV, quando comparados a dose de $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ – IV. O mesmo foi observado com xilazina $0,5 \text{ mg}/\text{kg}$ – IV, em comparação a dose $1,5 \text{ mg}/\text{kg}$ – IV (Tabela 1).

Tabela 1 - Valores médios e desvio padrão ($\bar{x} \pm DP$) de período de latência (segundos) e duração de ação (minutos) dos grupos xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 μ g/kg) administrados pelas vias intramuscular (IM) e intravenosa (IV), em asininos Nordestinos.

Tratamento	IM		IV	
	Latência	Duração de efeito	Latência	Duração de efeito
Xilazina 0,5mg/kg	-	-	60±15Aa	35±15Aa
1,0 mg/kg	590±162Ba	47±7Aa	40±12Aab	53±20Aab
1,5 mg/kg	736±200Ba	51±7Aa	30±5Ab	68±19Bb
Detomidina 10 μg/kg	1000±451Ba	33,3±5,7Aa	75±37Aa	63±15Ba
20 μg/kg	740±236Ba	70±10Ab	75±56Aa	77±15Aab
30 μg/kg	580±227Ba	77±5,6Ab	45±16Aa	88±3Bb

A,B – Letras maiúsculas representam comparações entre as vias de administração para o mesmo fármaco; a,b – letras minúsculas representam diferenças entre diferentes doses dentro do mesmo fármaco e mesma via de administração.

5.1.2 Resposta a estímulo sonoro

Com ambos os fármacos nas diferentes doses em ambas as vias, os momentos “antes” apresentaram escores baixos com respostas entre ausência de resposta e resposta discreta ao estímulo sonoro, não apresentando diferenças durante os 90 minutos após a administração, exceto no tratamento 1,5 mg/kg via intravenosa de xilazina aos 90 minutos com aumento da resposta ao estímulo sonoro (entre leve e moderada) (Tabelas 2 e 3, Figura 2).

Tabela 2- Mediana, valores mínimos e máximos de resposta ao estímulo sonoro dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.

Tratamento	Antes	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'
Xilazina IM 0,5	2,5 (1;4)A	1,5 (1;2)A	1,5 (1;4)A	2 (1;4)A	1 (1;4)A	1,5 (1;3)A	1 (1;2)A	1 (1;2)A
1,0	2 (1;3)A	1,5 (1;4)A	2 (1;4)A	2 (1;4)A	2 (1;4)A	1 (1;3)A	1 (1;2)A	1 (1;2)A
1,5	2 (1;4)A	1,5 (1;4)A	2 (1;4)A	1,5 (1;4)A	1,5 (1;4)A	1 (1;4)A	2 (1;4)A	1 (1;3)A
IV 0,5	2 (1;2)A	1,5 (1;4)A	2,5 (1;4)A	2 (1;4)A	1 (1;4)A	1,5 (1;3)A	1 (1;4)A	1 (1;2)A
1,0	1,5 (1;4)A	1 (1;2)A	1 (1;2)A	1 (1;2)A	2 (1;4)A	1 (1;4)A	1 (1;4)A	1 (1;2)A
1,5	1,5 (1;4)A	1 (1;4)A	1 (1;4)A	1 (1;3)A	1 (1;4)A	1,5 (1;3)A	2 (1;4)A	3,5 (1;4)*B

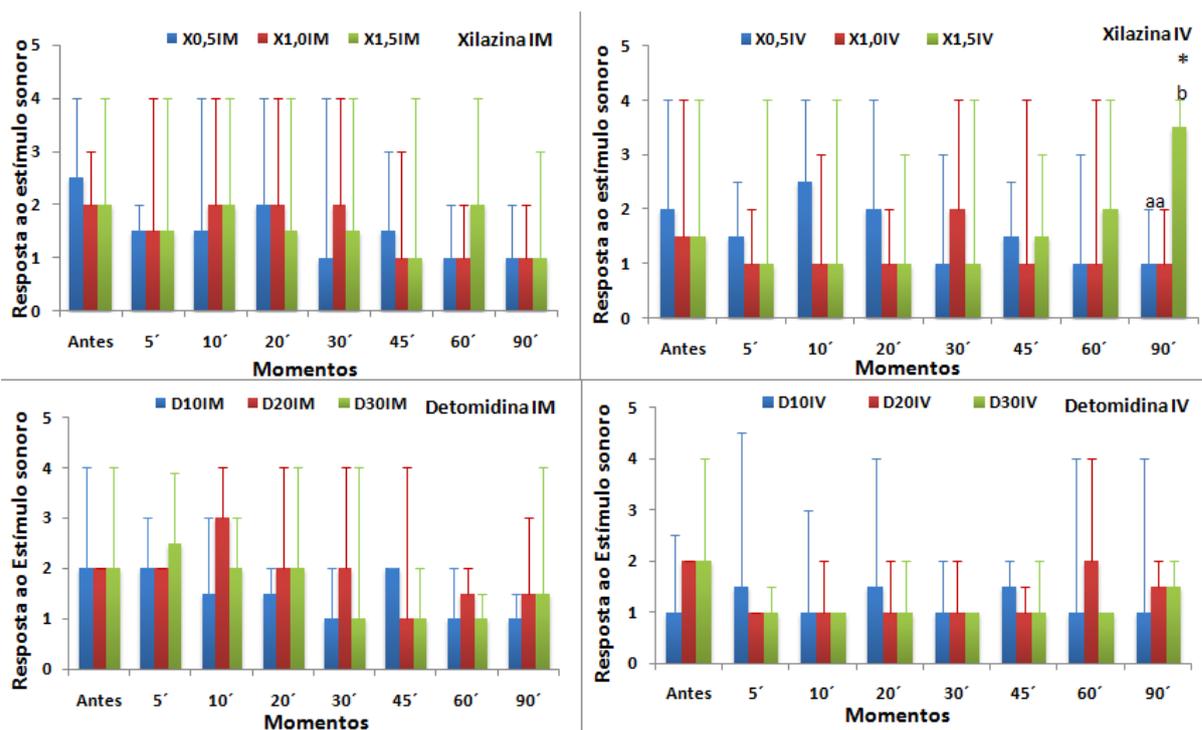
A,B Letras maiúsculas representam diferenças entre doses dentro do mesmo fármaco e via de administração;

*Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

Tabela 3- Mediana, valores mínimos e máximos de resposta ao estímulo sonoro dos tratamentos com detomidina (10, 20 e 30 µg/kg) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.

Tratamento	Antes	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'
Detomidina	2	2	1,5	1,5	1	2	1	1
IM 10	(1;4)A	(1;3)A	(1;3)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;4)A	(1;2)A
20	2	2	3	2	2	1	1,5	1,5
	(1;2)A	(2;2)A	(2;4)A	(1;4)A	(1;4)A	(1;4)A	(1;2)A	(1;3)A
30	2	2,5	2	2	1	1	1	1,5
	(2;4)A	(1;4)A	(2;4)A	(1;4)A	(1;4)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;4)A
IV 10	1	1,5	1	1,5	1	1,5	1	1
	(1;2)A	(1;4)A	(1;2)A	(1;4)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;4)A	(1;4)A
20	2	1	2	1	1	1	2	1,5
	(1;2)A	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;4)A	(1;2)A
30	2	1	1	1	1	1	1	1,5
	(1;4)A	(1;1)A	(1;1)A	(1;2)A	(1;1)A	(1;2)A	(1;1)A	(1;2)A

A,B – Letras maiúsculas representam diferenças entre doses dentro do mesmo fármaco e via de administração.



a,b – letras minúsculas representam diferenças entre tratamentos dentro do mesmo fármaco e via de administração; * - Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

Figura 2. Mediana e valores máximos de escores de resposta ao estímulo sonoro dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 µg/kg) administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos.

5.1.3 Altura de cabeça

A administração de xilazina (0,5 mg – IM) não causou abaixamento de cabeça significativo, não caracterizando efeitos sedativos em nenhum dos momentos avaliados. As doses 1,0 e 1,5 mg/kg causaram redução na altura de cabeça entre 20 e 45 minutos, e 20 e 60 minutos, respectivamente. A comparação entre doses, revelou que o abaixamento de cabeça mais significativo foi observado aos vinte (48,9%) e aos 45 (35,6%) minutos, causados pelas doses 1,0 e 1,5 mg/kg - IM, respectivamente (Tabela 4, Figuras 4 e 5).

A xilazina pela via intravenosa causou redução significativa na altura da cabeça, com as três doses avaliadas, após cinco minutos das aplicações. A duração do efeito foi dose-dependente, observando-se abaixamento de cabeça por 30, 45 e 60 minutos, com as doses de 0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg, respectivamente. As reduções mais significativas na altura de cabeça causadas pela xilazina ocorreram após cinco minutos com as doses 1,0 e 1,5 mg/kg - IV, e aos dez minutos com a dose de 0,5 mg/kg – IV (Tabela 4, Figuras 4 e 5).

Houve redução significativa na altura de cabeça após a administração intramuscular de detomidina, com a duração do efeito variando com a dose empregada. Assim, 10 µg/kg causou abaixamento da cabeça entre 30 e 60 minutos da aplicação, 20 µg/kg entre 20 e 90 minutos, e 30 µg/kg entre cinco minutos e 90 minutos (Tabela 5, Figuras 4 e 5).

A detomidina administrada pela via intravenosa causou abaixamento de cabeça significativo após cinco minutos com as três doses avaliadas. Este efeito foi observado até 45 minutos com a dose de 10 µg/kg - IV, e até 90 minutos após as doses de 20 e 30 µg/kg – IV. Não houve diferenças significativas na altura de cabeça entre as doses intravenosas de detomidina em todos os momentos de avaliação (Tabela 5, Figuras 3, 4 e 5).



Figura 3. a. Asininino no tronco de contenção, com abaixamento de cabeça após a administração do fármaco sedativo, seta amarela indicando altura de cabeça, considerada a distância entre o lábio inferior e o solo; b. Asinino encostando os lábios no solo após a administração de 30 µg/kg de detomidina via intravenosa.

Tabela 4- Valores médios \pm desvios-padrão, e em porcentagem (%) de altura de cabeça em relação ao solo dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) administrados pelas vias IM e IV, em asinininos Nordestinos.

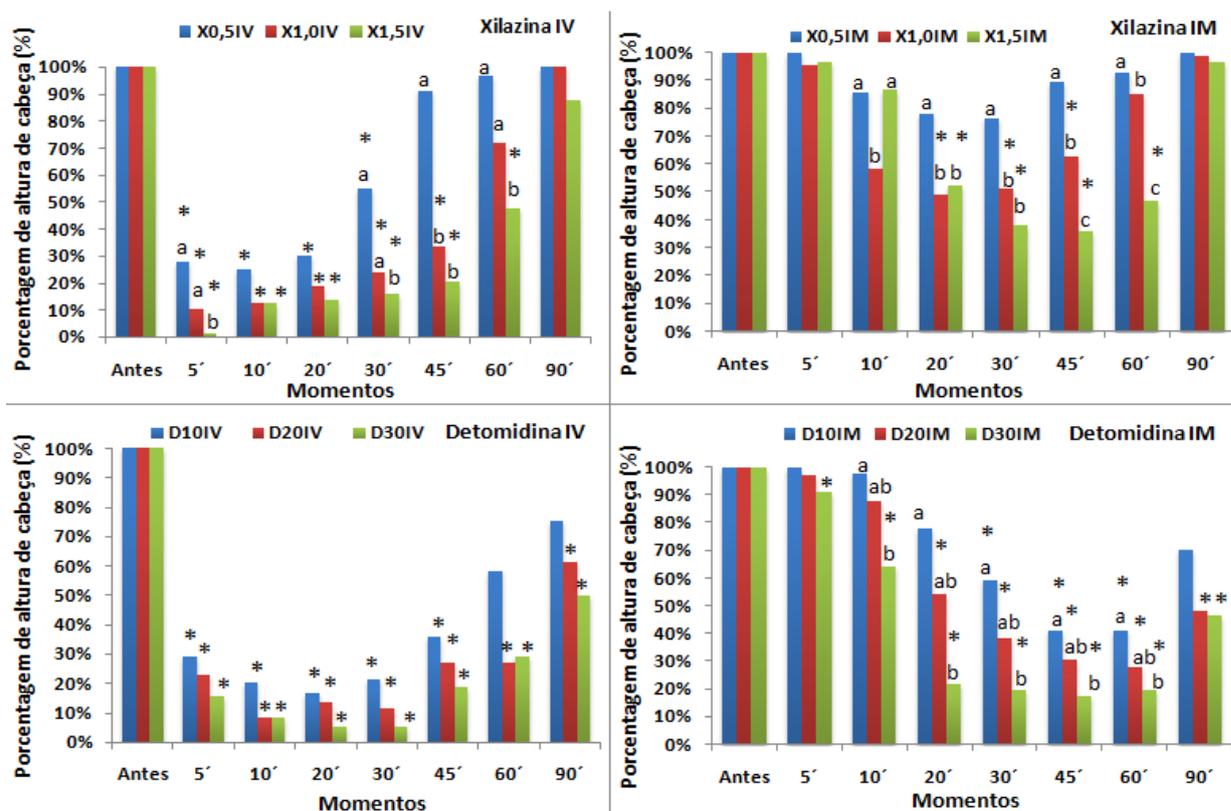
Tratamento	Antes	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'
Xilazina IM	80 \pm 5,1	80 \pm 8,1	68,3 \pm 13,6	62,5 \pm 11,7	60,8 \pm 8	71,7 \pm 7,5	74,2 \pm 4,9	80 \pm 5,1
0,5	100% A	100% A	85,3% A	78,1% A	76% A	89,6% A	92,7% A	100% A
1,0	73,3 \pm 5,1	70 \pm 0	42,5 \pm 19,9	35,8 \pm 19,6	37,5 \pm 19,7	45,8 \pm 20,3	62,5 \pm 6,8	72,5 \pm 4,1
	100% A	95,5% A	58% B	48,9% *B	51% *B	62,5% *B	85% B	98,9% A
1,5	75 \pm 6,3	72,5 \pm 5,2	65 \pm 14,8	39,2 \pm 19,8	28,3 \pm 12,1	26,7 \pm 11,7	35 \pm 14	72,5 \pm 7,6
	100% A	96,7% A	86,6% A	52,3% *B	37,8% *B	35,6% *C	46,7% *C	96,7% A
IV 0,5	77,5 \pm 4,1	21,7 \pm 7,5	19,2 \pm 12,8	23,3 \pm 18,8	42,5 \pm 17,8	70,8 \pm 6,6	75 \pm 5,4	77,5 \pm 4,1
	100% A	28% *A	24,8% *A	30% *A	54,8% *A	91,3% A	96,8% A	100% A
1,0	80 \pm 5,1	8,3 \pm 9,8	10 \pm 17,6	15 \pm 20,7	19,2 \pm 20,6	26,7 \pm 23,1	57,5 \pm 23,2	80 \pm 8
	100% A	10, 3% *A	12,5% *A	18,7% *A	24% *A	33,4% *B	71,8% A	100% A
1,5	73,3 \pm 6	2,5 \pm 4,1	9,2 \pm 12	10 \pm 11,4	11,7 \pm 11,2	15 \pm 12,2	35 \pm 22,3	64,2 \pm 22
	100% A	1,36% *B	12,5% *A	13,7% *A	15,9% *B	20,4% *B	47,8% *B	87,6% A

A,B,C – Letras maiúsculas representam diferenças entre doses dentro do mesmo fármaco e via de administração; *Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

Tabela 5- Valores médios \pm desvios-padrão, e em porcentagem (%) de altura de cabeça em relação ao solo dos tratamentos com detomidina (10, 20 e 30 μ g/kg) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.

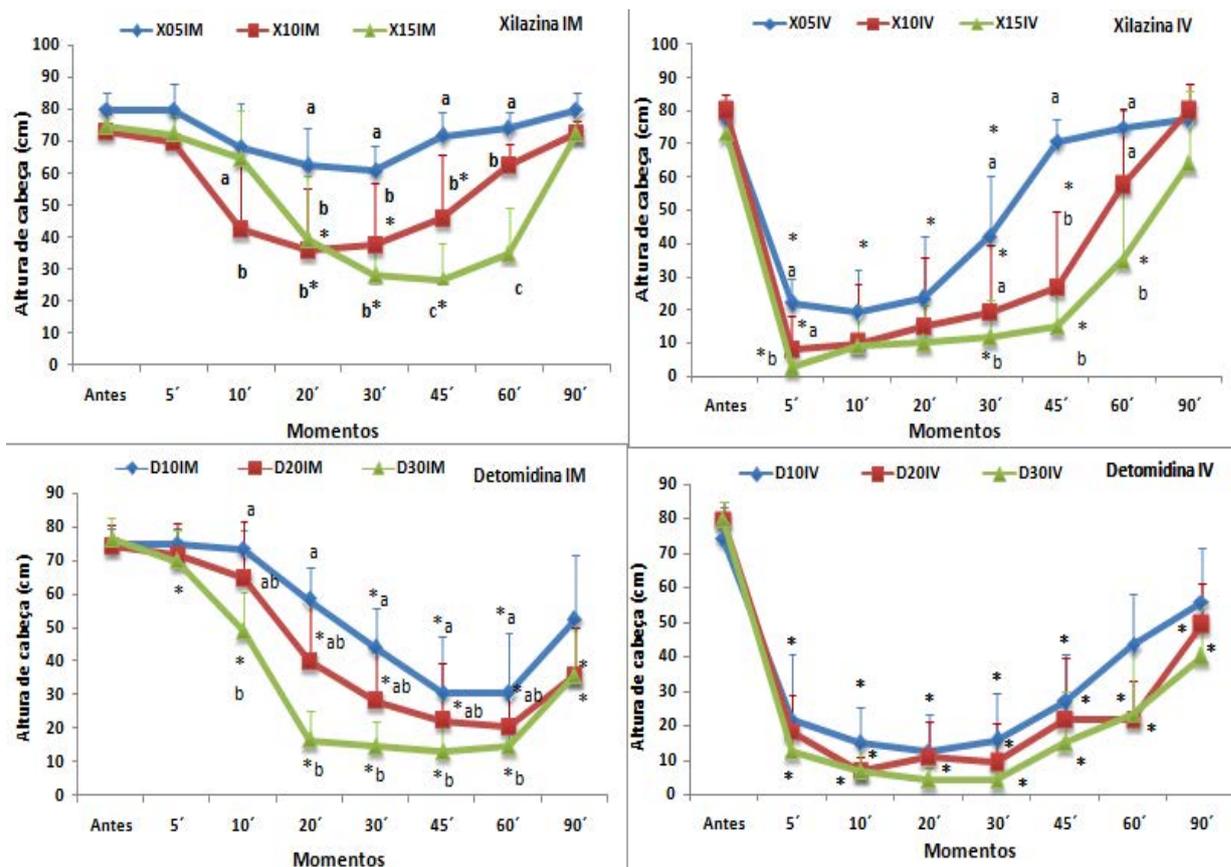
Tratamento	Antes	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'
Detomidina	75 \pm 4,5	75 \pm 4,5	73,3 \pm 6	58,3 \pm 10	44,2 \pm 11,5	30,8 \pm 16,5	30,8 \pm 17,7	52,5 \pm 19,4
IM 10	100%A	100%A	97,8%A	77,8%A	59%*A	41%*A	41%*A	70%A
20	74,2 \pm 6	71,7 \pm 9,3	65 \pm 16,7	40 \pm 18,5	28,3 \pm 14,3	22,5 \pm 16,9	20,8 \pm 11,5	35,8 \pm 14,2
	100%A	97%A	87,6%AB	53,9%*AB	38%*AB	30,3%*AB	28%*AB	48,2%*A
30	76,7 \pm 6	70 \pm 9,4	49,2 \pm 11,5	16,7 \pm 8,7	15 \pm 7	13,3 \pm 8,1	15 \pm 7,7	35,8 \pm 16,2
	100%A	91,2%*A	64%*B	21,8%*B	19,5%*B	17,3%*B	19,5%*B	46,7%*A
IV 10	74,2 \pm 9	21,7 \pm 19,1	15 \pm 10	12,5 \pm 10,8	15,8 \pm 13,5	26,7 \pm 14	43,3 \pm 14,7	55,8 \pm 15,9
	100%A	29,2%*A	20,2%*A	16,8%*A	21,3%*A	36%*A	58,3%A	75,2%A
20	80 \pm 5,1	18,3 \pm 10,3	6,7 \pm 4	10,8 \pm 10,5	9,2 \pm 11,5	21,7 \pm 18	21,7 \pm 11,2	49,2 \pm 12
	100%A	22,9%*A	8,4%*A	13,5%*A	11,5%*A	27,1%*A	27,1%*A	61,5%*A
30	80 \pm 4,9	12,5 \pm 7,5	6,7 \pm 8,1	4,2 \pm 3,7	4,2 \pm 5,8	15 \pm 14,8	23,3 \pm 20,1	40 \pm 15,8
	100%A	15,6%*A	8,4%*A	5,2%*A	5,2%*A	18,7%*A	29%*A	50%*A

A,B,C – Letras maiúsculas representam diferenças entre doses dentro do mesmo fármaco e via de administração; *Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.



a,b – letras minúsculas representam diferenças entre tratamentos dentro do mesmo fármaco e via de administração; * - Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

Figura 4. Porcentagem de altura de cabeça dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina nas doses de (10, 20 e 30 μ g/kg) administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos.



a,b – letras minúsculas representam diferenças entre tratamentos dentro do mesmo fármaco e via de administração; * - Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

Figura 5. Média e desvio-padrão ($\bar{x} \pm DP$) de altura de cabeça (cm) dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 μ g/kg) administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos.

5.1.4 Grau de ataxia

A xilazina pela via intramuscular a menor dose (0,5mg/kg) não promoveu ataxia em nenhum momento após a administração do fármaco. A dose de 1,0 mg/kg promoveu ataxia entre leve a moderada a partir de 10 até 20 minutos, e com 1,5 mg/kg houve ataxia leve de 20 á 60 minutos após a aplicação. Pela via intravenosa a dose de 0,5 mg/kg promoveu ataxia leve durante 30 minutos; com 1,0 mg/kg houve ataxia entre leve e moderada nos primeiros 10 minutos, seguida por ataxia leve entre 20 e 30 minutos, e com a dose de 1,5 mg/kg ocorreu

ataxia intensa nos primeiros 10 minutos, seguida por ataxia entre moderada a intensa entre 20 e 30 minutos, entre leve e moderada aos 45 e leve aos 60 minutos após a administração (Tabela 6, Figura 6).

Com detomidina via intramuscular as doses de 10 e 20 µg/kg promoveram ataxia a partir de 20 minutos, predominando ataxia de grau leve até 60 e 90 minutos respectivamente, e com a dose de 30 µg/kg a ocorrência de ataxia foi mais precoce, a partir de 10 minutos predominando ataxia entre leve e moderada perdurando até 90 minutos. Pela via intravenosa com todos os tratamentos houve ataxia a partir de 5 minutos, sendo de grau leve e moderada até 20 minutos, seguido de ataxia leve até 60 minutos com a dose de 10 µg/kg; com 20 µg/kg houve ataxia moderada nos primeiros 20 minutos, entre leve e moderada aos 30, seguido de ataxia leve até 90 minutos; e a dose de 30 µg/kg ataxia intensa aos 5 minutos, entre leve a intensa aos 10, seguido de ataxia moderada entre 20 e 45 minutos e ataxia leve entre 60 e 90 minutos (Tabela 7, Figura 6).

Tabela 6- Mediana, valores mínimos e máximos de grau de ataxia para os tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.

Tratamento	Antes	5´	10´	20´	30´	45´	60´	90´
Xilazina IM	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	(0;0)A	(0;0)A	(0;0)A	(0;0)A	(0;0)A	(0;0)A	(0;0)A	(0;0)A
1,0	0	0	0,5	1,5	1,5	0,5	0	0
1,5	(0;0)A	(0;0)A	(0;3)A	(0;3)*B	(0;2)*B	(0;1)B	(0;0)A	(0;0)A
IV 0,5	0	0	0	1	1	1	1	0
1,0	(0;0)A	(0;0)A	(0;1)A	(1;2)*C	(1;3)*C	(1;2)*C	(0;2)*B	(0;0)A
1,5	0	1	1	1	1	0	0	0
IV 0,5	(0;0)A	(0;1)*A	(1;2)*A	(1;1)*A	(0;1)*A	(0;0)A	(0;0)A	(0;0)A
1,0	0	1,5	1,5	1	1	0,5	0	0
1,5	(0;0)A	(1;3)*B	(1;3)*B	(1;3)*B	(1;2)*B	(0;2)*B	(0;1)*B	(0;0)A
IV 1,5	0	3	3	2,5	2,5	1,5	1	0
	(0;0)A	(1;3)*B	(1;3)*B	(2;3)*B	(2;3)*C	(1;3)*C	(0;2)*C	(0;2)A

A,B – Letras maiúsculas representam diferenças entre doses dentro do mesmo fármaco e via de administração;

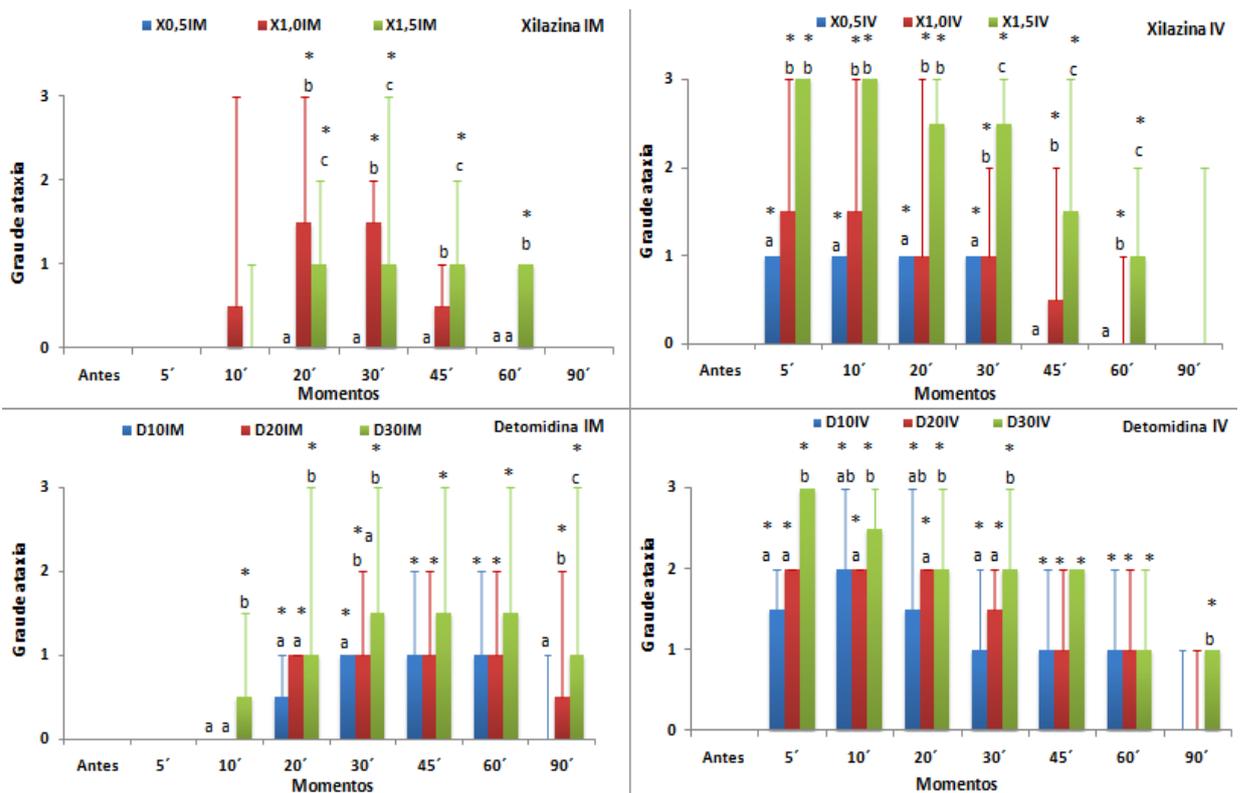
*Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

Tabela 7- Mediana, valores mínimos e máximos de grau de ataxia dos tratamentos com detomidina (10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.

Tratamento	Antes	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'
Detomidina	0	0	0	0,5	1	1	1	0
IM 10	(0;0)A	(0;0)A	(0;0)A	(0;1)*A	(1;1)*A	(1;2)*A	(1;3)*A	(0;1)A
20	0	0	0	1	1	1	1	0,5
	(0;0)A	(0;0)A	(0;0)A	(0;1)*A	(0;2)*AB	(0;2)*A	(0;2)*A	(0;2)*B
30	0	0	0,5	1	1,5	1,5	1,5	1
	(0;0)A	(0;0)A	(0;1)*B	(1;3)*B	(1;3)*B	(0;3)*A	(0;3)*A	(0;3)*C
IV 10	0	1,5	2	1,5	1	1	1	0
	(0;0)A	(1;2)*A	(1;3)*AB	(1;3)*AB	(1;2)*A	(1;2)*A	(0;1)*A	(0;1)A
20	0	2	2	2	1,5	1	1	1
	(0;0)A	(1;2)*A	(1;2)*A	(1;2)*A	(1;2)*A	(1;2)*A	(1;2)*A	(0;1)A
30	0	3	2,5	2	2	2	1	1
	(0;0)A	(1;3)*B	(1;3)*A	(1;3)*B	(1;3)*B	(1;2)*A	(1;2)*A	(0;1)*B

A,B – Letras maiúsculas representam diferenças entre doses dentro do mesmo fármaco e via de administração;

*Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.



a,b – letras minúsculas representam diferenças entre tratamentos dentro do mesmo fármaco e via de administração;

* - Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

Figura 6. Mediana e valores máximos de escores de grau de ataxia dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos.

5.1.5 Frequência cardíaca

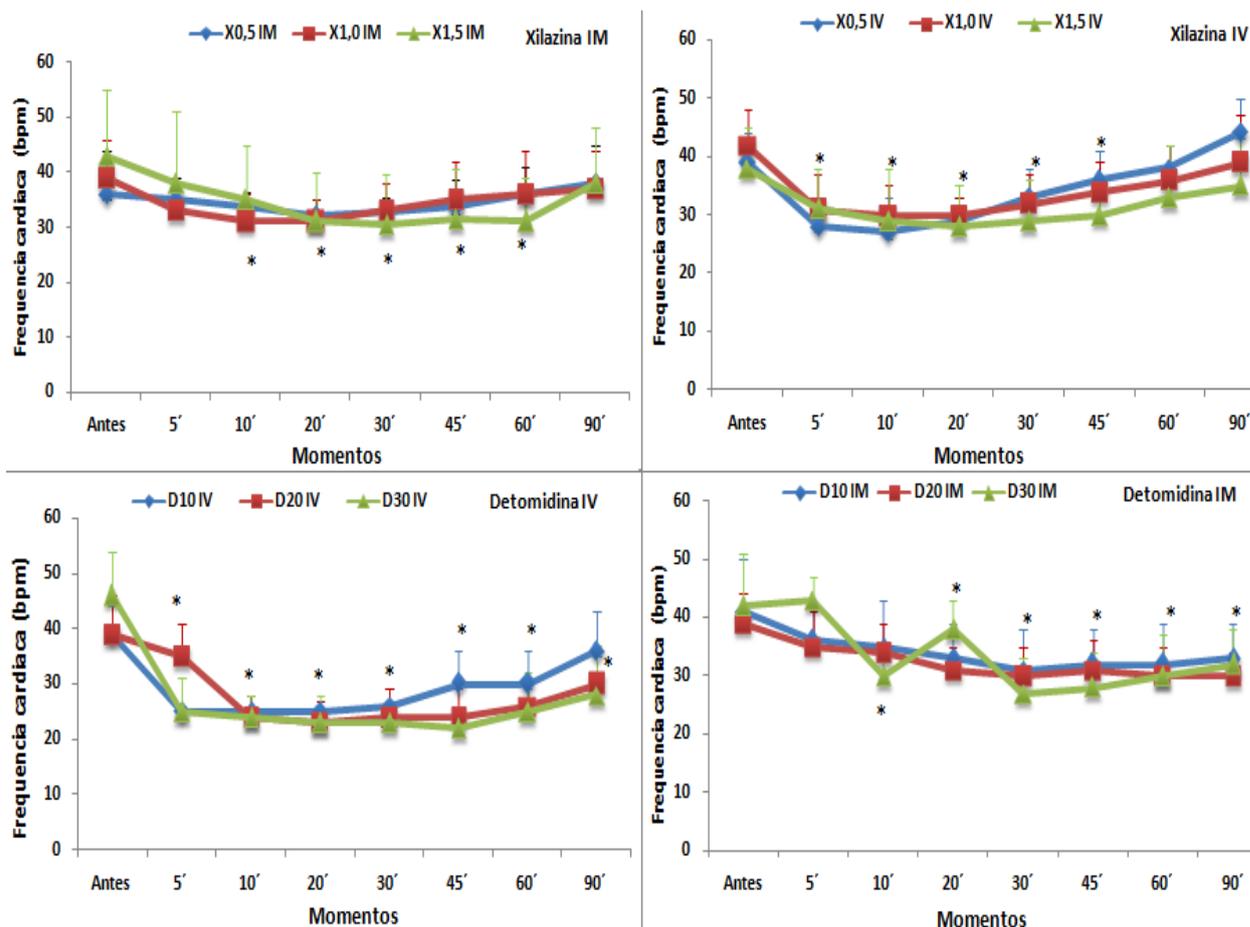
Bradycardia (redução na frequência cardíaca $\geq 20\%$ do valores registrados antes dos tratamentos) foi observada após a administração intramuscular de xilazina, nas doses de 1,0 e 1,5 mg/kg, entre 10 e 20 minutos, e 10 e 60 minutos, respectivamente. O mesmo efeito foi observado após aplicações intravenosas das doses 0,5 mg/kg (entre 5 e 20 minutos) e 1,0 e 1,5 mg/kg (entre 5 e 45 minutos) (Tabela 8, Figura 7).

A detomidina causou bradicardia após administrações pela via intramuscular nas doses 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (entre 20 e 90 minutos), 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (entre 30 e 90 minutos) e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (entre 5 e 90 minutos); e pela via intravenosa nas doses 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (entre 5 e 60 minutos), 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (entre 5 e 90 minutos) (Tabela 8, Figura 7).

Tabela 8 - Valores médios e desvio padrão ($\bar{x}\pm\text{DP}$) de frequência cardíaca (bpm) dos tratamentos xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados pelas vias intramuscular (IM) e intravenosa (IV), em asininos Nordestinos.

Tratamento	Antes	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'	
Xilazina	IM 0,5	36 \pm 8	35 \pm 4	33 \pm 3	32 \pm 3	32 \pm 3	33 \pm 5	36 \pm 5	38 \pm 7
	1,0	39 \pm 7	33 \pm 5	31 \pm 5*	31 \pm 4*	33 \pm 5	35 \pm 7	36 \pm 8	37 \pm 7
	1,5	43 \pm 9	38 \pm 13	35 \pm 10*	31 \pm 9*	31 \pm 9*	32 \pm 9*	31 \pm 8*	38 \pm 10
	IV 0,5	39 \pm 5	28 \pm 4*	27 \pm 6*	29 \pm 4*	33 \pm 5	36 \pm 5	38 \pm 4	44 \pm 6
	1,0	42 \pm 6	31 \pm 6*	30 \pm 5*	30 \pm 3*	32 \pm 5*	34 \pm 5*	36 \pm 6	39 \pm 8
	1,5	38 \pm 7	31 \pm 7*	29 \pm 9*	28 \pm 7*	29 \pm 7*	30 \pm 6*	33 \pm 9	35 \pm 9
Detomidina	IM 10	41 \pm 9	36 \pm 6	35 \pm 8	33 \pm 6*	31 \pm 7*	32 \pm 6*	32 \pm 7*	33 \pm 6*
	20	39 \pm 5	35 \pm 6	34 \pm 5	31 \pm 4	30 \pm 5*	31 \pm 5*	30 \pm 5*	30 \pm 4*
	30	42 \pm 9	43 \pm 4	30 \pm 5*	28 \pm 5*	27 \pm 6*	28 \pm 6*	30 \pm 7*	32 \pm 6*
	IV 10	39 \pm 5	25 \pm 1*	25 \pm 3*	25 \pm 2*	26 \pm 3*	30 \pm 6*	30 \pm 6*	36 \pm 7
	20	39 \pm 7	25 \pm 6*	24 \pm 4*	23 \pm 4*	24 \pm 5*	24 \pm 5*	26 \pm 5*	30 \pm 6*
	30	46 \pm 8	25 \pm 6*	24 \pm 4*	23 \pm 5*	23 \pm 4*	22 \pm 4*	25 \pm 7*	28 \pm 9*

*Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.



* - Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

Figura 7. Média e desvio-padrão ($\bar{x} \pm DP$) de frequência cardíaca (FC) dos tratamentos com xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 μ g/kg) administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos.

5.1.6 Frequência respiratória

Houve redução na frequência respiratória após a administração intramuscular de xilazina nas doses de 1,0 e 1,5 mg/kg, entre 5 e 60 minutos e entre 10 e 90 minutos, respectivamente. A aplicação intravenosa das mesmas doses causou efeito semelhante, porém com duração de até trinta minutos (Tabela 9, Figura 8).

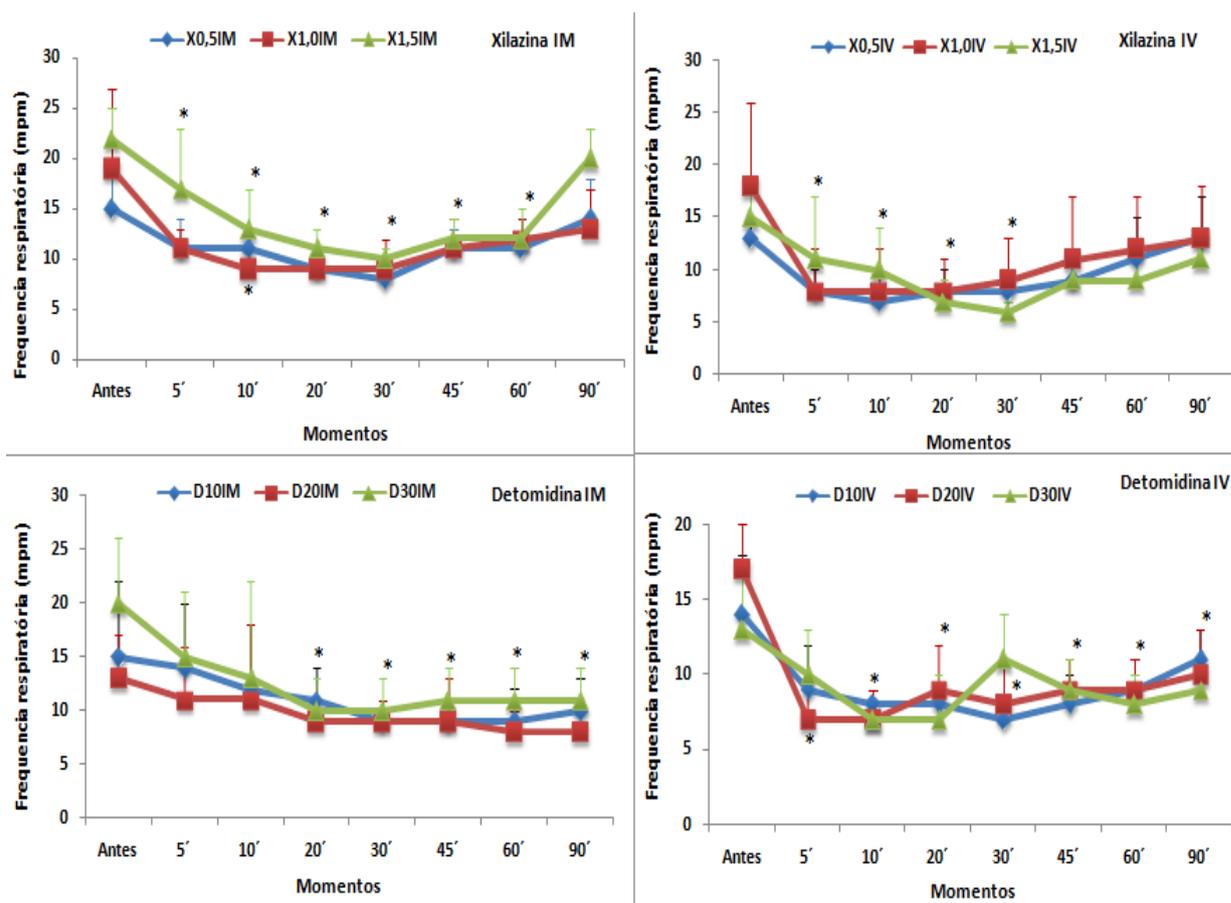
A detomidina na dose de 30 μ g/kg, causou redução na frequência respiratória entre 20 e 90 minutos após ter sido administrada pela via intramuscular. O mesmo efeito foi registrado

com a dose de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aplicada pela via intravenosa, entre 5 e 90 minutos (Tabela 9, Figura 8).

Tabela 9- Valores médios e desvio padrão ($\bar{x}\pm\text{DP}$) de frequência respiratória (mpm) dos tratamentos xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados pelas vias intramuscular (IM) e intravenosa (IV), em asininos Nordestinos.

Tratamento		Antes	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'
Xilazina	IM 0,5	15 \pm 5	11 \pm 3	11 \pm 2	9 \pm 2	8 \pm 1	11 \pm 2	11 \pm 3	14 \pm 4
	1,0	19 \pm 8	11 \pm 2*	9 \pm 2*	9 \pm 2*	9 \pm 3*	11 \pm 3*	12 \pm 2*	13 \pm 4
	1,5	22 \pm 12	17 \pm 11	13 \pm 6*	11 \pm 3*	10 \pm 2*	12 \pm 4*	12 \pm 4*	20 \pm 10
	IV 0,5	13 \pm 5	8 \pm 2	7 \pm 1	8 \pm 2	8 \pm 2	9 \pm 3	11 \pm 4	13 \pm 4
	1,0	18 \pm 8	8 \pm 4*	8 \pm 4*	8 \pm 3*	9 \pm 4*	11 \pm 6	12 \pm 5	13 \pm 5
	1,5	15 \pm 3	11 \pm 6	10 \pm 4	7 \pm 2*	6 \pm 1*	9 \pm 2	9 \pm 3	11 \pm 3
Detomidina	IM 10	15 \pm 7	14 \pm 6	12 \pm 6	11 \pm 3	9 \pm 2	9 \pm 2	9 \pm 3	10 \pm 3
	20	13 \pm 4	11 \pm 5	11 \pm 7	9 \pm 2	9 \pm 2	9 \pm 4	8 \pm 2	8 \pm 2
	30	20 \pm 10	15 \pm 10	13 \pm 9	10 \pm 3*	10 \pm 3*	11 \pm 3*	11 \pm 3*	11 \pm 3*
	IV 10	14 \pm 4	9 \pm 3	8 \pm 1	8 \pm 1	7 \pm 1	8 \pm 2	9 \pm 2	11 \pm 2
	20	17 \pm 9	7 \pm 2*	7 \pm 2*	9 \pm 3*	8 \pm 3*	9 \pm 2*	9 \pm 2*	10 \pm 3*
	30	13 \pm 4	10 \pm 3	7 \pm 1	7 \pm 3	11 \pm 7	9 \pm 2	8 \pm 2	9 \pm 2

*Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.



* - Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

Figura 8. Média e desvio-padrão ($\bar{x} \pm DP$) de frequência respiratória (mpm) dos tratamentos xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) e detomidina (10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos.

5.1.7 Coloração de mucosa e tempo de preenchimento capilar (TPC)

Pela via intramuscular não houve alteração de coloração de mucosa em relação ao momento antes da aplicação permanecendo a coloração rósea com as doses baixas e intermediárias de xilazina e de detomidina, apenas com as doses altas predominou a coloração cianótica entre 20 e 60, e 20 e 45 minutos com xilazina e detomidina respectivamente, porém não apresentando diferenças estatísticas (Tabela 10).

Pela via intravenosa a ocorrência da coloração cianótica ocorreu somente aos 10 minutos com a dose de 0,5 mg/kg e de 5 a 20 minutos com as doses de 1,0 e 1,5 mg/kg de xilazina. Com detomidina a dose de 10 µg/kg coloração cianótica foi observada apenas aos 10 minutos, e de 10 a 30 minutos com as doses de 20 e 30 µg/kg (Tabela 10).

Tabela 10- Mediana, valores mínimos e máximos de escore de coloração de mucosa (CM) dos tratamentos xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.

Tratamento	Antes	5´	10´	20´	30´	45´	60´	90´
Xilazina IM	1	1	1	1	1	1	1	1
0,5	(1;1)A	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;1)A	(1;1)A	(1;1)A
1,0	1	1	1	1	1	1	1	1
	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;1)A	(1;1)A
1,5	1	1	1,5	2	2	2	2	1
	(1;1)A	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A
IV 0,5	1	1	2	1	1	1	1	1
	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;1)A	(1;1)A	(1;1)A	(1;1)A
1,0	1	2	2	2	1	1	1	1
	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;1)A	(1;1)A	(1;1)A
1,5	1	2	2	2	1	1	1	1
	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;1)A	(1;1)A
Detomidina IM	1	1	1	1	1	1	1	1
10	(1;1)A	(1;1)A	(1;1)A	(1;1)A	(1;1)A	(1;1)A	(1;1)A	(1;1)A
20	1	1	1	1	1	1	1	1
	(1;1)A	(1;2)A	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;1)A	(1;1)A
30	1	1	1	2	2	2	1	1
	(1;1)A	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A
IV 10	1	1,5	2	1,5	1	1	1	1
	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;1)A	(1;1)A	(1;1)A
20	1	1,5	2	2	2	1	1	1
	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;1)A	(1;1)A	(1;1)A
30	1	1,5	2	2	2	1	1	1
	(1;1)A	(1;2)A	(2;2)A	(2;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;1)A

A,B – Letras maiúsculas representam diferenças entre doses dentro do mesmo fármaco e via de administração;
*Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

Aumento no TPC foi observado entre 10 e 45, e entre 20 e 60 minutos apenas com as doses de 1,0 e 1,5 mg/kg de xilazina pela via intramuscular respectivamente. Pela via intravenosa houve aumento no TPC de 5 a 30 minutos com as doses de 0,5 e 1,0 mg/kg e de 5 a 60 minutos, e de 5 a 60 minutos com a dose de 1,5 mg/kg (Tabela 11).

Com detomidina houve aumento do TPC de 30 á 60 minutos com 10 µg/kg, de 20 a 45 minutos com 20 µg/kg, e de 10 a 60 minutos com a dose de 30 µg/kg pela via intramuscular. Pela via intravenosa aumento no TPC ocorreu de 5 a 45 minutos nas doses de 10 e 20 µg/kg, e de 5 a 90 minutos com a dose de 30 µg/kg. (Tabela 11)

Tabela 11- Mediana, valores mínimos e máximos de tempo de preenchimento capilar (TPC) dos tratamentos xilazina (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg) administrados pelas vias IM e IV, em asininos Nordestinos.

Tratamento	Antes	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'
Xilazina IM	1	1	1	1	1	1	1	1
0,5	(1;2)A							
1,0	1	1	1,5	2	2	1,5	1	1
	(1;2)A							
1,5	1	1	1	1,5	1,5	1,5	1,5	1
	(1;1)A	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A
IV 0,5	1	1,5	2	2	1,5	1	1	1
	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;3)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A
1,0	1	2	2	2	2	1	1	1
	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;1)A
1,5	1	2	2	2	1,5	1,5	2	1
	(1;2)A							
Detomidina IM	1	1	1	1	2	2	1,5	1
10	(1;2)A							
20	1	1	1	1,5	1,5	1,5	1	1
	(1;1)A	(1;2)A						
30	1	1	1,5	2	2	2	1,5	1
	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(2;2)A	(2;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A
IV 10	1	1,5	2	2	2	1,5	1	1
	(1;1)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(2;2)A	(1;2)A	(1;2)A	(1;1)A
20	1	2	2	2	2	1,5	1	1
	(1;2)A							
30	1	2	2	2	2	2	2	2
	(1;2)A	(1;2)A	(2;3)A	(2;3)A	(1;3)A	(1;3)A	(1;2)A	(1;2)A

A,B – Letras maiúsculas representam diferenças entre doses dentro do mesmo fármaco e via de administração;
*Diferença em relação ao momento “antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

5.2 Fase II

5.2.1 Cloridrato de detomidina

5.2.1.1 Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios

O período de latência e a duração de efeitos foram mais curtos após a administração intravenosa em comparação à intramuscular (Tabela 12).

A detomidina causou bradicardia e bradipneia entre cinco e sessenta minutos após a aplicação intravenosa. Estes efeitos foram observados até os noventa minutos de avaliação com a administração intramuscular. Não houve diferenças significativas nos valores das frequências cardíaca e respiratória entre as vias de administração em todos os momentos avaliados (Tabela 13).

Os valores de tempo de preenchimento capilar (TPC) e de coloração de mucosas (CM) não diferiram entre os momentos de avaliação e as vias de administração (Tabela 13).

A detomidina (10 µg/kg - IV) produziu abaixamento de cabeça significativo, observado entre cinco e sessenta minutos após a administração. A aplicação de 20 µg/kg pela via intramuscular produziu efeito semelhante após dez minutos, mantendo-se até o final do período de avaliação. Posições significativamente mais baixas da cabeça foram observadas entre cinco e vinte minutos, e entre 45 e noventa minutos, após as administrações de detomidina pelas vias intravenosa e intramuscular, respectivamente (Tabela 13, Figura 9).

Ataxia de grau leve ocorreu de 5 á 30 minutos e de 20 á 60 minutos após a administração pela via intravenosa e intramuscular respectivamente. As respostas ao estímulo sonoro não apresentaram diferenças na comparação dos momentos com o valores anteriores aos tratamentos, e entre as vias de administração (Tabela 13, Figura 9).

Tabela 12- Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x}\pm DP$) do período de latência (segundos) e duração dos efeitos sedativos (minutos) de doses de detomidina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IV e 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IM), administradas em asininos Nordestinos.

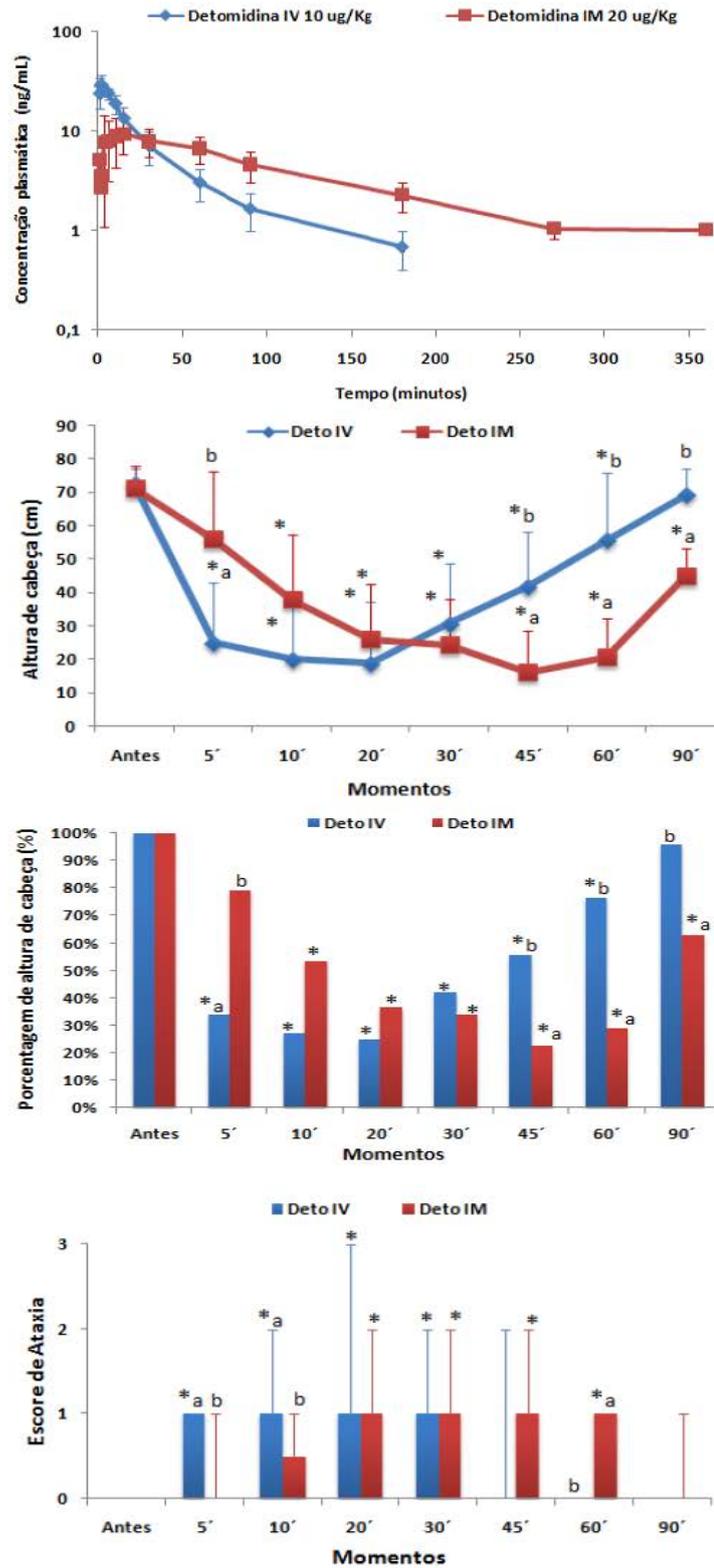
Tratamento	Latência	Duração de efeito
IV	33 \pm 11a	45,6 \pm 9a
IM	462 \pm 228b	68,5 \pm 16b

a,b - Letras minúsculas representam diferenças entre vias de administração.

Tabela 13 – Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x}\pm DP$) de frequência cardíaca (bpm), frequência respiratória (mpm), e altura de cabeça (cm e %); e valores de mediana e valores mínimos e máximos de tempo de preenchimento capilar (segundos), coloração de mucosa (escore), grau de ataxia (escore) e respostas a estímulo sonoro (escore) após a administração de doses de detomidina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IV e 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IM) em asininos Nordestinos.

Variável	Via	Antes	5'	10'	20'	30'	45'	60'	90'
FC (bpm)	IV	49,7 \pm 9,7	30,7 \pm 6,4*#	31 \pm 7,4*	33,5 \pm 7,3*	34,2 \pm 7,5*	38,6 \pm 8,1*	40 \pm 7,5*	43,7 \pm 8,6
	IM	49 \pm 3,7	36,7 \pm 4,2*	37 \pm 4,8*	35 \pm 3,5*	35 \pm 3,7*	36 \pm 3,5*	36,7 \pm 3,5*	39,2 \pm 4,6*
<i>f</i> (mpm)	IV	19,5 \pm 10	12,7 \pm 6,7*	12,8 \pm 6,5*	13,1 \pm 6*	13,5 \pm 8,6*	11,6 \pm 5,1*	12,7 \pm 5,7*	13,1 \pm 5,6*
	IM	20,5 \pm 5,8	17,2 \pm 7,6	12,7 \pm 4,3*	13,5 \pm 3,3*	13 \pm 3,8*	11,5 \pm 3*	12 \pm 3*	11,5 \pm 3*
TPC	IV	1 (1;2)	2 (1;2)	2 (1;2)	2 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)
	IM	1 (1;1)	1 (1;2)	2 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)
CM	IV	1 (1;1)	2 (1;2)	2 (1;2)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)
	IM	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;2)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)
Altura de Cabeça	IV	72,5 \pm 7,6	25 \pm 17,9	20 \pm 17,7	18,7 \pm 18,6	30,6 \pm 18	41,8 \pm 16,2	55,6 \pm 20	69,3 \pm 7,7
		100%	34%*#	27%*	25%*	42%*	56%*	76%*	95,7%
	IM	71,2 \pm 6,4	56,2 \pm 20,1	38,1 \pm 19,2	26,2 \pm 16,4	24,3 \pm 13,4	16,2 \pm 12,4	20,6 \pm 11,7	45 \pm 8
		100%	78,9%	53,5%*	36,8%*	34%*	22,8%*#	28,9%*#	63%*#
Grau de Ataxia	IV	0 (0;0)	1 (0;1)*#	1 (0;2)*#	1 (0;1)*	1 (0;1)*	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
	IM	0 (0;0)	0 (0;0)	0,5 (0;1)	1 (0;1)*	1 (0;2)*	1 (0;1)*	1 (0;1)*#	0 (0;0)
Resposta a Estímulo Sonoro	IV	2,5 (1;4)	1,5 (1;3)	2 (1;4)	1 (1;3)	1,5 (1;2)	1,5 (1;2)	2 (1;3)	1 (1;3)
	IM	2,5 (1;4)	2 (1;4)	1,5 (1;3)	2 (1;4)	2 (1;2)	1 (1;1)	2 (1;3)	2 (1;4)

*Diferença em relação ao momento “Antes” da administração dos fármacos em cada tratamento. #Diferença entre os tratamentos IV e IM.



a, b - Diferença entre os tratamentos IV e IM. *Diferença em relação ao momento “Antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

Figura 9. Concentrações plasmáticas, altura de cabeça (cm e %) e escore de ataxia para dos tratamentos detomidina administrados pelas vias IV e IM, em asininos Nordestinos.

5.2.1.2 Análise farmacocinética

A constante de eliminação (k_{el}) da detomidina administrada pela via intramuscular foi inferior a da via intravenosa. A detomidina (IV) apresentou perfil de distribuição bicompartimental, com a meia-vida de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) igual a 5,01 minutos (3,29-7,01). A meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) pela via intramuscular foi mais longa que a calculada para a intravenosa, bem como apresentou valores superiores de ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$, V_d , e MRT . A biodisponibilidade (F) da detomidina administrada pela via intramuscular foi de 0,801 ($\approx 80\%$). Os valores de R áreas em ambas as vias apresentaram valores acima de 0,8 (0,944 para IV e 0,886 para IM) demonstrando que o desenho experimental para os momentos de colheita de amostras foi adequado (Tabela 14).

Tabela 14 – Variáveis farmacocinéticas do cloridrato de detomidina administrado pelas vias intravenosa (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e intramuscular (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) em asininos Nordestinos.

Parâmetros	Intravenosa			Intramuscular			Valor de P
	média	mediana	IC	média	mediana	IC	
kel (min^{-1})	0,025	0,027	(0,019-0,031)	0,009	0,008	(0,007-0,01)	0,0006
t $\frac{1}{2}$ β (min)	30,01	25,42	(19,9-40,1)	77,78	80,14	(65,83-89,74)	0,0004
ASC 0-t ($\mu\text{g}/\text{mL.h}$)	665,9	708,01	(503,33-828,51)	1063,63	1096,6	(784,4-1342,9)	0,0221
ASC 0-∞ ($\mu\text{g}/\text{mL.h}$)	704,76	753,2	(534-875)	1189,97	1227,1	(910,66-1469,3)	0,0105
R areas	0,944	0,94	(0,92-0,96)	0,886	0,89	(0,85-0,92)	0,0035
t $\frac{1}{2}$ alfa (min)	5,25	5,01	(3,29-7,01)		NA		
CL ($\text{mL}/\text{min.kg}$)	15,39	13,43	(11,36-19,43)	14,51	14,18	(12,42-16,6)	0,5691
Vd (mL/kg)	629,29	676,4	(478-780)	1641,54	1650,8	(1264,5-2018,6)	0,0005
F (%)		NA		0,862	0,801	(0,62-1,09)	
MRT (min)	31,59	27,94	(25-38)	129,44	133,15	(104,25-154,64)	<0,0001

As concentrações plasmáticas (CP) de detomidina foram detectáveis até 180 e 360 minutos após as administrações intravenosa e intramuscular, respectivamente, ficando abaixo do limite de detecção do método analítico nos momentos subsequentes de colheita. As concentrações plasmáticas médias mais elevadas foram detectadas entre um e seis minutos, e entre dez e 15 minutos, após as administrações de detomidina pelas vias intravenosa e intramuscular, respectivamente. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de detomidina foram 29,06 ng/mL com a administração intravenosa, e 9,66 ng/mL pela via intramuscular, em tempos de determinação (T_{max}) de dois e 15 minutos, respectivamente (Tabela 15 e Figura 9)

Tabela 15 - Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x} \pm DP$) das concentrações plasmáticas (ng/mL) de doses de detomidina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IV e 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IM), administradas em asininos Nordestinos.

Tempo (minutos)	IV (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	IM (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	Valor de P
Antes	ND	ND	
1	23,79 \pm 4,4	5,15 \pm 14	p = 0,0262*
1,5	28,50 \pm 3,2	2,68 \pm 6	p=0,0004*
2	29,05 \pm 4,3	3,55 \pm 7,6	p=0,0004*
4	25,11 \pm 1,8	7,66 \pm 7,8	p=0,0008*
6	23,94 \pm 1,8	7,96 \pm 5,7	p=0,0008*
10	18,87 \pm 2,5	8,90 \pm 5,6	p=0,0082*
15	13,45 \pm 2,1	9,33 \pm 4,2	p=0,0031*
30	7,10 \pm 1,6	7,88 \pm 2,6	p=0,8625
60	3,043 \pm 0,65	6,72 \pm 2,4	p=0,0035*
90	1,66 \pm 0,40	4,63 \pm 1,8	p=0,0062*
180	0,68 \pm 0,12	2,26 \pm 0,85	P=0,0578
270	ND	1,03 \pm 0,18	
360	ND	1,01 \pm 0,31	
540	ND	ND	
720	ND	ND	

*teste t pareado (P<0,05).

5.2.2 Cloridrato de xilazina

5.2.2.1 Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios

O período de latência e a duração dos efeitos da xilazina foram mais curtos após a sua administração pela via intravenosa (Tabela 16).

A xilazina aplicada pela via intravenosa causou bradicardia e bradipneia entre cinco e trinta minutos. Esses efeitos foram também observados com a administração do fármaco via intramuscular, com bradicardia ocorrendo entre cinco e vinte minutos e, bradipnéia entre cinco e sessenta minutos (Tabela 17).

A xilazina (0,5 mg/kg – IV) produziu redução significativa na altura de cabeça, observada entre cinco e trinta minutos. A aplicação de 1,0 mg/kg pela via intramuscular produziu efeito semelhante entre dez e sessenta minutos. Posições significativamente mais baixas da cabeça foram observadas aos dez e aos vinte minutos, após as administrações de xilazina pelas vias intravenosa (0,5 mg/kg) e intramuscular (1,0 mg/kg), respectivamente (Tabela 17, Figura 10).

Ataxia foi observada pela via intravenosa (0,5 mg/kg) até os 20 minutos, e entre ausente e leve aos 20 e 30 minutos com 1,0 mg/kg pela via intramuscular (Tabela 17, Figura 10).

Não houve diferenças significativas nas respostas a estímulo sonoro, comparando-se as vias de administração (Tabela 17).

Tabela 16- Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x} \pm DP$) do período de latência (segundos) e duração dos efeitos sedativos (minutos) de doses de xilazina (0,5 mg/kg – IV e 1,0 mg/kg – IM), administradas em asininos Nordestinos.

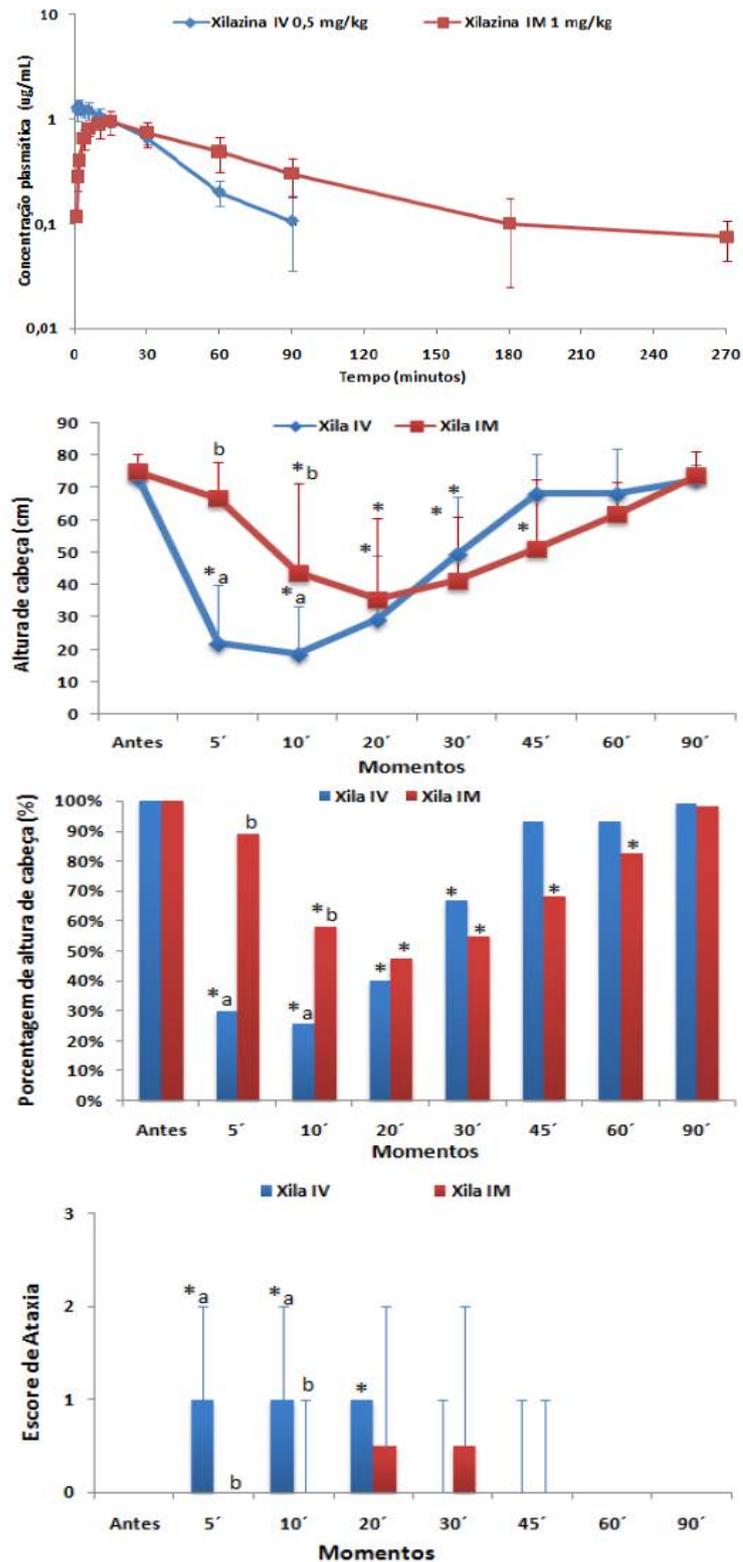
Tratamento	Latência	Duração de efeito
IV	64±11a	28,7±8,5a
IM	720±8,8b	40±10b

a,b – letras minúsculas representam diferenças entre os tratamentos.

Tabela 17 – Valores médios e desvios-padrão (\bar{x} +DP) de frequência cardíaca (bpm), frequência respiratória (mpm), e altura de cabeça (cm e %); e valores de mediana e valores mínimos e máximos de tempo de preenchimento capilar (segundos), coloração de mucosa (escore), grau de ataxia (escore) e respostas a estímulo sonoro (escore) após a administração de doses de xilazina (0,5 mg/kg – IV e 1,0 mg/kg – IM) em asininos Nordestinos.

Variável	Via	Basal	M5	M10	M20	M30	M45	M60	M90
FC (bpm)	IV	48±6,6	34,7±4,5*	35,2±4,2*	38,2±3,9*	40,2±4,7*	42,5±4,2	43,5±4,8	47,5±4,6
	IM	45,7±5,3	37±4,2*	33,7±5*	35,7±4,9*	37±5,2*#	37,2±2,8*#	38,7±4,5*	42±6,1
f (mpm)	IV	17,7±4	11,7±3*	10,7±1,8*	10,7±4*	13±3,2*	17±5,9	16±5,5	16,8±5,3
	IM	17,7±5,4	13,1±1,9	10±2,1*	11±4,1*	10±1,8*#	11,7±3,1*#	12,5±3,6	15±4,2
TPC	IV	1 (1;1)	2 (1;2)*#	2 (1;2)*#	2 (1;2)	2 (1;2)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;2)
	IM	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)
CM	IV	1 (1;1)	2 (1;2)#	2 (1;2)#	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)
	IM	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)
Altura de Cabeça	IV	80±0	21,8±18,3	18,7±14,5	29,3±19,5	49,3±18	68,1±12,5	68,1±14,1	72,5±4,6
		100%	27,2%*#	23,3%*#	36,6%*	61%*	85%	85%	90%
	IM	80±0	66,8±11	43,7±27,4	35,6±25,1	41,2±19,7	51,2±21,1	61,8±10	73,7±7,5
		100%	83,5%	54,6%*	44,5%*	51,5%*	64%*	77,2%*	92%
Grau de Ataxia	IV	0 (0;0)	1 (0;1)*#	1 (0;1)*#	1 (0;1)*	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
	IM	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,5 (0;1)	0,5 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
Resposta a Estímulo Sonoro	IV	2 (1;4)	1 (1;3)	1,5 (1;3)	1,5 (1;3)	1 (1;1)	1,5 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;3)
	IM	3,5 (2;4)	2 (1;4)*	2 (1;3)	1,5 (1;4)	1,5 (1;2)*	2 (1;3)	1 (1;3)*	1 (1;3)*

*Diferença em relação ao momento “Antes” da administração dos fármacos em cada tratamento. #Diferença entre os tratamentos IV e IM.



a, b - Diferença entre os tratamentos IV e IM. *Diferença em relação ao momento “Antes” da administração dos fármacos em cada tratamento.

Figura 10. Concentrações plasmáticas, altura de cabeça (cm e %) e escore de ataxia dos tratamentos com xilazina administrados pelas vias IV e IM em asininos Nordestinos.

5.2.2.2 Análise farmacocinética

A xilazina apresentou perfil de distribuição monocompartimental quando administrada pela via intravenosa. A constante de eliminação (k_{el}) foi inferior pela via intramuscular em comparação à via intravenosa. As variáveis $t_{1/2B}$, ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$, V_d e MRT apresentaram valores mais elevados pela via intramuscular. A biodisponibilidade por esta via foi de 0,80 ($\approx 80\%$). Os valores de R áreas ($IV = 0,93$ e $IM = 0,91$) corresponderam a mais que 80% dos de $ASC_{0-\infty}$, demonstrando que os momentos de colheitas das amostras sanguíneas para as análises farmacocinéticas foram adequados (Tabela 18).

Tabela 18 – Variáveis farmacocinéticas do cloridrato de xilazina administrado pelas vias intravenosa (0,5 mg/kg) e intramuscular (1,0 mg/kg) em asininos Nordestinos.

Variável	Intravenosa			Intramuscular			Valor de P
	média	mediana	IC	média	mediana	IC	
k_{el} (min^{-1})	0,031	0,032	(0,025-0,038)	0,013	0,014	(0,011-0,016)	0,0009
$t_{1/2}$ (min)	23,17	21,53	(17,5-28,8)	53,32	48,29	(41,78-64,86)	0,0014
ASC 0-t ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$)	46,04	46,01	(43,14-48,95)	71,24	77,49	(59,13-83,35)	0,0019
ASC 0- ∞ ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$)	51,35	51,83	(46,01-56,69)	79,27	83,01	(67,42-91,13)	0,0013
R areas	0,90	0,93	(0,83-0,97)	0,89	0,91	(0,85-0,94)	0,904
CL ($\text{mL}/\text{min}\cdot\text{kg}$)	9,87	9,66	(8,79-10,9)	9,73	9,73	(9,73-9,73)	0,7685
V_d (mL/kg)	323,9	300,1	(262,2-385,7)	749,1	678,53	(587,01-911,34)	0,0005
F (%)		NA		0,77	0,80	(0,65-0,88)	
MRT (min)	32,91	30	(24,8-41)	79,89	71,43	(59,5-100,2)	0,0023

As concentrações plasmáticas de xilazina foram detectáveis até 90 minutos da administração intravenosa, e até 270 minutos pela aplicação intramuscular, ficando abaixo do limite de detecção do método analítico nos momentos subsequentes de colheita.

As concentrações plasmáticas médias mais elevadas foram detectadas entre um e seis minutos, e entre dez e quinze minutos, após as administrações de xilazina pelas vias intravenosa e intramuscular, respectivamente. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de xilazina foram 1,35 $\mu\text{g/mL}$ com a administração intravenosa, e 0,95 $\mu\text{g/mL}$ pela via intramuscular, em tempos de determinação (T_{max}) de 2 e 15 minutos, respectivamente (Tabela 19 e Figura 10).

Tabela 19 – Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x}\pm\text{DP}$) das concentrações plasmáticas ($\mu\text{g/mL}$) de doses de xilazina (0,5 mg/kg – IV e 1,0 mg/kg – IM), administradas em asininos Nordestinos.

Tempo (minutos)	IV (0,5 mg/kg)	IM (1,0 mg/kg)	Valor de P
Basal	ND	ND	
1	1,31 \pm 0,27	0,12 \pm 0,08	p<0,0001*
1,5	1,21 \pm 0,33	0,28 \pm 0,07	p=0,0001*
2	1,35 \pm 0,24	0,40 \pm 0,14	p<0,0001*
4	1,22 \pm 0,22	0,65 \pm 0,13	P=0,0013*
6	1,22 \pm 0,33	0,82 \pm 0,23	P=0,067
10	1,08 \pm 0,24	0,89 \pm 0,24	p=0,1995
15	0,97 \pm 0,17	0,95 \pm 0,20	p=0,6380
30	0,67 \pm 0,12	0,75 \pm 0,18	p=0,3311
60	0,20 \pm 0,07	0,49 \pm 0,12	p=0,0016*
90	0,11 \pm 0,08	0,30 \pm 0,08	p=0,0019*
180	ND	0,10 \pm 0,03	
270	ND	0,08 \pm 0,01	
360	ND	ND	
540	ND	ND	
720	ND	ND	

*teste t pareado (P<0,05).

6. Discussão

As doses de xilazina e de detomidina selecionadas como mais adequadas entre as avaliadas na Fase I, foram similares as utilizadas clinicamente na espécie equina. A espécie asinina aparentemente requer doses de sedativos superiores às de equinos ⁽³⁾. Isso não foi observado em jumentos Nordestinos, pois a doses de xilazina (0,5 mg/kg – IV e 1,0 mg/kg – IM) e de detomidina (10 µg/kg – IV e 20 µg/kg – IM) que causaram sedação associada a ataxia menos intensa são empregadas rotineiramente em equinos. Resultados semelhantes foram relatados em jumentos tratados com xilazina 0,5 e 1,1 mg/kg – IV ^(16,18) e detomidina 5 e 10 µg/kg – IV ^(15,18,19), doses consideradas adequadas para promover sedação nestes animais.

A sedação dose-dependente causada pelos agonistas α_2 -adrenérgicos é um efeito bem descrito na espécie equina ⁽³⁹⁾, e foi observada após a administração de doses crescentes de xilazina e de detomidina pelas vias intravenosa e intramuscular no presente estudo.

As alterações nas variáveis fisiológicas e os efeitos sedativos observados foram de maior intensidade quando ambos os fármacos foram administrados pela via intravenosa, porém, mais prolongados pela via intramuscular.

A sedação foi caracterizada por abaixamento de cabeça, ptoses labial e palpebral, sonolência, ruído inspiratório, abaixamento de orelhas, mas com os animais mantendo-se sempre responsivos ao estímulo sonoro. Sialorreia foi observada com maior frequência após a administração das doses mais elevadas de xilazina e detomidina.

Micção foi um efeito frequente após 45 minutos da administração dos fármacos, sendo ocasionada pela inibição do hormônio anti-diurético (ADH) e da renina aumentando a taxa de filtração glomerular e a liberação do peptídeo natriurético atrial ⁽⁶⁰⁾. Outro mecanismo é pela

indução de hiperglicemia devido a supressão da liberação de insulina resultando em diurese osmótica⁽⁶¹⁾.

Houve decúbito em um animal, três minutos após a administração de detomidina na dose de 30 µg/kg – IV. Este fármaco em doses de até 300 µg/kg (IV) não causou decúbito em equinos⁽⁶²⁾, porém, isso ocorreu em jumentos egípcios somente com doses de detomidina iguais ou superiores a 140 µg/kg (IV)⁽¹⁸⁾. O decúbito observado no presente estudo poderia estar relacionado a uma possível diferença na sensibilidade aos efeitos sedativos da detomidina entre o jumento tipo Nordestino e outros tipos ou raças asininas, e também com a espécie equina.

A xilazina (0,5 mg/kg - IM) não causou efeitos sedativos e alterações nos parâmetros cardiorrespiratórios (bradicardia e bradipneia). As doses de 1,0 e 1,5 mg/kg - IM promoveram sedação de intensidade semelhante a partir de vinte minutos das administrações. Entretanto, a duração dos efeitos foi mais longa após a administração da dose de 1,5 mg/kg, com a observação de ataxia em grau mais elevado. A administração intravenosa de xilazina produziu efeitos sedativos de intensidade e duração dose-dependentes. Assim, as doses de 0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg – IV causaram sedação durante 30, 45 e 60 minutos, respectivamente.

Todas as doses de detomidina avaliadas, administradas pelas vias intravenosa e intramuscular, causaram sedação em intensidades variadas. O início dos efeitos sedativos com a dose 10 µg/kg – IM foi o mais tardio (45 minutos), com intensidade e tempo de duração menores que outras doses. As doses 20 e 30 µg/kg – IM apresentaram latência mais curta (20 e 10 minutos, respectivamente) e graus de sedação de moderado (20 µg/kg) a intenso (30 µg/kg), observados até o último momento de avaliação (90 minutos). Jochle e Hamm⁽⁶³⁾ e Clarke e Taylor⁽⁶⁴⁾ relataram sedação mais intensa em equinos com a dose de 20 µg/kg (IV). A dose 30 µg/kg (IV) apenas prolongou a duração do efeito, sem causar sedação de intensidade maior. Os agonistas α_2 -adrenérgicos apresentam “efeito-teto” sedativo, em que

aumentando-se a dose administrada prolonga-se a sua duração, sem alterar a intensidade de sedação⁽⁶⁵⁾.

A redução na altura de cabeça foi mais pronunciada nos tratamentos intravenosos comparados aos intramusculares. Acompanhando a intensidade desta variável a medida em que se observaram posições mais baixas da cabeça, simultaneamente foi registrado grau de ataxia mais intenso. Semelhante a espécie equina, no presente estudo considerou-se sedação efetiva quando a altura de cabeça atingiu 50% do valor inicial (100%)⁽⁵⁶⁾. Redução significativa de altura de cabeça compatível com sedação foi observada nas doses de 1,0 e 1,5 mg/kg - IM de xilazina, e com todas as doses administradas de detomidina, que apresentaram latência mais curta e maior duração de efeito.

O grau de ataxia variou ao longo do tempo entre leve e moderado, acompanhando a redução de altura de cabeça. Não se observaram diferenças de intensidade de sedação entre doses intermediárias e altas, apenas efeito mais prolongado com as doses altas de xilazina e de detomidina. As doses intravenosas de ambos os fármacos causaram redução de altura de cabeça associada a ataxia. A ocorrência de ronco inspiratório foi registrada com maior frequência após a administração de xilazina (1,0 e 1,5 mg/kg – IV e 1,5 mg/kg – IM) e de detomidina (20 e 30 µg/kg – IV e IM), devido possivelmente ao período prolongado de abaixamento de cabeça nestes tratamentos, associado ao relaxamento das vias aéreas superiores. Resultado semelhante foi reportado por Bryant et al.⁽⁵⁵⁾ utilizando xilazina e medetomidina em equinos.

Comparando doses equipotentes dos fármacos, as durações dos efeitos de abaixamento de cabeça e de ataxia foram mais longas em todos os tratamentos com detomidina em relação à xilazina. O grau de ataxia foi de leve a moderado com a administração de detomidina com todas as doses via IM e com a dose baixa e intermediária via IV, enquanto a dose de 30 µg/kg causou ataxia entre moderada a intensa nos primeiros 10 minutos, predominando ataxia

moderada durante 45 minutos. El Maghraby e Atta ⁽¹⁷⁾ observaram maior redução de altura de cabeça aos 18, 20 e 12 minutos após a administração de detomidina nas doses de 10, 20 e 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IV, respectivamente, associado a ataxia dose-dependente. No presente estudo o maior abaixamento de cabeça foi observado após 20, 10 e 20 minutos das administrações de detomidina IV nas doses 10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – IV, respectivamente.

A resposta ao estímulo sonoro não apresentou diferenças significativas entre doses na mesma via de administração, ou quando houve comparação entre os momentos e os valores iniciais em todos os tratamentos. Muitos animais não apresentaram resposta ao estímulo sonoro no momento inicial (“Antes”), ou quando a demonstravam, esta foi avaliada pelo observador como discreta (2) ou leve (3). Outra observação importante durante as avaliações foi que após a administração do fármaco os escores referentes ao estímulo sonoro eram mais elevados que os do momento inicial. O método utilizado para a avaliação desta resposta foi modificado em um descrito para a avaliação de efeitos sedativos em equinos ⁽³⁹⁾. As diferenças comportamentais entre a espécie equina e asinina certamente influenciaram as respostas a este método de avaliação. O comportamento estoico da espécie asinina, é muito diferente do temperamento instintivo do equino ⁽³⁾.

O comportamento dócil e tranquilo, característico do jumento Nordestino, possivelmente influenciou sua postura, fazendo com que a maioria dos animais permanecesse “alheio” ao estímulo sonoro (bater de palmas) aplicado no momento de avaliação inicial. A familiarização com o ambiente de trabalho e ao estímulo sonoro empregado com frequência pode ter contribuído para as respostas discretas ou leves, ou mesmo sua ausência. Assim, os animais permaneciam no interior do tronco de contenção, atentos a movimentação dos avaliadores e aparentemente “habitados” aos procedimentos a serem executados. Porém, após a administração dos fármacos e o início dos efeitos sedativos, os animais apresentavam expressão facial de sonolência, sem demonstrar qualquer atenção ao ambiente em volta. O

estímulo sonoro tornou-se um evento “surpresa”, causando respostas mais intensas em relação ao momento inicial de avaliação. England e Clarke ⁽⁶¹⁾ citaram entre os efeitos comportamentais promovidos pelos agonistas α_2 -adrenérgicos a redução da consciência ao ambiente, porém respostas a estímulo sonoro ou toque ainda podem ocorrer. Este comportamento foi frequentemente observado com a administração das doses intermediárias e altas, e quando se utilizava a via intravenosa, pois promoviam sedação mais intensa. Outro ponto importante é que a dose de xilazina, 0,5 mg/kg – IM, não promoveu qualquer efeito sedativo, porém não houve diferenças na resposta ao estímulo sonoro quando comparada as doses intravenosas mais elevadas.

Os agonistas α_2 causam bradicardia intensa em equinos, mesmo com a administração em doses baixas ⁽⁶¹⁾. Os possíveis mecanismos de ação incluem a ativação de receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos que modulam a atividade do sistema nervoso central e a inibição da liberação de noradrenalina na fenda sináptica. Há diminuição do débito cardíaco ocasionado por bradicardia e as reduções na atividade inotrópica cardíaca e na resistência vascular sistêmica ⁽⁶⁵⁾. Outro mecanismo de ação é a ativação barorreflexa decorrente do aumento transitório e inicial da resistência vascular sistêmica e pressão arterial ⁽⁶⁶⁾.

Os efeitos cardiorrespiratórios apresentaram intensidade semelhante entre os fármacos, com o aumento da dose prolongando a depressão cardiorrespiratória observada. A xilazina na dose de 0,5 mg/kg – IM, não causou alterações nas variáveis cardiorrespiratórias. Resultados semelhantes aos apresentados no presente estudo para a via IV com detomidina e xilazina foram observados por Wagner et al. ⁽³⁷⁾, Freeman e England ⁽³⁶⁾ com detomidina e romifindina; e com doses crescentes de detomidina, medetomidina e xilazina pela via IV em equinos ⁽⁶⁷⁾.

A detomidina 40 μ g/kg – IM causou redução da frequência cardíaca durante 90 minutos ⁽³⁷⁾. Mama et al. ⁽³⁹⁾ observaram efeito semelhante pelo mesmo período com a

administração da dose de 30 µg/kg – IV, assim como Fantoni et al. ⁽⁶⁸⁾ após a utilização de romifidina (80 µg/kg – IV) ou detomidina (20 µg/kg – IV).

A redução da frequência cardíaca, com a aplicação intramuscular das doses intermediárias e altas de xilazina e de detomidina, foi registrada previamente a observação dos efeitos sedativos, como o abaixamento de cabeça. A bradicardia tem início aproximadamente dentro de um minuto após a administração intravenosa dos agonistas α₂-adrenérgicos ⁽⁶¹⁾, semelhante ao registrado no presente estudo. Clarke ⁽⁶⁹⁾ e England ⁽³⁸⁾ relataram que a xilazina (1 mg/kg – IV) promoveu bradicardia e sedação de duração mais curta comparada as doses “equisedativas” de detomidina (20 µg/kg – IV) e de romifidina (80 µg/kg – IV).

Varshney et al. ⁽¹⁶⁾ não observaram bradicardia após a administração de xilazina (0,5 mg/kg – IV) em jumentos, apenas com a elevação da dose aplicada (1,0 mg/kg – IV), e após trinta minutos, é que este efeito foi registrado. Em contrapartida, Seleim et al. ⁽¹⁸⁾ observaram bradicardia em asininos administrando doses de xilazina semelhantes às do presente estudo (0,5, 1,1 e 1,5 – IV, e 2 mg/kg – IM). No mesmo estudo bradicardia foi registrada após administração de diversas doses de detomidina (10, 20, 40, 60 e 140 µg/kg – IV e 20 e 40 µg/kg – IM), com as maiores doses intravenosas causando efeito de duração mais longa. El-Maghraby e Atta ⁽¹⁷⁾ e Joubert et al. ⁽¹⁹⁾ também observaram bradicardia em jumentos após a administração de detomidina por via intravenosa nas doses de 10, 20 e 40 µg/kg .

O registro de bloqueios átrio-ventriculares de segundo grau foi simultâneo à bradicardia em todos os tratamentos, com exceção da dose inferior de xilazina (0,5 mg/kg), aplicada pela via intramuscular. A duração das arritmias variou de acordo com a dose e a via de administração, entre vinte e quarenta minutos. Clarke e Taylor ⁽⁶⁴⁾ consideram que este tipo de arritmia não representa risco em equinos, podendo sua ocorrência ser fisiológica. Em muitos animais o bloqueio atrioventricular é mais intenso nos primeiros minutos após a

administração, e posteriormente ocorre aumento gradativo na frequência cardíaca com o desaparecimento desta arritmia ⁽⁶⁹⁾. O presente estudo apresenta resultados semelhantes aos de Mostafa et al. ⁽¹⁵⁾ que observaram arritmia transitória com duração máxima de quarenta minutos após a administração de detomidina em jumentos nas doses de 10, 20 e 40 µg/kg – IV.

Os valores de frequência respiratória apresentaram redução em comparação ao momento “Antes” da instituição dos tratamentos xilazina 1,0 e 1,5 mg/kg – IV e IM, e detomidina 20 µg/kg – IV e 30 µg/kg – IM.

El-Maghraby e Atta ⁽¹⁷⁾ não relataram depressão respiratória em jumentos após o tratamento com detomidina, sendo observada maior depressão quando associada ao butorfanol. As doses menores de xilazina e detomidina administradas pelas vias intravenosa e intramuscular não causaram alterações na frequência respiratória. Em alguns animais foram observados longos períodos de pausa inspiratória após a administração dos fármacos comprovando a depressão respiratória, similar a observada por Massone et al. ⁽⁷⁰⁾ com a utilização de detomidina em equinos. Mama et al. ⁽³⁹⁾ não observaram alterações na frequência e padrão respiratório após tratamentos com detomidina 30 µg/kg – IV e IM em equinos. Os agonistas α_2 -adrenérgicos causam depressão respiratória devido a depressão do centro respiratório ⁽⁷¹⁾.

Alterações de outros parâmetros fisiológicos como coloração de mucosa e aumento do TPC foram mais frequentes e pronunciadas via IV e com doses intermediárias e maiores apesar de não apresentar diferenças estatísticas. Estes parâmetros são frequentemente utilizados para avaliar subjetivamente a perfusão tecidual. Estes resultados estão de acordo com o observado por Mama et al. ⁽³⁹⁾ em que após a administração de 30 µg/kg de detomidina pela via IV observaram aumento imediato no TPC a alteração na coloração de mucosa, porém com efeitos mais prolongados pela via IM. A observação de coloração de mucosa cianótica ou

congesta foi mais frequente durante os primeiros 20 e 30 minutos após a administração de xilazina e detomidina, respectivamente, pela via IV, o que pode ser explicado pela vasoconstrição periférica inicial característica desta classe de fármacos ⁽⁶⁶⁾. Outro fator é o maior abaixamento de cabeça logo após a administração pela via IV comparado a via IM o que facilita o desenvolvimento de congestão da mucosa gengival ⁽⁷²⁾.

Dentre os objetivos do estudo está a descrição do perfil farmacocinético da xilazina e detomidina em asininos, simultaneamente aos efeitos farmacodinâmicos observados, correlacionando as concentrações plasmáticas mensuradas e os efeitos sedativos.

Elfenbein et al. ⁽⁵⁰⁾ relataram que em equinos as concentrações plasmáticas de detomidina necessárias para produzir efeitos sedativos e analgésicos foram, respectivamente, 1,73 ng/mL e 17,39 ng/mL.

A detomidina causou efeitos sedativos até 45 minutos após a administração intravenosa, e entre dez e sessenta minutos após a aplicação intramuscular. As concentrações plasmáticas médias mensuradas aos trinta e sessenta minutos após a aplicação intravenosa do fármaco respectivamente foram $7,10 \pm 1,6$ e $3,04 \pm 0,65$ ng/mL. Como não houve colheita de amostras sanguíneas para dosagem dos fármacos no momento 45 minutos após os tratamentos, não foi possível definir a concentração plasmática mínima capaz de causar efeitos sedativos, neste momento, após a aplicação intravenosa (10 µg/kg). A concentração plasmática média de detomidina após sessenta minutos da sua administração intramuscular (20 µg/kg) foi $6,72 \pm 2,4$ ng/mL. Este foi o último momento em que efeitos sedativos foram observados, pois no subsequente (90 minutos), a sedação havia cessado e a concentração plasmática média de detomidina mensurada foi $4,63 \pm 1,8$ ng/mL. Portanto, pode-se inferir que a concentração plasmática mínima de detomidina, que cause efeitos sedativos em asininos, seja superior a 4,6 e inferior a 6,7 ng/mL, valores maiores que os mensurados em equinos ⁽⁵⁰⁾.

As C_{\max} de detomidina (29,05 ng/mL e 9,33 ng/mL) foram detectadas em T_{\max} de dois e de quinze minutos após as administrações intravenosa e intramuscular, respectivamente. O T_{\max} pela via intravenosa foi semelhante aos relatados por Mama et al. ⁽³⁹⁾ e Grimsrud et al. ⁽⁵¹⁾, porém as C_{\max} médias mensuradas por esses autores foram superiores (105 ng/mL e 74,4 ng/mL). Estes estudos reportaram C_{\max} 3,6 ⁽³⁹⁾ e 2,56 ⁽⁵¹⁾ vezes mais elevadas comparadas ao presente estudo.

Estas diferenças devem-se a utilização de uma dose três vezes maior (30 µg/kg) nestes estudos comparada à dose utilizada no presente estudo (10 µg/kg). A C_{\max} foi mais elevada e o T_{\max} mais precoce comparado aos estudos de Mama et al. ⁽³⁹⁾ e Grimsrud et al. ⁽⁵¹⁾ podendo ser explicada pela maior biodisponibilidade (F) observada no presente estudo, 86% comparada a 54% do estudo de Grimsrud et al. ⁽⁵¹⁾ pois este parâmetro farmacocinético indica a velocidade e extensão de absorção do fármaco a partir da sua CP versus o tempo ⁽⁷³⁾. A C_{\max} do estudo de Salonen et al. ⁽⁴⁹⁾ foi muito mais elevada quando comparada com o presente estudo, este resultado pode ter ocorrido devido a diferenças no método analítico, onde o mesmo utilizou o radioimunoensaio que é menos sensível e seletivo comparado ao HPLC.

As concentrações plasmáticas mais elevadas de detomidina acompanharam os efeitos sedativos dos fármacos. Pela via IV os parâmetros sedativos como altura de cabeça e grau de ataxia foram significativos de 5 a 60 e de 5 a 30 minutos respectivamente, porém uma redução efetiva de altura de cabeça (menor que 50% em relação ao basal) e ataxia de grau leve ocorreram de 5 a 30 minutos, simultaneamente aos momentos foram observadas as concentrações plasmáticas mais elevadas de detomidina (entre dois e trinta minutos, 29 a 7,1 ng/mL). Kaukinen et al. ⁽⁵⁴⁾ observaram uma forte correlação entre as concentrações séricas de detomidina e redução de altura de cabeça. Foi observado uma maior redução de altura de cabeça (25% do momento “Antes”) aos 20 minutos, porém o T_{\max} foi aos 2 minutos, este mesmo tempo de retardo entre o C_{\max} e a ocorrência dos efeitos sedativos mais intensos foi

observado por Mama et al. ⁽³⁹⁾ e Grimsrud et al. ⁽⁵¹⁾ justificado pelo tempo necessário para o fármaco atingir o sistema nervoso central a partir do local de administração e interagir com receptores adrenérgicos. Pela via IM, a redução de altura de cabeça foi compatível com sedação efetiva de 20 a 60 minutos período este relacionado com as concentrações plasmáticas mais elevadas por esta via (entre 6,7 e 9,33 ng/mL). Nas duas vias de administração, os parâmetros fisiológicos FC e *f* apresentaram redução por tempo mais prolongado comparado aos parâmetros sedativos (de 5 a 60 e até 90 minutos para FC e *f* respectivamente) permanecendo este efeito mesmo com a redução dos níveis plasmáticos de detomidina. A duração do efeito foi em média de 45 minutos (IV) período este relacionado com concentrações plasmática entre 7 e 3 ng/mL. O período de latência para a via IM foi de 7,7 minutos (embora o T_{max} foi observado apenas com 15 minutos) com duração de 68,5 minutos (CP entre 6,7 e 4,6 ng/mL) similar ao observado por Mama et al. ⁽³⁹⁾. Este atraso entre o início dos efeitos sedativos e o pico plasmático pela via IM ocorre devido a absorção gradual do local de administração, mas também ao amplo tempo necessário para a distribuição do fármaco ao local de efeito para exercer seus efeitos clínicos.

Para a xilazina as C_{max} foram 1,35 e 0,95 $\mu\text{g/mL}$ com T_{max} aos 2 e 15 minutos para as vias IV e IM respectivamente. As T_{max} ocorreram próximo do período de latência que foram de 64 segundos (IV) e 12 minutos (IM). Ambos os fármacos apresentaram rápida absorção caracterizada pelos valores de T_{max} após a administração IM. Na comparação entre as vias, maiores CP ocorreram de 1 a 4 minutos (1,21 e 1,35 $\mu\text{g/mL}$) via IV, e em 60 e 90 minutos (0,49 e 0,3 $\mu\text{g/mL}$) para a via IM, porém já sem algum efeito sedativo. Garcia-Villar et al. ⁽⁴⁷⁾ encontraram uma C_{max} de 0,2 $\mu\text{g/mL}$ com T_{max} aos 15 minutos após a administração de 0,6 mg/kg de xilazina pela via IM em equinos. O C_{max} observado no presente estudo foi maior que o observado por Garcia-Villar et al. ⁽⁴⁷⁾ pela mesma via devido a menor dose utilizada por esse último (0,6 mg/kg) pois este parâmetro é proporcional a dose administrada, porém o

$T_{m\acute{a}x}$ nos dois estudos são idênticos (15 minutos) pois este parâmetro é constante e não sofre interferência da dose utilizada ⁽⁷⁴⁾. Efeitos como bradicardia e bradipnéia ocorreram de 5 a 30 minutos para a via IV, e de 5 a 45 minutos para a via IM. Redução de altura de cabeça ocorreram de 5 a 30 minutos via IV, porém redução que caracterizasse sedação apenas de 5 a 20 minutos, mesmo tempo que perdurou a ataxia de grau leve. Pela via IM houve redução de altura de cabeça apenas de 10 a 60 minutos, porém efetiva de 10 a 30 minutos, sem a ocorrência de ataxia por esta via. Com relação a duração de ação pela via IV a duração foi mais curta (28,7 minutos) quando comparada com a via IM (40 minutos), ou seja os efeitos sedativos ocorreram com CP entre 0,89 $\mu\text{g/mL}$ (CP próxima do período de latência para a via IM) e 0,67 $\mu\text{g/mL}$ (CP aos 30 minutos, próximo ao término dos efeitos sedativos observados para a via IV).

A F foi de 86% (detomidina) e 77% (xilazina), ou seja, em ambos os fármacos parte não foi absorvida, porém a via de administração IM apresenta características diferentes para interpretar a biodisponibilidade. A biodisponibilidade (F) é a taxa e quantidade que um fármaco é absorvido do local de administração e atinge a circulação sistêmica com sua forma original ⁽⁷⁵⁾. Kaukinen et al. ⁽⁵⁴⁾ encontraram uma F de 38% para a detomidina via IM e de 22% para a via sublingual. Garcia Villar et al. ⁽⁴⁷⁾ observaram uma F de 40 a 48% para a xilazina via IM em equinos. Alta F pela via IM é observada em humanos para dexmedetomidina (70 a 80%) ⁽⁷⁶⁾. As $ASC_{0-\infty}$ para xilazina foram 51,35 e 79,27 $\mu\text{g/mL.h}$ e para detomidina foram de 704,7 e 1189 ng/mL.h para as vias IV e IM respectivamente. Diferentes valores para este parâmetro foram observados para detomidina ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ e xilazina ⁽²²⁾ comparado ao presente estudo o que pode ser explicado pelas diferentes doses utilizadas nos diferentes estudos pois a ASC é proporcional a dose administrada. Outro fator importante é que a ASC é dependente do tempo que o fármaco persiste no plasma, onde o aumento de $t_{1/2}$ causada pela reduzida eliminação do fármaco resulta em aumento neste parâmetro ⁽⁷⁴⁾. Em controvérsia aos

resultados observados por Salonen et al. ⁽⁴⁹⁾ e Grimsrud et al. ⁽⁵¹⁾, no presente estudo foram observados maiores valores de ASC para a via IM comparada a via IV. Este resultado comprova a teoria discutida anteriormente para o Vd, demonstrando que os compartimentos periféricos nesta espécie possuem um papel importante para a manutenção das CP através da redistribuição, desta forma prolongando o tempo de exposição após a administração IM.

Os Vd para detomidina foram de 629,29 e 1641,54 mL/kg e da xilazina foram de 323,9 e 749,1 mL/kg para as vias IV e IM respectivamente, sendo quase três vezes maior para a via IM do que para a via IV. Isso está diretamente relacionado ao acúmulo do fármaco em compartimentos periféricos (músculo e gordura). Este mesmo cenário foi observado por Salonen et al. ⁽⁴⁹⁾ na comparação entre as vias IV e IM de detomidina. Pela via IM a absorção do fármaco ocorre de forma irregular absorvendo rapidamente no início da exposição, e em um segundo momento os compartimentos periféricos atuam como um reservatório permitindo uma absorção lenta do fármaco, simultaneamente ao processo de absorção ocorre o processo de eliminação. Esta rápida fase de eliminação parece determinar o grau e duração dos efeitos clínicos ⁽⁶²⁾. Devido ao prolongado tempo de exposição, maior quantidade de fármaco atinge os compartimentos periféricos após a administração IM. Como consequência os compartimentos periféricos tem um papel importante na disposição da detomidina resultando em $t_{1/2}$ mais longa e Vd maior por esta via ⁽⁴⁹⁾. Outro fator importante para que o Vd pela via IM seja mais elevado que a via IV é devido ao menor valor de Kel para a via IM em ambos os fármacos. A Kel representa a velocidade com que ocorrem os processos de eliminação do fármaco (biotransformação e excreção) e é um dos fatores determinantes para altos valores de Vd ($Vd=CL/Kel$). Os menores valores de Kel pela via IM ocorreram na mesma proporção do maior Vd para esta mesma via. A distribuição do fármaco depende de vários fatores como pKa, lipossolubilidade, tamanho molecular e a extensão de ligação a proteínas ⁽⁷⁵⁾. Fármacos com alta ligação a proteína permanecem no compartimento central. A

detomidina e a xilazina são fármacos altamente lipossolúveis ⁽⁷⁷⁾. A detomidina possui um pKa de 7,2 e alta taxa de ligação a proteínas (86%) ⁽⁴⁸⁾. Apesar de alta taxa de ligação a proteínas (o que pode impedir a passagem do fármaco para os compartimentos periféricos) o fator lipossolubilidade é determinante para os grandes volumes de distribuição observados para ambos os fármacos.

O Vd para detomidina no presente estudo apresentou valores maiores que os observados em equinos por Grimsrud et al. ⁽⁵¹⁾ e menores que os de Salonen et al. ⁽⁴⁸⁾ e Elfenbein et al. ⁽⁵⁰⁾ para a via IV, porém com resultados semelhantes para a via IM. O Vd observado para xilazina foi menor que o observado em muarens ⁽²²⁾ e equinos ⁽⁴⁷⁾. As diferenças observadas podem ter ocorrido por este parâmetro farmacocinético depender da capacidade orgânica e também por ser espécie específico, além da variabilidade em outros fatores como idade e tipo de formulação. Entre as adaptações desérticas desta espécie a escassez de água está a habilidade de rápida re-hidratação quanto uma fonte de água é fornecida. Fisiologicamente os asininos apresentam diferente balanço hídrico e partição de fluidos do que os equinos, o que pode afetar a distribuição de fármacos nesta espécie ⁽⁴⁾.

Clearence (CL) é definido como o volume de plasma que é eliminado de um fármaco por unidade de tempo. O CL corporal total é baseado em todos os sistemas envolvidos na eliminação do fármaco como um todo (renal e hepático). Na comparação entre as vias não observaram-se diferenças para ambos os fármacos, mostrando a robustez deste parâmetro considerado primário, não sofrendo influência de outros parâmetros como o valor de Vd. As taxas de CL de detomidina do presente estudo foram mais elevadas (15,39 IV e 14,51 IM mL/kg/min) comparadas aos observados por Salonen et al. ⁽⁴⁹⁾ e Grimsrud et al. ⁽⁵¹⁾ apesar do uso de doses mais elevadas nestes estudos em equinos (80 e 30 µg/kg respectivamente), porém apresentou-se mais baixa comparada ao estudo de Elfenbein et al. ⁽⁵⁰⁾ (33 e 20 mL/kg/min para as doses de 10 e 20 µg/kg IV). O CL mais elevado observado em jumentos

pode ser explicado por ser um parâmetro que depende da perfusão sanguínea do órgão eliminador, ou seja, dependente do débito cardíaco e da capacidade intrínseca deste órgão para efetivar a eliminação do fármaco. Com relação a xilazina Latzel et al. ⁽²²⁾ observaram valores de CL em muare e equinos similares ao presente estudo, enquanto no estudo de Garcia Villar et al. ⁽⁴⁷⁾ os autores encontraram um alto CL de 21 mL/kg/min, porém baseado apenas em quatro animais.

Apesar da falta de informações a respeito de parâmetros hemodinâmicos da espécie asinina calculando-se o débito cardíaco pela seguinte fórmula $DC = 180 \times \text{massa corporal}^{-0,19}$ encontra-se o valor de 55 mL/kg/min para um equino de 500 kg e 70 mL/kg/min para um jumento de 139 kg (peso médio dos animais do presente estudo). Na espécie asinina além da diferenças em enzimas no citocromo P450, o débito cardíaco mais elevado resulta em maior fluxo sanguíneo para os órgãos eliminadores o que aumenta os clearances hepático e renal, principais responsáveis pela metabolização e excreção de fármacos desta forma justificando os valores mais elevados para a espécie asinina em relação aos equinos. Outro ponto a ressaltar é que as doses utilizadas no presente estudo foram menores que as utilizadas por Mama et al. e Grimsrud ^(39,51) em equinos. O CL é calculado pela Dose/ASC sendo a dose um fator determinante para este parâmetro. Desta forma o maior valor de CL em asininos (mesmo com a utilização de doses mais baixas comparadas aos demais estudos) demonstra a maior capacidade de eliminação deste fármaco nesta espécie. O metabolismo hepático em asininos foi mais rápido para alguns fármacos como o éter gliceril guaiacolato ⁽⁵⁾ e a fenilbutazona ⁽²⁹⁾, assim como maior secreção tubular para sulfametoxazole ⁽³⁰⁾ comparada a espécie equina. Salonen et al. ⁽⁴⁹⁾ observaram que a eliminação da detomidina ocorre de forma bifásica, a maior parte em uma fase rápida e uma pequena porção em uma fase lenta que pode ser negligível. Este mesmo autor observou que a excreção nas fezes e urina são pequenas, concluindo que a eliminação primária ocorre pela biotransformação por reações de

hidroxilação e subsequente glucorinização ou oxidação a ácido carboxílico. Cerca de 5% da biotransformação destes fármacos ocorrem nos pulmões e rins ⁽⁷⁸⁾. Os valores de CL mais baixos comparados ao estudo de Elfenbein et al. ⁽⁵⁰⁾ que utilizaram doses similares ao presente estudo deve-se ao fato de que estes autores também aplicaram testes nociceptivos viscerais e somáticos em equinos. Diante de uma resposta positiva estes testes levam a alterações de parâmetros fisiológicos e comportamentais intimamente ligados ao estímulo nociceptivo como, por exemplo, o aumento da pressão arterial, o que aumenta a perfusão e o fluxo sanguíneo para os órgãos depuradores e desta forma podem elevar os valores de CL.

As $t_{1/2}$ para detomidina foram de 30 e 77 e de xilazina de 23,17 e 53,32 minutos para as vias IV e IM respectivamente. A meia-vida plasmática ($t_{1/2}$) é o tempo necessário para que ocorra declínio de 50% da concentração plasmática de um fármaco. É um parâmetro híbrido que sofre influência de parâmetros primários mais robustos como Vd e CL. Os resultados de Clearance (Cl) para ambas as vias são semelhantes, ou seja, o aumento da $t_{1/2}$ observado pelas vias IM não ocorreu por influência deste parâmetro, mas exclusivamente devido ao alto valor de Vd. A $t_{1/2}$ é diretamente proporcional ao Vd e inversamente ao CL ⁽⁷⁹⁾. A influência do Vd se dá pelo fato que somente a fração do fármaco presente no sistema vascular pode ser apresentada aos órgãos de eliminação (fígado e rins) ⁽⁸⁰⁾. Os altos Vd observados pela via IM representam menor quantidade dos fármacos disponíveis para serem eliminados e conseqüente maiores $t_{1/2}$. As retas analisadas para a determinação da k_{el} e $t_{1/2}$, pela via IM não foram retas puras de eliminação, pois concomitantemente ao processo de eliminação, também ocorre o processo de absorção e redistribuição dos compartimentos periféricos ocorrendo desta forma um “reflexo” do processo de absorção na reta de eliminação, desta forma podendo ter ocorrido o fenômeno de Flip-flop. O fenômeno flip-flop ocorre quando a velocidade de absorção é mais lenta que o processo de eliminação ⁽⁸¹⁾.

A detomidina pela via IV apresentou um perfil bi-compartimental apresentando duas velocidades de declínio das CP, enquanto pela via IM e a xilazina pelas vias IV e IM modelo mono-compartimental. A detomidina IV apresentou meia vida de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) de 5,25 minutos, sendo mais curta que a observada em equinos por Elfenbein et al. ⁽⁵⁰⁾ em equinos de 6,4 minutos. A $t_{1/2\beta}$ para detomidina no presente estudo foi mais curta em ambas as vias comparada as observadas por Salonen et al. ⁽⁴⁹⁾ e Elfenbein et al. ⁽⁵⁰⁾ em equinos. Latzel et al. ⁽²²⁾ observaram $t_{1/2\beta}$ para xilazina mais prolongada em equinos (46,58) e muares (31,62 minutos). Garcia-Villar et al. ⁽⁴⁷⁾ encontraram $t_{1/2}$ de xilazina em equinos de 49,51 e 57,7 minutos para as vias IV e IM. Dyer et al. ⁽⁸²⁾ observaram uma $t_{1/2}$ de 75 minutos após a administração de 1,1 mg/kg em pôneis. Confrontando os resultados do presente estudo com os existentes na literatura observa-se que os processos de eliminação são mais efetivos para ambos os fármacos em asininos nordestinos, assim como Latzel et al. ⁽²²⁾ observaram para xilazina em muares comparado a espécie equina. A $t_{1/2}$ é utilizada para definir o intervalo de administrações e períodos de “washout” ⁽⁷⁴⁾. O significado da $t_{1/2}$ mais curta em asininos comparada a espécie equina refletirá na duração mais curta do efeito sedativo nesta espécie, onde em um regime de bolus intermitentes a reaplicação do sedativo se fará necessária mais precocemente.

O aumento do MRT via IM é compreensível, pois envolve uma via extravascular e com isso o processo de absorção o que aumenta o MRT dos fármacos. O MRT reflete a diferença na persistência do fármaco no organismo após a administração IV e IM ⁽⁸³⁾. O MRT representa o tempo necessário para a eliminação de 63,2% de um bolus IV ⁽⁷⁶⁾. Além disso, ocorre o aumento da $t_{1/2}$ devido ao reservatório do fármaco a partir dos compartimentos periféricos também influenciando no valor de MRT. Outro fator importante é a kel bem menor observada por esta via contribuindo para o maior valor de MRT. O MRT pela via IV foi menor (31,59 min) comparado aos observados em equinos por Grimsrud et al. ⁽⁵¹⁾ e

Hubbell et al. ⁽⁵²⁾ (38 e 37 min respectivamente). Estas diferenças podem estar relacionadas à maior eficácia da espécie asinina na biotransformação de fármacos. A teoria para explicar a biotransformação mais eficiente em asininos é baseada nos hábitos alimentares destes animais. Historicamente os asininos são animais adaptados ao clima desértico e acostumados a alimentação escassa e grosseira, e com isso também ocorreu a evolução das enzimas do citocromo P450 ⁽³⁾. Esta adaptação a este metabolismo e eliminação mais rápida da xilazina via IV também foi observada por Latzel et al ⁽²²⁾ em muares. Toutain e Bousquet-Mélou ⁽⁸⁴⁾ afirma que o citocromo P450 pode variar consideravelmente entre as espécies, com maiores diferenças em espécies relacionadas como equinos e jumentos, e até mesmo por diferenças dentro da mesma espécie por diferenças entre raças. Entre as causas de variabilidade farmacocinética estão fatores genéticos como polimorfismo do citocromo P450, polimorfismo de proteínas de transporte, fatores patofisiológicos como insuficiência hepática e renal, alterações de ligação a proteínas plasmáticas, além de fatores ambientais e demográficos ⁽⁷⁹⁾.

7. Conclusões

A xilazina e a detomidina apresentam sedação de forma dose e via dependente, com sinais clínicos mais pronunciados pela via intravenosa, porém com duração dos efeitos sedativos mais prolongados pela via intramuscular.

As doses necessárias de xilazina e de detomidina para promover sedação adequada em asininos Nordestinos são similares as doses clinicamente utilizadas em equinos pelas vias IV e IM, diferindo de muares e de outras raças de asininos. Devido ao comportamento peculiar desta espécie, estudos etológicos são necessários para a constituição de escores para avaliação de resposta ao estímulo sonoro espécie-específico, desta forma avaliando fielmente este parâmetro.

As concentrações plasmáticas de xilazina e de detomidina apresentaram correlação positiva com os efeitos sedativos para ambos os fármacos. Os níveis plasmáticos de detomidina e de xilazina necessários para promover sedação em asininos Nordestinos são superiores aos observados em equinos.

Mesmo em doses equipotentes em ambas as vias de administração, a detomidina promoveu duração de efeitos sedativos mais prolongados comparados a xilazina, o que também foi observado nas diferenças entre os parâmetros farmacocinéticos dos fármacos.

Apesar da grande absorção e ampla distribuição pela via intramuscular, eliminação eficiente dos fármacos foi observada em asininos Nordestinos em ambas vias de administração.

Referências

1. Canisso IF, Carvelho GR, Davies-Morel M, et al. Sexual behavior and ejaculate characteristics in Pêga donkeys (*Equus asinus*) mounting estrous horse mares (*Equus caballus*). *Theriogenology*. 2010; 73:56-63.
2. IBGE. Produção da pecuária municipal. 2010. 28, 61p.
3. Matthews NS, Taylor TS. Anesthetic management of donkeys and mules. (On line) In: Steffey EP. Recent advances in anesthetic management of large domestic animals. Steffey EP. International Veterinary Information Service, Ithica, NY. <http://www.ivis.org>, 2000.
4. Yousef MK, Dill DB, Mayes MG. Shifts in body fluids during dehydration in the burro, *Equus asinus*. *Journal of applied Physiology*. 1970; 29:345-49.
5. Matthews NS, Peck KE, Mealey KL, Taylor TS, Ray AC. Pharmacokinetics and cardiopulmonary effects of guaifenesin in donkeys. *Journal of Veterinary Pharmacologic and Therapeutics*. 1997; 20:442-46.
6. Lizagarra I, Sumano H, Brumbaugh GW. Pharmacological and pharmacokinetics differences between donkeys and horses. *Equine Veterinary Education*. 2004; 16(2):102-12.
7. Gupta RB, Yadab MP, Uppal PK et al. Lower susceptibility of donkeys to equine herpes virus and equine infectious anaemia virus in comparison to horses. In Proceedings. Third Int Colloquium on Working Equines. 1998; 112-16.
8. Peck K, Mealey KL, Matthews NS, Taylor TS. Comparative pharmacokinetics of caffeine and three metabolites in clinically normal horses and donkeys. *American Journal of Veterinary Research*. 1997; 58:881-84.
9. Miller SM, Matthews NS, Taylor TS, Brumbaugh GW. pharmacokinetics of gentamicin in Mammoth asses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1994; 17:403-06.
10. Matthews NS, Taylor TS, Hartsfield SM. Pharmacokinetics of ketamine in mules and mammoth asses premedicated with xylazine. *Equine Veterinary Journal*. 1994; 26:241-43.
11. Sinclair MD, Mealey KL, Matthews NS, Peck MS, Taylor TS, Bennet BS. Comparative pharmacokinetics of meloxicam in clinically normal horses and donkeys. *American Journal of Veterinary Research*. 2006; 67(6):1082-85.
12. Matthews NS, Taylor TS. Anesthesia of donkeys and mules: How they differ from horses. *AAEP proceedings*. 2002; 48:110-12.
13. Waterman AE, Robertson SA, Lane JG. Pharmacokinetics of intravenously administered ketamine in the horse. *Research Veterinary Science*. 1987; 42:162-66.

14. Tantawy M, Bolbol A, Mottelib AA. Studies on the clinical use of several tranquillisers in donkeys. *Veterinary Medical Review*. 1979; 2:106-14.
15. Mostafa MB, Farag KA, Zomor E, Bashandy MM. The sedative and analgesic effects of detomidine (Domosedan) in donkeys. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 1995; 42:351-56.
16. Varshney JP, Uppal PK, Yadav MP. Evaluation of xylazine hydrochloride as sedative in donkeys. *Indian Veterinary Journal*. 1996; 73:24-27.
17. El-Maghraby HM, Atta AH. Sedative and Analgesic Effects of Detomidine with and without Butorphanol in Donkeys. *Assuit Veterinary Journal*. 1997; 37:201-11.
18. Seleim MA, El-Sayad GA, Mokhbatly AM, Saleh NS. Detomidine hydrochloride as a chemical restraint in donkeys: in comparison to other drugs. VIII Science Congress, Fac. Vet. Med, Assiut University, Egypt. 1998; 718-33.
19. Joubert KE, Briggs P, Gerber D, Gottschalk RG. The sedative and analgesic effects of detomidine-butorphanol and detomidine alone in donkeys. *Journal of the South African Veterinary Association*. 1999; 70:112-18.
20. Abd-almaseeh ZT. Comparative anesthetic protocols: Propofol and thiopental in xylazine premedicated donkeys. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2008; 7:1563-67.
21. Alves GES, Faleiros RR, Gheller VA, Vieria MM. Sedative effect of romifidine in untamed mules. *Ciência Rural*. 1999; 29:51-55.
22. Latzel, ST. Subspecies studies: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a single intravenous doses of xylazine in adult mules and adult haflinger horses. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2012; 32:816-26.
23. Matthews NS, Taylor TS, Hartsfield SM, Williams JD. A comparison of injectable anaesthetic regimens in Mammoth asses. *Equine Veterinary Journal Supplement*. 1992;11:37-40.
24. Matthews NS, Van Dijk P. Anesthesia and analgesia for donkeys. (On line) In: *Veterinary Care of Donkeys*, Eds: Matthews NS, Taylor TS, International Veterinary Information Service, Ithica, NY. <http://www.ivis.org>, 2004.
25. Matthews NS, Taylor TS, Hartsfield SM. Anaesthesia of donkeys and mules. *Equine Veterinary Education*. 2005; 7:102-07.
26. El-Ghoul W, Zabady M, Saleh I. Total intravenous anaesthesia in donkeys (*Equus asinus*): comparison of anaesthetic and cardiorespiratory effects of four anaesthetic drug combinations. *Veterinary Medical Journal (Giza)*. 2004; 52:69–87.

27. Taylor EV, Baetge CL, Matthews NS, Taylor TS, Barling KS. Guaifenesin-ketamine-xylazine infusions to provide anesthesia in donkeys. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2008; 28: 295-300.
28. Matthews NS, Peck KE, Taylor TS, Mealey KL. Pharmacokinetics of phenylbutazone and its metabolite oxyphenbutazone in miniature donkeys. *American Journal of Veterinary Research*. 2001; 62:673-75.
29. Mealey KL, Matthews NS, Peck KE, Ray AC, Taylor TS. Comparative pharmacokinetics of phenylbutazone and its metabolite oxyphenbutazone in clinically normal horses and donkeys. *American Journal of Veterinary Research*. 1997; 58:53-55.
30. Peck KE, Matthews NS, Taylor TS, Mealey KL. Pharmacokinetics of sulfamethoxazole and trimethoprim in donkeys, mules, and horses. *American Journal of Veterinary Research*. 2002; 63:349-53.
31. Mealey KL, Matthews NS, Peck KE, Burchfield ML, Bennett BS, Taylor TS. Pharmacokinetics of R(-) and S(+) carprofen after administration of racemic carprofen in donkeys and horses. *American Journal of Veterinary Research*. 2004; 65:1479-82.
32. Giorgi M, Del Carlo S, Sgorbini M, Saccomanni G. Pharmacokinetics of tramadol and its metabolites M1, M2 and M5 in donkeys after intravenous and oral immediate release single-dose administration. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2009; 29:569-74.
33. Torres AP, Jardim WR. Criação de cavalos e outros eqüídeos. São Paulo, SP. Ed. Nobel, 3 ed. 1992, 654p.
34. Hermsdorff GE. Eqüídeos. In: *Zootecnia especial*. Rio de Janeiro, Imprensa Nacional, 625p.; 1956.
35. Peixoto PAM, Toledo FF. *Enciclopédia Agrícola Brasileira: I-M*. EDUSP, São Paulo, SP, 4, 196-197, 2002.
36. Freeman SL, England GC. Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. *Veterinary Record*. 2000; 147:507-11.
37. Wagner AE, Muir WW, Hinchcliff KW. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 1991; 52:651-57.
38. England GCW, Clarke KW, Goosens LA. Comparison of the sedative effects of three alpha-2 adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1992; 15:194-201.
39. Mama KR, Grimsrud K, Snell T, Stanley S. Plasma concentrations, behavioural and physiological effects following intravenous and intramuscular detomidine in horses. *Equine Veterinary Journal*. 2009; 41:772-77.

40. L'ami JJ, Vermunt LE, van Loon JPAM, van Oldruitenborgh-Oosterbaan MMS. Sublingual administration of detomidine in horses: Sedative effects, analgesia and detection time. *The veterinary Journal*. 2013; 196:250-253.
41. Stanley SD, Yang J-M, Wood TW, Salonen JS, Watt D, Tai H-H, Tobin T. Detomidine clearance in the horse as determined by ELISA. In: *Proceedings of the 9th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians*. 1992; 193-97.
42. Chui YC, Mutlib A, Esaw B, Zarate R, Young LM. Detection of detomidine and its metabolites in equine plasma and urine by LC/MS/MS. *Proceedings of the 9th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians*. 1992; 85-92.
43. El-Maghraby HM, Al-Akraa AM, Ghanem MM. The Sedative, Analgesic and Biochemical Effects of Romifidine in Donkeys. *Benha Veterinary Medical Journal*. 2005; 16 (2): 232-46.
44. Kum C, Gokbulut C, Sekkin S, Boyacioglu M. Pharmacokinetics of danofloxacin following intravenous and intramuscular administration in donkeys. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2009; 32:105-08.
45. Oukessou M, Bouljihad M, Gool FV, Alvinerie M. Pharmacokinetics of ketoprofen in the donkey (*Equus asinus*). *Journal of Veterinary Medical Association*. 1996; 43:423-426.
46. Matthews NS, Peck KE, Taylor TS, Mealey KL. Pharmacokinetics of phenylbutazone and its metabolite oxyphenbutazone in miniature donkeys. *American Journal of Veterinary Research*. 2001; 62:673-75.
47. Garcia-Villar R, Toutain PL, Alvinerie M, Rueckebusch Y. The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1981; 4:87-92.
48. Salonen JS. Pharmacokinetics of detomidine. *Acta Veterinaria Scandinavia*. 1986; 82:59-66.
49. Salonen JS, Vaha-Vahe T, Vainio O, Vakkuri O. Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1989; 12:65-72.
50. Elfenbein JR, Sanchez LC, Robertson SA, Cole CA, Sams RA. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2009; 36:162-72.
51. Grimsrud KN, Mama KR, Thomasy SM, Stanley SD. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. *Equine Veterinary Journal*. 2009; 41:361-65.
52. Hubbell JAE, Sams RA, Schmall LM, Robertson JT, Hinchcliff KW, Muir WW. Pharmacokinetics of detomidine administered to horses at rest and after maximal exercise. *Equine Veterinary Journal*. 2009; 41(5):419-22.

53. DiMaio Knych HK, Stanley SD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of detomidine following sublingual administration to horses. *American Journal of Veterinary Research*. 2011; 72:1378–85.
54. Kaukinen H, Aspegrén J, Hyypä S, Tamm L, Salonen JS. Bioavailability of detomidine administered sublingually to horses as an oromucosal gel. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2010; 34:76–81.
55. Bryant CE, England GCW, Clarke KW. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. *Veterinary Record*. 1991; 129:421:23.
56. Bettschart-Wolfensberger R, Clarke KW, Vainio O, Shojaee Aliabadi F, Demuth D. Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation. *Research in Veterinary Science*. 1999; 67:41-46.
57. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiologica*. 1953; 39(5):368–76.
58. Ringer SK, Portier KG, Fourel L, Bettschart-Wolfensberger R. Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. *Veterinary Anaesthesia and analgesia*. 2011; 39(1):1-11.
59. SAS Institute. 2011. SAS/STAT User's Guide. Version 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC.
60. Talukder MH, Hikasa Y. Diuretic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy dogs. *The Canadian Journal of Veterinary Research*. 2009; 73:224-36.
61. England GCW, Clarke KW. Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse – a review. *British Veterinary Journal*. 1996, 152:641-657.
62. Vainio O. Detomidine, a new sedative and analgesic drug for veterinary use. Pharmacological and clinical studies in laboratory animals, horses and cattle. 1985. Academic Dissertation. Helsinki.
63. Jochle W, Hamm D. Sedation and analgesia with Domosedan (detomidine hydrochloride) in horses: dose response studies on efficacy and its duration. *Acta Vet Scand*. 1986;82(Suppl):69–84.
64. Clarke KW, Taylor PM. Detomidine: A new sedative for horses. *Equine Veterinary Journal*. 1986; 18:366-70.
65. Valverde A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. *Veterinary Clinic Equine*. 2010; 26:515-32.
66. Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D. Four faces of baroreflex failure. Hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia and malignant vagotonia. *Circulation*. 2002; 105:2518-23.

67. Yamashita K, Tsubakishita S, Futaoka S, Ueda I, Hamaguchi H, Seno T, Katoh S, Izumisawa Y, Kotani T, Muir WW. Cardiovascular effects of Medetomidine, Detomidine and Xylazine in horses. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2000; 62(10): 1025-32.
68. Fantoni DT, Futema F, Cortopassi SRG, Silva LCLC, Verenguer M, Mirandola R, Ferreira MA. Avaliação comparativa entre acepromazina, detomidina e romifidina em equinos. *Ciência Rural*. 1999; 29(1):45-50.
69. Clarke KW, Paton BS. Combined use of detomidine with opiates in the horse. *Equine Veterinary Journal*. 1988; 20(5):331-4.
70. Massone F, Castro GB, Luna SPL, Curi PR, Lopes RS, Gonçalves RC. Estudo das diferentes doses de detomidina em equinos. *A Hora Veterinária*. 1988; 43:13-20.
71. Clarke KW, England GCW, Goossens L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists*. 1991; 18:25-9.
72. Figueiredo JP, Muir WW, Smith J, Wolfrom GW. Sedative and analgesic effects of romifidine in horses. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. 2005; 3(3):249-258.
73. Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Bioavailability and its assessment. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 27:455-66.
74. Kukanich B. Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in zoologic companion animal species. *Veterinary Clinical Exotic Animal*. 2011; 14:1-20.
75. Grosenbaugh DA, Reinemeyer CR, Figueiredo MD. Pharmacology and therapeutics in donkeys. *Equine Veterinary Education*. 2011; 23 (10):523-30.
76. Dyck JB, Maze M, Haak C, Vuorilehto. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology*. 1993; 78:813-20.
77. Salonen JS. Chemistry and pharmacokinetics of the α_2 adrenoceptor agonists. In: Short CE, Poznak AV. *Animal pain*. New York: Churchill Livingstone, 1992; 191-200.
78. Salonen JS. Tissue-Specificity of hydroxylation and N-methylation of arylalkylimidazoles. *Pharmacology & Toxicology*. 1991; 69:1-4.
79. Patel K, Kirkpatrick CMJ. Pharmacokinetic concepts revisited – basic and applied. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2011; 12:1983-90.
80. Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Plasma terminal half-life. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 27:427-39.

81. Yañez JA, Remsberg CM, Sayre CL, Forrest ML, Davies NM. Flip-flop pharmacokinetics – delivering a reversal os disposition: challenges and opportunities during drug development. *Therapeutic Delivery*. 2011; 2(5):643-72.
82. Dyer DC, Hsu WH, Lloyd WE. Pharmacokinetics of xylazine in ponies: influence of yohimbine. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1987; 289(1):5–10.
83. Sousa AB, Santos ACD, Florio JC, Spinosa HS. Pharmacokinetics of tramadol administered by intravenous and intramuscular routes to female dogs submitted to ovariohysterectomy. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 2008; 45(3): 239-47.
84. Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Volumes of distribution. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 27:441-53.

Apêndices

APÊNDICE A- Valores individuais de FC em 6 asininos tratados com detomidina nas doses de 10, 20 e 30 µg/kg pelas vias IM e IV.

Tratamentos	Tempo (minutos)							
	Basal	5	10	20	30	45	60	90
<i>Deto 10 IV</i>								
Animal 1	48	24	24	25	25	28	28	44
Animal 2	36	24	20	20	22	21	23	26
Animal 3	38	26	24	25	24	32	33	34
Animal 4	34	25	25	25	25	29	25	32
Animal 5	36	26	28	25	28	28	32	36
Animal 6	42	26	27	27	31	40	40	42
<i>Deto 20 IV</i>								
Animal 1	47	32	28	24	30	32	30	36
Animal 2	46	20	22	21	22	22	24	26
Animal 3	36	24	24	24	24	24	27	30
Animal 4	36	20	20	21	20	20	20	23
Animal 5	28	20	19	18	20	20	20	28
Animal 6	39	32	28	30	30	29	32	38
<i>Deto 30 IV</i>								
Animal 1	48	24	24	27	25	27	34	34
Animal 2	52	28	27	28	28	28	30	32
Animal 3	56	36	30	28	28	24	32	40
Animal 4	46	23	23	18	18	18	18	18
Animal 5	36	22	20	18	19	18	18	19
Animal 6	36	19	21	20	22	20	21	28
<i>Deto 10 IM</i>								
Animal 1	44	43	44	36	32	30	30	32
Animal 2	36	33	27	27	23	24	23	28
Animal 3	41	34	38	36	36	36	36	34
Animal 4	38	32	27	28	27	28	28	28
Animal 5	30	30	30	28	27	28	28	28
Animal 6	56	43	44	42	42	44	44	44
<i>Deto 20 IM</i>								
Animal 1	48	45	43	37	38	38	34	34
Animal 2	41	39	35	34	34	34	32	34
Animal 3	36	33	32	28	23	24	22	24
Animal 4	36	27	29	25	26	28	26	26
Animal 5	34	32	31	31	30	30	28	30
Animal 6	40	32	32	28	30	32	36	34
<i>Deto 30 IM</i>								
Animal 1	56	34	32	28	29	27	30	34
Animal 2	32	29	22	22	22	21	20	24
Animal 3	36	28	24	24	20	24	28	28
Animal 4	44	29	30	30	30	34	40	42
Animal 5	48	40	36	36	36	36	36	36
Animal 6	36	32	32	26	24	25	25	28

APÊNDICE B- Valores individuais de *fr* em 6 asininos tratados com detomidina nas doses de 10, 20 e 30 µg/kg pelas vias IM e IV.

Tratamentos	Tempo (minutos)							
	Basal	5	10	20	30	45	60	90
<i>Deto 10 IV</i>								
Animal 1	14	14	7	9	7	7	8	14
Animal 2	18	8	8	6	5	8	5	8
Animal 3	18	9	9	8	8	9	10	12
Animal 4	10	7	6	6	6	6	8	10
Animal 5	11	8	10	9	7	10	10	10
Animal 6	11	7	9	9	9	11	12	10
<i>Deto 20 IV</i>								
Animal 1	28	8	9	12	11	11	10	15
Animal 2	14	5	7	7	7	10	12	9
Animal 3	16	6	5	6	4	10	9	9
Animal 4	7	7	7	8	7	6	5	5
Animal 5	15	10	5	7	7	8	11	10
Animal 6	25	8	7	13	12	12	10	12
<i>Deto 30 IV</i>								
Animal 1	18	15	6	5	10	10	10	7
Animal 2	18	9	7	12	25	10	11	9
Animal 3	12	10	8	7	10	12	10	12
Animal 4	9	6	7	6	6	7	8	9
Animal 5	9	10	7	5	6	7	6	8
Animal 6	15	11	7	5	10	7	6	11
<i>Deto 10 IM</i>								
Animal 1	28	24	24	16	12	12	16	16
Animal 2	14	10	12	10	8	8	7	7
Animal 3	11	10	10	10	8	10	9	11
Animal 4	11	10	9	8	7	8	7	8
Animal 5	11	9	7	14	8	6	7	7
Animal 6	13	19	13	10	9	10	11	9
<i>Deto 20 IM</i>								
Animal 1	20	20	24	12	12	16	12	12
Animal 2	13	7	6	7	7	6	6	6
Animal 3	12	6	8	6	7	5	7	5
Animal 4	10	12	13	9	10	9	10	8
Animal 5	9	8	7	7	8	7	7	8
Animal 6	13	10	11	11	9	11	9	10
<i>Deto 30 IM</i>								
Animal 1	36	36	32	16	16	16	14	12
Animal 2	16	13	9	9	9	13	13	15
Animal 3	14	9	7	9	7	8	7	7
Animal 4	13	11	16	12	11	11	11	11
Animal 5	15	14	10	10	10	8	11	15
Animal 6	10	8	7	7	7	8	8	8

APÊNDICE C- Valores individuais de escores de coloração de mucosa em 6 asininos tratados com detomidina nas doses de 10, 20 e 30 µg/kg pelas vias IM e IV.

Tratamentos	Tempo (minutos)							
	Basal	5	10	20	30	45	60	90
<i>Deto 10 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	1	2	2	1	1	1	1	1
Animal 2	1	2	2	2	2	1	1	1
Animal 3	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 4	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 5	1	2	2	2	1	1	1	1
Animal 6	1	1	2	2	1	1	1	1
<i>Deto 20 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	1	2	2	2	1	1	1	1
Animal 2	1	2	2	2	2	1	1	1
Animal 3	1	1	2	2	2	1	1	1
Animal 4	1	2	2	1	1	1	1	1
Animal 5	1	1	1	2	2	1	1	1
Animal 6	1	1	2	2	2	1	1	1
<i>Deto 30 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	1	2	2	2	2	1	1	1
Animal 2	1	2	2	2	2	1	1	1
Animal 3	1	1	2	2	2	2	2	1
Animal 4	1	1	2	2	2	2	2	1
Animal 5	1	1	2	2	1	1	1	1
Animal 6	1	2	2	2	2	1	1	1
<i>Deto 10 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 2	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 3	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 4	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 5	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 6	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Deto 20 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 2	1	1	1	2	2	2	1	1
Animal 3	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 4	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 5	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 6	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Deto 30 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	1	1	2	2	2	2	2	1
Animal 2	1	1	1	2	2	2	1	1
Animal 3	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 4	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 5	1	1	1	2	2	2	1	1
Animal 6	1	1	1	2	2	2	2	2

APÊNDICE D- Valores individuais de TPC (segundos) em 6 asininos tratados com detomidina nas doses de 10, 20 e 30 µg/kg pelas vias IM e IV.

Tratamentos	Tempo (minutos)							
	Basal	5	10	20	30	45	60	90
<i>Deto 10 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	1	2	2	2	2	2	1	1
Animal 2	1	2	2	2	2	2	2	1
Animal 3	1	2	2	2	2	2	1	1
Animal 4	1	1	1	1	2	1	1	1
Animal 5	1	1	2	2	2	1	1	1
Animal 6	1	1	1	1	2	1	1	1
<i>Deto 20 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	2	2	2	2	2	2	2	2
Animal 2	1	2	2	2	2	1	1	1
Animal 3	1	1	2	2	2	2	1	1
Animal 4	1	2	1	1	1	1	1	1
Animal 5	1	2	2	2	2	2	2	1
Animal 6	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Deto 30 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	1	2	2	2	2	2	2	2
Animal 2	1	2	2	2	2	2	2	2
Animal 3	2	2	3	3	3	3	2	2
Animal 4	1	1	1	2	2	2	2	2
Animal 5	1	2	2	2	2	2	2	2
Animal 6	2	2	2	2	1	1	1	1
<i>Deto 10 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	2	2	2	2	2	2	2	2
Animal 2	1	1	1	1	2	2	2	1
Animal 3	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 4	2	2	2	2	2	2	2	2
Animal 5	1	1	1	1	2	2	1	1
Animal 6	1	1	1	1	2	2	1	1
<i>Deto 20 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	1	1	1	2	2	2	2	2
Animal 2	1	1	1	2	2	2	2	1
Animal 3	1	2	2	2	2	2	1	1
Animal 4	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 5	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 6	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Deto 30 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	2	2	2	2	2	2	2	2
Animal 2	1	1	1	2	2	1	1	1
Animal 3	1	1	2	2	2	2	2	1
Animal 4	1	1	1	2	2	1	1	1
Animal 5	1	1	1	2	2	2	1	1
Animal 6	1	1	2	2	2	2	2	2

APÊNDICE E- Valores individuais de altura de cabeça (cm) em 6 asininos tratados com detomidina nas doses de 10, 20 e 30 µg/kg pelas vias IM e IV.

Tratamentos		Tempo (minutos)						
<i>Deto 10 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	80	0	5	5	10	15	30	75
Animal 2	80	10	10	0	0	10	40	55
Animal 3	85	50	30	30	40	40	50	60
Animal 4	70	40	20	10	15	45	70	70
Animal 5	70	15	5	10	10	20	35	40
Animal 6	60	15	20	20	20	30	35	35
<i>Deto 20 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	80	30	5	20	0	50	35	70
Animal 2	80	30	10	30	30	25	30	40
Animal 3	80	15	5	5	15	30	30	50
Animal 4	70	5	0	0	0	20	10	55
Animal 5	70	10	10	5	5	5	10	40
Animal 6	80	20	10	5	5	0	15	40
<i>Deto 30 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	80	20	10	10	15	20	50	55
Animal 2	80	10	0	0	0	40	45	45
Animal 3	80	0	0	5	0	0	5	30
Animal 4	70	10	0	0	0	5	5	30
Animal 5	75	15	10	5	5	5	10	20
Animal 6	70	20	20	5	5	20	25	60
<i>Deto 10 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	80	80	80	70	55	35	35	70
Animal 2	80	80	80	55	45	15	15	40
Animal 3	70	70	70	70	55	60	60	70
Animal 4	75	75	70	50	50	35	35	55
Animal 5	70	70	65	60	30	20	30	20
Animal 6	75	75	75	45	30	20	10	60
<i>Deto 20 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	85	85	85	65	55	55	40	50
Animal 2	70	70	55	15	15	10	10	10
Animal 3	80	80	80	55	20	20	15	40
Animal 4	70	60	40	25	20	15	25	40
Animal 5	70	65	60	50	30	25	25	30
Animal 6	70	70	70	30	30	10	10	45
<i>Deto 30 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	85	80	65	20	15	5	10	40
Animal 2	80	80	50	10	5	10	20	60
Animal 3	80	70	45	30	25	20	25	40
Animal 4	70	55	35	20	20	25	20	30
Animal 5	75	65	40	15	15	15	10	35
Animal 6	70	70	60	5	10	5	5	10

APÊNDICE F- Valores individuais de escores de grau de ataxia em 6 asininos tratados com detomidina nas doses de 10, 20 e 30 µg/kg pelas vias IM e IV.

Tratamentos		Tempo (minutos)						
<i>Deto 10 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	0	2	3	3	2	2	1	0
Animal 2	0	2	2	2	1	1	1	0
Animal 3	0	1	2	2	2	1	1	1
Animal 4	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 5	0	2	2	1	1	1	1	0
Animal 6	0	1	1	1	1	1	1	0
<i>Deto 20 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	0	2	2	2	2	1	1	0
Animal 2	0	2	2	2	2	2	2	1
Animal 3	0	1	1	1	1	1	1	1
Animal 4	0	1	1	1	1	1	1	0
Animal 5	0	2	2	2	2	1	1	0
Animal 6	0	2	2	2	1	1	1	0
<i>Deto 30 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	0	3	3	3	3	2	1	1
Animal 2	0	3	3	3	3	2	2	1
Animal 3	0	1	1	1	1	1	1	1
Animal 4	0	3	2	2	2	1	1	1
Animal 5	0	2	2	2	2	2	2	1
Animal 6	0	3	3	2	2	2	1	0
<i>Deto 10 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	0	0	0	0	1	2	3	0
Animal 2	0	0	0	1	1	1	1	1
Animal 3	0	0	0	0	1	1	1	0
Animal 4	0	0	0	0	1	1	1	1
Animal 5	0	0	0	1	1	1	1	0
Animal 6	0	0	0	1	1	1	1	0
<i>Deto 20 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	0	0	0	1	2	2	2	2
Animal 2	0	0	0	1	1	1	1	1
Animal 3	0	0	0	0	1	1	1	1
Animal 4	0	0	0	1	1	1	1	0
Animal 5	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 6	0	0	0	1	1	1	1	0
<i>Deto 30 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	0	0	0	2	2	2	3	3
Animal 2	0	0	1	3	3	3	2	0
Animal 3	0	0	1	1	2	2	2	1
Animal 4	0	0	0	1	1	1	1	1
Animal 5	0	0	1	1	1	1	0	0
Animal 6	0	0	0	1	1	1	1	1

APÊNDICE G- Valores individuais de FC em 6 asininos tratados com xilazina nas doses de 0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg pelas vias IM e IV.

Tratamentos	Tempo (minutos)							
<i>Xila 0,5 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	44	32	32	33	36	32	40	44
Animal 2	44	24	19	22	27	44	40	44
Animal 3	37	24	24	29	30	32	36	44
Animal 4	32	27	26	27	34	36	36	34
Animal 5	44	31	37	35	41	40	44	44
Animal 6	36	32	27	30	30	32	34	32
<i>Xila 1,0 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	42	37	30	29	38	39	41	47
Animal 2	48	36	33	32	32	32	33	35
Animal 3	44	27	25	27	27	30	32	40
Animal 4	42	28	30	31	38	40	44	44
Animal 5	48	38	38	34	34	38	38	44
Animal 6	32	24	25	28	28	28	27	26
<i>Xila 1,5 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	49	41	42	40	39	41	52	52
Animal 2	37	28	28	28	29	29	32	36
Animal 3	32	24	20	20	22	24	24	24
Animal 4	36	32	23	24	24	26	27	28
Animal 5	32	30	25	25	25	30	30	36
Animal 6	44	40	38	33	36	34	34	34
<i>Xila 0,5 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	33	34	30	31	30	30	31	32
Animal 2	36	36	36	32	32	32	36	36
Animal 3	39	36	36	36	36	40	36	38
Animal 4	36	30	32	32	34	30	36	36
Animal 5	55	42	37	35	35	39	45	52
Animal 6	33	30	30	28	28	30	30	32
<i>Xila 1,0 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	44	33	29	30	29	32	32	36
Animal 2	44	41	40	35	36	42	46	46
Animal 3	30	28	28	25	28	25	24	28
Animal 4	32	30	28	32	28	28	32	30
Animal 5	36	30	29	28	40	40	40	40
Animal 6	48	36	34	36	36	42	40	42
<i>Xila 1,5 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	60	53	50	44	45	45	42	54
Animal 2	37	32	32	27	27	31	32	37
Animal 3	44	36	37	26	24	25	24	36
Animal 4	56	56	44	42	40	40	40	46
Animal 5	32	25	24	24	23	23	24	24
Animal 6	32	25	24	23	24	25	26	30

APÊNDICE H- Valores individuais de *f* em 6 asininos tratados com xilazina nas doses de 0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg pelas vias IM e IV.

Tratamentos	Tempo (minutos)							
<i>Xila 0,5 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	10	7	7	10	11	9	15	15
Animal 2	20	7	7	5	6	14	12	16
Animal 3	9	6	7	10	6	4	6	8
Animal 4	11	9	9	8	9	11	10	12
Animal 5	9	8	6	6	10	7	9	10
Animal 6	17	11	7	8	8	10	16	18
<i>Xila 1,0 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	24	16	16	12	12	20	16	16
Animal 2	28	6	6	4	6	8	9	10
Animal 3	13	7	5	7	6	7	9	11
Animal 4	21	9	8	12	16	18	20	19
Animal 5	15	6	6	7	7	7	11	14
Animal 6	7	5	9	7	6	5	6	6
<i>Xila 1,5 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	19	17	15	11	8	11	11	16
Animal 2	18	8	9	5	7	11	13	10
Animal 3	12	7	5	6	5	6	6	8
Animal 4	12	10	14	9	7	8	8	10
Animal 5	13	15	8	5	5	9	9	11
Animal 6	15	6	8	5	6	7	7	10
<i>Xila 0,5 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	24	12	12	12	8	12	12	20
Animal 2	15	16	11	10	10	15	16	18
Animal 3	15	13	14	11	8	9	9	12
Animal 4	13	9	8	8	8	9	8	11
Animal 5	14	9	9	7	7	10	12	12
Animal 6	10	8	10	8	9	9	10	13
<i>Xila 1,0 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	20	12	12	12	8	12	12	20
Animal 2	28	12	8	8	12	12	12	16
Animal 3	17	14	11	10	10	15	12	14
Animal 4	11	8	6	5	6	7	7	8
Animal 5	10	9	9	7	8	10	9	11
Animal 6	28	12	11	10	9	9	8	12
<i>Xila 1,5 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	20	20	16	16	12	12	12	28
Animal 2	28	20	16	12	12	16	12	32
Animal 3	16	8	8	8	8	12	16	12
Animal 4	45	38	24	15	13	15	15	25
Animal 5	11	9	8	8	7	7	7	9
Animal 6	13	10	9	10	9	8	8	12

APÊNDICE K- Valores individuais de escores de resposta ao estímulo sonoro em 6 asininos tratados com xilazina nas doses de 0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg pelas vias IM e IV.

Tratamentos	Tempo (minutos)							
	Basal	5	10	20	30	45	60	90
<i>Xila 0,5 IV</i>								
Animal 1	2	4	4	4	4	2	4	2
Animal 2	1	1	4	1	1	1	1	1
Animal 3	1	2	1	1	1	2	1	1
Animal 4	2	1	3	1	2	1	1	1
Animal 5	2	1	1	3	1	1	1	1
Animal 6	2	2	2	3	1	3	1	2
<i>Xila 1,0 IV</i>								
Animal 1	1	1	1	2	2	2	1	1
Animal 2	2	1	1	1	4	1	1	2
Animal 3	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 4	4	1	1	1	2	4	4	1
Animal 5	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 6	2	2	2	2	2	1	1	1
<i>Xila 1,5 IV</i>								
Animal 1	2	1	1	1	1	2	4	4
Animal 2	1	4	4	2	2	3	2	4
Animal 3	1	1	1	1	1	1	2	4
Animal 4	1	1	1	1	1	1	1	3
Animal 5	2	1	2	3	4	2	2	2
Animal 6	4	1	1	1	1	1	1	1
<i>Xila 0,5 IM</i>								
Animal 1	4	1	4	4	4	2	1	1
Animal 2	1	2	1	1	1	1	1	1
Animal 3	3	2	2	4	2	2	2	2
Animal 4	1	2	1	1	1	1	1	1
Animal 5	2	1	1	1	2	1	2	2
Animal 6	3	1	3	3	3	3	1	1
<i>Xila 1,0 IM</i>								
Animal 1	1	2	2	2	2	1	1	1
Animal 2	2	4	4	4	4	3	1	2
Animal 3	3	1	2	2	2	2	1	1
Animal 4	1	1	2	2	3	1	1	1
Animal 5	3	1	4	1	1	1	1	1
Animal 6	2	2	1	2	1	1	2	1
<i>Xila 1,5 IM</i>								
Animal 1	4	1	2	4	4	2	4	1
Animal 2	2	2	1	2	4	4	2	1
Animal 3	2	1	2	1	1	1	2	1
Animal 4	4	4	4	2	2	1	2	1
Animal 5	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 6	1	4	2	1	1	1	1	3

APÊNDICE J- Valores individuais de altura de cabeça (cm) em 6 asininos tratados com xilazina nas doses de 0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg pelas vias IM e IV.

Tratamentos	Tempo (minutos)							
	Basal	5	10	20	30	45	60	90
<i>Xila 0,5 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	80	30	35	60	60	70	70	80
Animal 2	75	20	20	15	55	75	70	75
Animal 3	70	10	0	5	20	60	70	70
Animal 4	80	20	20	20	30	80	80	80
Animal 5	80	20	10	20	60	70	80	80
Animal 6	80	30	30	20	30	70	80	80
<i>Xila 1,0 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	80	25	45	55	50	70	80	80
Animal 2	80	5	0	0	0	5	20	80
Animal 3	80	15	0	15	10	25	60	80
Animal 4	70	0	5	0	5	30	70	70
Animal 5	80	5	0	5	10	10	75	75
Animal 6	70	0	10	15	40	20	40	60
<i>Xila 1,5 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	80	0	0	0	0	15	40	70
Animal 2	80	0	0	0	5	20	45	80
Animal 3	65	0	0	0	0	0	0	20
Animal 4	70	10	10	15	20	15	20	70
Animal 5	70	0	30	25	20	5	40	70
Animal 6	75	5	15	20	25	35	65	75
<i>Xila 0,5 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	80	80	80	70	70	80	80	80
Animal 2	80	80	75	50	55	80	80	80
Animal 3	80	80	80	70	60	70	70	80
Animal 4	80	70	60	70	60	60	75	80
Animal 5	70	60	45	45	50	70	70	70
Animal 6	70	70	70	70	70	70	70	70
<i>Xila 1,0 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	80	70	35	30	40	45	55	75
Animal 2	80	70	10	0	5	40	70	80
Animal 3	70	70	70	50	60	50	55	70
Animal 4	70	70	50	55	55	65	65	70
Animal 5	70	70	50	40	35	65	70	70
Animal 6	70	70	40	40	30	10	60	70
<i>Xila 1,5 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	75	75	75	60	30	25	30	80
Animal 2	85	80	70	20	10	20	60	80
Animal 3	80	75	80	55	30	25	25	75
Animal 4	70	70	70	45	45	40	35	70
Animal 5	70	70	55	45	35	40	40	70
Animal 6	70	65	40	10	20	10	20	60

APÊNDICE M- Valores individuais de escores de grau de ataxia em 6 asininos tratados com xilazina nas doses de 0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg pelas vias IM e IV.

Tratamentos	Tempo (minutos)							
	Basal	5	10	20	30	45	60	90
<i>Xila 0,5 IV</i>								
Animal 1	0	0	1	1	1	0	0	0
Animal 2	0	1	2	1	1	0	0	0
Animal 3	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 4	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 5	0	1	1	1	0	0	0	0
Animal 6	0	1	1	1	1	0	0	0
<i>Xila 1,0 IV</i>								
Animal 1	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 2	0	2	3	3	2	2	1	0
Animal 3	0	3	3	3	2	2	0	0
Animal 4	0	2	2	1	1	0	0	0
Animal 5	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 6	0	1	1	1	1	0	0	0
<i>Xila 1,5 IV</i>								
Animal 1	0	3	3	3	3	2	1	0
Animal 2	0	3	3	2	2	1	1	0
Animal 3	0	3	3	3	3	3	2	2
Animal 4	0	3	3	3	3	2	2	0
Animal 5	0	3	3	2	2	1	1	0
Animal 6	0	1	1	2	2	1	0	0
<i>Xila 0,5 IM</i>								
Animal 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 5	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 6	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Xila 1,0 IM</i>								
Animal 1	0	0	1	2	2	1	0	0
Animal 2	0	0	3	3	2	1	0	0
Animal 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 5	0	0	0	1	1	0	0	0
Animal 6	0	0	1	2	2	1	0	0
<i>Xila 1,5 IM</i>								
Animal 1	0	0	0	1	2	2	2	0
Animal 2	0	0	0	2	3	2	0	0
Animal 3	0	0	0	1	1	1	1	0
Animal 4	0	0	0	1	1	1	1	0
Animal 5	0	0	0	1	1	1	0	0
Animal 6	0	0	1	1	1	1	1	0

APÊNDICE N- Valores individuais de FC em 8 asininos tratados com xilazina nas doses de 0,5 mg/kg IV e 1,0 mg/kg/IM e Detomidina 10 µg/kg IV e 20µg/kg IM.

Tratamentos	Tempo (minutos)							
<i>Xila 0,5 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	40	34	28	34	36	36	38	40
Animal 2	50	36	36	40	44	44	42	46
Animal 3	48	36	38	46	48	48	46	52
Animal 4	36	28	34	34	34	38	38	42
Animal 5	52	38	38	38	44	46	46	52
Animal 6	50	38	38	38	38	40	40	48
Animal 7	56	28	30	36	38	42	52	48
Animal 8	52	40	40	40	40	46	46	52
<i>Xila 1,0 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	48	42	34	40	40	40	40	40
Animal 2	44	38	28	32	32	38	38	42
Animal 3	40	34	36	38	38	38	42	44
Animal 4	56	40	40	40	48	42	48	56
Animal 5	40	36	34	42	36	36	36	38
Animal 6	48	34	32	32	32	36	36	40
Animal 7	42	30	26	28	34	34	34	40
Animal 8	48	42	40	34	36	34	36	36
<i>Deto 10 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	52	28	30	32	32	36	40	42
Animal 2	60	30	28	40	40	48	52	60
Animal 3	60	44	46	44	46	46	42	46
Animal 4	48	32	34	34	36	46	46	48
Animal 5	40	26	24	26	26	28	32	34
Animal 6	60	34	34	40	40	43	44	48
Animal 7	42	30	30	28	30	34	34	36
Animal 8	36	22	22	24	24	28	30	36
<i>Deto 20 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	48	40	42	40	40	42	42	44
Animal 2	50	30	32	34	36	36	40	42
Animal 3	44	32	32	32	32	36	36	32
Animal 4	44	34	30	34	34	34	36	36
Animal 5	52	42	42	30	32	32	32	36
Animal 6	48	38	40	40	40	40	40	46
Animal 7	52	40	40	36	36	36	34	38
Animal 8	54	38	38	34	30	32	34	40

APÊNDICE O- Valores individuais de f em 8 asininos tratados com xilazina nas doses de 0,5 mg/kg IV e 1,0 mg/kg/IM e Detomidina 10 μ g/kg IV e 20 μ g/kg IM.

Tratamentos		Tempo (minutos)							
	Basal	5	10	20	30	45	60	90	
<i>Xila 0,5 IV</i>									
Animal 1	12	10	8	6	8	6	6	8	
Animal 2	24	10	14	10	18	20	20	20	
Animal 3	18	18	12	14	14	18	14	14	
Animal 4	20	10	12	8	12	20	16	18	
Animal 5	22	10	10	12	14	24	24	25	
Animal 6	16	14	10	10	12	14	16	20	
Animal 7	16	12	10	18	16	22	20	18	
Animal 8	14	10	10	8	10	12	12	12	
<i>Xila 1,0 IM</i>									
Animal 1	20	14	10	14	12	18	16	16	
Animal 2	10	12	8	8	10	12	10	12	
Animal 3	12	12	8	10	10	10	12	10	
Animal 4	28	15	14	20	12	14	20	24	
Animal 5	18	16	12	10	12	12	12	16	
Animal 6	16	10	8	8	8	8	10	12	
Animal 7	20	14	10	8	8	10	10	14	
Animal 8	18	12	10	10	8	10	10	16	
<i>Deto 10 IV</i>									
Animal 1	24	10	10	10	10	10	12	12	
Animal 2	22	16	26	22	32	19	20	20	
Animal 3	40	28	20	22	20	20	22	20	
Animal 4	26	12	12	16	14	12	15	18	
Animal 5	11	7	10	9	8	7	7	8	
Animal 6	15	11	8	10	10	10	10	11	
Animal 7	11	10	8	8	8	8	8	8	
Animal 8	7	8	9	8	6	7	8	8	
<i>Deto 20 IM</i>									
Animal 1	26	30	12	16	16	14	16	16	
Animal 2	26	18	12	16	14	12	14	12	
Animal 3	16	12	10	12	12	12	12	10	
Animal 4	12	10	8	8	6	6	6	6	
Animal 5	22	20	22	18	18	14	12	12	
Animal 6	18	10	10	10	12	8	10	10	
Animal 7	28	26	16	14	16	14	14	14	
Animal 8	16	12	12	14	10	12	12	12	

APÊNDICE Q- Valores individuais de tempo de preenchimento capilar (segundos) em 8 asininos tratados com xilazina nas doses de 0,5 mg/kg IV e 1,0 mg/kg/IM e Detomidina 10 µg/kg IV e 20µg/kg IM.

Tratamentos	Tempo (minutos)							
	Basal	5	10	20	30	45	60	90
<i>Xila 0,5 IV</i>								
Animal 1	1	2	2	2	2	2	2	1
Animal 2	1	2	2	2	1	1	1	1
Animal 3	1	2	2	2	2	1	1	1
Animal 4	1	3	2	2	2	1	1	1
Animal 5	1	1	2	2	1	1	1	1
Animal 6	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 7	1	2	1	1	1	1	1	1
Animal 8	1	2	2	1	1	1	1	1
<i>Xila 1,0 IM</i>								
Animal 1	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 2	1	1	1	2	2	1	1	1
Animal 3	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 4	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 5	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 6	1	1	2	2	2	2	1	1
Animal 7	1	1	1	1	2	1	1	1
Animal 8	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Deto 10 IV</i>								
Animal 1	2	2	2	2	1	1	1	1
Animal 2	1	2	2	2	2	1	1	1
Animal 3	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 4	1	1	1	2	1	1	1	1
Animal 5	1	2	2	2	1	1	1	1
Animal 6	1	1	2	2	2	1	1	1
Animal 7	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 8	1	1	1	1	2	2	1	1
<i>Deto 20 IM</i>								
Animal 1	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 2	1	1	2	1	1	2	1	1
Animal 3	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 4	1	2	2	2	1	1	1	1
Animal 5	1	1	2	1	1	2	2	2
Animal 6	1	1	2	2	1	1	1	1
Animal 7	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 8	1	1	1	1	2	2	1	1

APÊNDICE R- Valores individuais de escores de resposta ao estímulo sonoro em 8 asininos tratados com xilazina nas doses de 0,5 mg/kg IV e 1,0 mg/kg/IM e Detomidina 10 µg/kg IV e 20µg/kg IM.

Tratamentos	Tempo (minutos)								
	Basal	5	10	20	30	45	60	90	
<i>Xila 0,5 IV</i>									
Animal 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 2	4	1	1	2	1	3	1	1	1
Animal 3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 4	3	1	2	2	3	2	1	2	2
Animal 5	4	4	4	4	4	4	3	4	4
Animal 6	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Animal 7	1	4	3	1	1	3	2	2	2
Animal 8	3	2	2	2	2	1	1	1	1
<i>Xila 1,0 IM</i>									
Animal 1	3	2	2	2	1	2	1	1	1
Animal 2	2	1	2	2	3	2	1	1	1
Animal 3	2	1	3	3	3	1	1	1	1
Animal 4	4	4	4	3	2	2	1	3	3
Animal 5	3	2	1	1	1	3	1	1	1
Animal 6	4	2	1	1	1	1	2	2	2
Animal 7	4	4	2	1	2	1	1	1	1
Animal 8	4	1	4	1	1	4	3	3	3
<i>Deto 10 IV</i>									
Animal 1	3	4	2	4	4	4	4	4	4
Animal 2	4	2	2	4	2	1	2	2	2
Animal 3	4	2	3	4	4	4	4	4	4
Animal 4	2	1	1	1	2	1	1	1	1
Animal 5	1	1	2	1	1	1	2	1	1
Animal 6	2	2	1	1	1	2	1	1	1
Animal 7	3	1	2	1	1	1	2	1	1
Animal 8	2	1	1	1	1	4	1	1	1
<i>Deto 20 IM</i>									
Animal 1	4	2	1	1	1	1	2	2	2
Animal 2	3	1	2	1	1	1	1	1	1
Animal 3	1	4	4	4	4	3	3	3	3
Animal 4	2	4	1	3	1	1	2	4	4
Animal 5	4	4	3	4	4	4	4	4	4
Animal 6	2	2	1	1	4	3	2	1	1
Animal 7	4	1	3	3	3	1	3	2	2
Animal 8	1	1	1	1	1	1	2	1	1

APÊNDICE S- Valores individuais de altura de cabeça (cm) em 8 asininos tratados com xilazina nas doses de 0,5 mg/kg IV e 1,0 mg/kg/IM e Detomidina 10 µg/kg IV e 20µg/kg IM.

Tratamentos	Tempo (minutos)							
<i>Xila 0,5 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	70	5	5	5	20	40	35	70
Animal 2	70	20	20	55	55	70	70	70
Animal 3	70	20	20	20	45	65	70	70
Animal 4	70	10	5	20	30	70	70	70
Animal 5	80	50	40	40	70	80	80	80
Animal 6	80	50	15	50	60	80	80	80
Animal 7	70	15	40	40	70	70	70	70
Animal 8	75	5	5	5	45	70	70	70
<i>Xila 1,0 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	80	80	75	55	60	75	60	80
Animal 2	80	80	45	30	40	60	70	80
Animal 3	70	50	20	15	35	40	50	60
Animal 4	70	70	70	50	50	50	70	70
Animal 5	70	70	50	60	40	40	45	70
Animal 6	80	60	5	0	0	10	60	80
Animal 7	70	55	15	10	40	70	70	70
Animal 8	80	70	70	65	65	65	70	80
<i>Deto 10 IV</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	70	20	10	10	20	35	60	70
Animal 2	80	0	20	5	50	70	80	80
Animal 3	80	55	55	60	60	50	80	80
Animal 4	70	20	5	5	15	30	30	70
Animal 5	70	5	5	10	20	30	55	60
Animal 6	70	30	5	10	15	35	60	70
Animal 7	70	40	30	30	45	60	55	65
Animal 8	70	30	30	20	20	25	25	60
<i>Deto 20 IM</i>	Basal	5	10	20	30	45	60	90
Animal 1	70	70	50	15	25	20	15	55
Animal 2	80	45	40	35	35	20	30	30
Animal 3	70	55	15	15	10	5	15	50
Animal 4	60	40	20	10	10	0	10	40
Animal 5	70	70	45	40	25	5	20	50
Animal 6	70	20	15	10	10	15	5	50
Animal 7	80	80	65	55	45	35	40	45
Animal 8	70	70	55	30	35	30	30	40

APÊNDICE T- Valores individuais de escores de grau de ataxia em 8 asininos tratados com xilazina nas doses de 0,5 mg/kg IV e 1,0 mg/kg/IM e Detomidina 10 µg/kg IV e 20µg/kg IM.

Tratamentos	Tempo (minutos)								
	Basal	5	10	20	30	45	60	90	
<i>Xila 0,5 IV</i>									
Animal 1	0	1	1	1	1	1	0	0	0
Animal 2	0	2	1	1	0	0	0	0	0
Animal 3	0	1	2	1	0	0	0	0	0
Animal 4	0	1	1	1	1	0	0	0	0
Animal 5	0	1	1	1	0	0	0	0	0
Animal 6	0	1	1	1	0	0	0	0	0
Animal 7	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Animal 8	0	1	1	1	1	0	0	0	0
<i>Xila 1,0 IM</i>									
Animal 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 2	0	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 3	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Animal 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 6	0	0	1	2	2	1	0	0	0
Animal 7	0	0	1	2	1	0	0	0	0
Animal 8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Deto 10 IV</i>									
Animal 1	0	1	2	3	2	2	0	0	0
Animal 2	0	1	1	1	1	0	0	0	0
Animal 3	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Animal 4	0	1	1	1	1	0	0	0	0
Animal 5	0	0	1	1	1	1	0	0	0
Animal 6	0	1	1	1	1	0	0	0	0
Animal 7	0	1	1	1	1	0	0	0	0
Animal 8	0	1	1	1	1	1	0	0	0
<i>Deto 20 IM</i>									
Animal 1	0	0	0	1	1	1	1	0	0
Animal 2	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Animal 3	0	0	1	1	1	1	1	0	0
Animal 4	0	0	1	2	2	2	1	1	1
Animal 5	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Animal 6	0	1	1	2	2	1	1	1	1
Animal 7	0	0	0	0	1	1	1	0	0
Animal 8	0	0	0	1	1	1	1	0	0

APÊNDICE U- Concentrações plasmáticas individuais de xilazina ($\mu\text{g/mL}$) em 8 asininos antes e após 12 horas da administração de 0,5 mg/kg de xilazina pela via IV.

Concentração plasmática de xilazina ($\mu\text{g/mL}$)								
Tempo (minutos)	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Animal 5	Animal 6	Animal 7	Animal 8
Basal	ND							
1	1,488	2,058	1,245	1,565	1,1884	1,5071	1,1445	1,4986
1,5	1,39	1,83	1,21	1,34	1,13	0,86	1,29	1,42
2	1,34	1,81	1,30	1,22	1,17	0,64	1,30	0,93
4	1,39	1,74	1,50	1,57	1,08	1,04	1,18	1,25
6	1,30	1,66	1,12	1,36	1,05	1,23	0,90	1,15
10	1,41	1,64	1,03	1,52	0,95	1,42	0,62	1,20
15	1,07	1,64	1,06	1,11	0,83	0,98	1,05	0,95
30	1,08	1,21	0,81	1,06	0,70	1,00	1,08	0,79
60	0,79	0,65	0,57	0,50	0,55	0,67	0,77	0,83
90	0,06	0,16	0,26	0,21	0,22	0,27	0,30	0,15
180	0,21	ND	0,23	0,07	0,07	0,06	ND	0,02
270	ND							
360	ND							
540	ND							
720	ND							

*ND – concentração abaixo do limite de detecção.

APÊNDICE V- Concentrações plasmáticas individuais de xilazina ($\mu\text{g/mL}$) em 8 asininos antes e após 12 horas da administração de 1,0 mg/kg de xilazina pela via IM.

Concentração plasmática de xilazina ($\mu\text{g/mL}$)								
Tempo (minutos)	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Animal 5	Animal 6	Animal 7	Animal 8
Basal	ND							
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	0,23	-	0,06	0,07	0,07	-	0,05	0,23
2	0,38	0,27	0,24	0,20	0,20	0,23	0,34	0,41
4	0,41	0,35	0,33	0,30	0,26	0,27	0,69	0,61
6	0,71	0,59	0,49	0,61	0,51	0,59	0,92	0,78
10	0,83	0,64	0,56	0,75	0,70	0,64	1,30	1,12
15	1,08	0,73	0,67	0,72	0,57	0,89	1,40	1,08
30	1,03	0,66	0,82	0,82	-	0,90	1,38	1,04
60	0,91	0,46	0,76	0,90	0,60	0,56	1,07	0,70
90	0,54	0,28	0,56	0,63	0,33	0,55	0,40	0,63
180	0,33	0,14	0,37	0,38	0,25	0,40	0,24	0,31
270	0,10	0,07	0,08	0,10	0,16	0,14	0,07	ND
360	ND	ND	ND	ND	0,07	0,08	ND	ND
540	ND							
720	ND							

*ND – concentração abaixo do limite de detecção.

APÊNDICE X- Concentrações plasmáticas individuais de detomidina (ng/mL) em 8 asininos antes e após 12 horas da administração de 10 µg/kg de detomidina pela via IV.

Concentração plasmática de detomidina (ng/mL)								
Tempo (minutos)	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Animal 5	Animal 6	Animal 7	Animal 8
Basal	ND							
1	16,93	18,36	31,08	18,28	41,78	17,90	25,30	20,75
1,5	20,45	19,80	34,85	36,25	27,51	33,23	25,95	30,01
2	23,40	29,08	24,23	26,66	48,04	33,13	22,13	25,78
4	30,14	23,54	23,40	29,56	20,58	23,50	22,48	27,72
6	30,11	25,34	21,52	24,13	27,37	20,43	22,67	19,95
10	25,27	17,39	13,74	17,26	24,97	13,62	15,46	23,25
15	17,04	17,57	7,40	13,57	15,64	8,14	10,35	17,87
30	9,05	9,13	3,29	7,41	10,41	4,23	3,00	10,31
60	4,35	4,19	2,02	2,93	2,76	0,99	2,41	4,70
90	2,36	2,65	0,63	1,25	1,62	1,01	1,14	2,67
180	0,94	0,56	ND	ND	ND	0,55	ND	0,71
270	ND							
360	ND							
540	ND							
720	ND							

*ND – concentração abaixo do limite de detecção.

APÊNDICE W- Concentrações plasmáticas individuais de detomidina (ng/mL) em 8 asininos antes e após 12 horas da administração de 20 µg/kg de detomidina pela via IM.

Concentração plasmática de detomidina (ng/mL)								
Tempo (minutos)	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Animal 5	Animal 6	Animal 7	Animal 8
Basal	ND							
1	0,00	41,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	0,26	19,53	0,00	0,00	0,00	1,71	0,00	0,00
2	0,69	22,20	0,64	0,00	0,00	4,22	0,00	0,66
4	6,15	23,03	3,00	3,32	2,39	16,03	0,00	7,43
6	7,72	9,25	5,40	5,81	2,61	18,61	1,00	13,33
10	8,38	8,03	6,62	5,99	6,74	20,30	1,76	13,41
15	7,21	15,86	8,80	6,34	7,40	9,36	4,18	15,49
30	4,95	11,28	-	8,41	5,21	7,70	6,17	11,46
60	5,23	11,78	7,85	6,32	3,41	5,85	6,51	6,87
90	2,41	6,73	6,11	4,23	2,11	3,99	7,14	4,32
180	1,47	2,73	2,79	3,74	1,72	1,24	2,71	1,75
270	ND	1,05	1,13	1,35	0,83	ND	0,94	0,89
360	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,79	1,24
540	ND							
720	ND							

*ND – concentração abaixo do limite de detecção.

APÊNDICE Y- Valores individuais dos parâmetros farmacocinéticos em 8 asininos após a administração de 10µg/kg e 20µg/kg de detomidina pelas vias IV e IM respectivamente.

Detomidina IV 10µg/kg

	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Animal 5	Animal 6	Animal 7	Animal 8
kel (min⁻¹)	0,0122	0,0181	0,0304	0,0315	0,0318	0,0294	0,0254	0,0251
meia vida (min)	56,80328	38,28729	22,79605	22	21,79245	23,57143	27,28346	27,60956
ASC0-t(ng/mL.min)	860,3011	815,0043	427,8295	631,0077	785,0061	467,4224	454,6068	886,2103
ASC0-inf(ng/mL.min)	937,027	846,0388	448,6391	670,5401	835,853	486,0622	499,4077	914,5819
r areas	0,918118	0,963318	0,953616	0,941044	0,939168	0,961651	0,910292	0,968979
Cl (mL/min.Kg)	10,67205	11,81979	22,28963	14,91335	11,96383	20,5735	20,02372	10,93396
Vd (mL/kg)	874,7583	653,027	733,2116	473,4398	376,2209	699,7789	788,3354	435,6159
alfa (min⁻¹)	0,0803	0,0929	0,2233	0,1994	0,2829	0,1902	0,1086	0,1007
t 1/2 alfa (min)	8,630137	7,459634	3,103448	3,475426	2,449629	3,643533	6,381215	6,881827
ASMC0-t (ng/ml.min²)	32753,51	32207,86	9533,189	17007,3	21403,34	12975,45	10447,39	35316,16
asmc0-inf(ng;ml.min²)	39211,01	34023,59	10274,65	18374,37	23147,83	13708,1	12313,62	36447,16
MRT (min)	41,84619	40,21516	22,90182	27,40234	27,69366	28,20236	24,65645	39,85118

Detomidina IM 20µg/kg

kel (min⁻¹)	0,01	0,0088	0,0084	0,0069	0,0077	0,0122	0,0085	0,011
meia vida (min)	69,3	78,75	82,5	100,434	90	56,8032	81,5294	63
ASC0-t(ng/mL.min)	625,711851	1640,59433	1045,39	1147,88	657,225	923,847	1181,13	1287,25
asc0-inf(ng/mL.min)	772,652790	1759,70729	1179,87	1342,93	765,079	1025,28	1274,36	1399,88
r áreas	0,80982280	0,93231092	0,88602	0,85475	0,85902	0,90106	0,92684	0,91953
F %	0,54816053	1,24842892	0,83706	0,95274	0,54278	0,72739	1,27587	0,76531
Cl (mL/min.Kg)	14,1890520	14,1890520	14,1890	14,1890	14,1890	14,1890	20,0237	10,9339
Vd (mL/kg)	1418,90520	1612,3922	1689,17	2056,384	1842,73	1163,037	2355,73	993,996
ASMC0-t (ng/ml.min²)	57187,3105	192559,477	163438,	176108,6	89316	76859,44	206096,6	172628,5
asmc0-inf(ng;ml.min²)	72145,8980	206378,05	179752,9	204740	103547,2	85396,96	217278,5	183314,3
MRT (min)	93,3742800	117,279762	152,34	152,45	135,341	83,2907	170,499	130,949

APÊNDICE Z - Valores individuais dos parâmetros farmacocinéticos em 8 asininos após a administração de 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg de xilazina pelas vias IV e IM respectivamente.

Xilazina 0,5 mg/kg IV

	animal 1	animal 2	animal 3	animal 4	animal 5	animal 6	animal 7	animal 8
kel (min⁻¹)	0,0303	0,0411	0,0216	0,0348	0,0308	0,0337	0,02	0,0435
t_{1/2} (min)	22,87129	16,86131	32,08333	19,91379	22,5	20,5638	34,65	15,93103
ASC0-t(ug/mL.min)	49,42101	50,13439	46,20635	45,81864	38,97333	47,9566	44,68177	45,18773
asc0-inf(ug/mL.min)	56,28588	54,06186	56,64293	47,69472	41,09202	49,61237	59,82082	45,64275
r areas	0,878036	0,927352	0,815748	0,960665	0,948441	0,966626	0,746927	0,990031
Cl (mL/min.Kg)	8,883222	9,248665	8,827227	10,48334	12,16781	10,07813	8,358294	10,95464
Vd (mL/kg)	293,1756	225,0283	408,6679	301,2454	395,0589	299,0543	417,9147	251,8309
asmc (ug/ml.minh²)	1175,543	886,4019	1356,369	1056,26	1021,655	1236,834	1024,314	1043,138
asmc0-inf (ug/ml.min²)	2019,944	1217,608	2778,836	1279,018	1281,124	1434,987	2689,61	1094,55
MRT (min)	35,88723	22,52251	49,05883	26,81677	31,17697	28,92397	44,96109	23,98081

Xilazina 1,0 mg/kg IM

kel (min⁻¹)	0,0146	0,0142	0,0135	0,0151	0,0086	0,0103	0,0185	0,0145
t_{1/2} (min)	47,46575	48,80282	51,33333	45,89404	80,5814	67,28155	37,45946	47,7931
ASC0-t(ug/mL.h)	80,78822	43,93604	74,25622	81,53537	61,9063	86,22096	80,74222	60,54985
asc0-inf(ug/mL.h)	87,30023	48,68883	80,06058	87,94456	70,17704	94,02616	84,35846	81,67712
r areas	0,925407	0,902384	0,9275	0,927122	0,861859	0,906957	0,957132	0,778686
Cl (mL/min.kg)	9,735834	9,735834	9,735834	9,735834	9,735834	9,735834	9,735834	9,735834
Vd (ml/kg)	666,8379	685,6221	721,1729	644,7572	1132,074	945,2266	526,2613	671,4368
F (%)	0,849941	0,474026	0,779457	0,856214	0,683232	0,915423	0,8213	0,795195
asmc (ug/ml.minh²)	4379,605	2272,246	4330,221	4732,653	5807,625	7030,177	3614,953	2252,302
asmc0inf (ug/ml.min²)	5997,797	3462,451	5804,959	6310,757	9002,44	9895,365	4461,348	5610,81
MRT (min)	68,70311	71,11387	72,50708	71,75835	128,2818	105,2406	52,88561	68,695