

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**EFEITOS SEDATIVOS DE DIFERENTES DOSES DE XILAZINA, ASSOCIADAS
OU NÃO À ACEPROMAZINA EM JUMENTOS NORDESTINOS (*Equus asinus*)**

JOSÉ ANTONIO LUCAS CASTILLO

BOTUCATU – SP
MARÇO, 2017.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**EFEITOS SEDATIVOS DE DIFERENTES DOSES DE XILAZINA, ASSOCIADAS
OU NÃO À ACEPROMAZINA EM JUMENTOS NORDESTINOS (*Equus asinus*)**

JOSÉ ANTONIO LUCAS CASTILLO

Dissertação apresentada junto ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para defesa de dissertação.

Orientador: Prof. Dr. Antonio José de Araujo Aguiar
Co-orientador: Dr. Miguel Gozalo Marcilla

BOTUCATU – SP
MARÇO, 2017

Castillo, José Antonio Lucas.

Efeitos sedativos de diferentes doses de xilazina, associadas ou não à acepromazina em jumentos nordestinos (*Equus asinus*) / José Antonio Lucas Castillo. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Antonio Jose de Araújo Aguiar

Coorientador: Miguel Gozalo Marcilla

Capes: 50501011

1. Asinino. 2. Sedativos. 3. Tranquilizantes. 4. Xilazina. 5. Acepromazina. 6. Agonistas de Receptores Adrenérgicos alfa 2.

Palavras-chave: Agonistas de Receptores Adrenérgicos alfa 2; fenotiazínico; sedação; tranquilização.

Nome do Autor: JOSÉ ANTONIO LUCAS CASTILLO

Título: EFEITOS SEDATIVOS DE DIFERENTES DOSES DE XILAZINA,
ASSOCIADAS OU NÃO À ACEPROMAZINA EM JUMENTOS NORDESTINOS
(*Equus asinus*).

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Antonio José Araujo Aguiar

Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi

Livre-docente da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de
São Paulo

USP – São Paulo

Data da Defesa: 31/03/2017

DEDICATÓRIA

Dedico todo fruto desta jornada assim como deste trabalho à Deus, à minha família, aos meus professores e a todos os meus amigos e companheiros que me acompanharam neste breve intervalo de tempo de minha vida, seja por forma de carne nesta vida, ou através de uma fenda entre planos a qual todavia não entendamos, embora todos, seja qual a forma, os tenha sentido aqui tão perto.

A todos devo o mérito de chegar até aqui, pois a nenhum lugar se vai desacompanhado, e a nenhum lugar se chega se não esculpido. A minha dedicação, não é minha, mas são de todos vocês que fizeram de minha vida, gargalhadas, sustos, conselhos, tranquilidades...

A todos os quais me tiraram da monotonia do igual, que me alteraram, aos que me balançaram e me moveram, e fizeram meu ponto de vista mudar, para enxergar outros horizontes, e outros caminhos, e outras metas. Dedico também a saudosa vida, ao tempo e ao acaso, estes elementos somados às escolhas pessoais, virtudes e a personalidade de cada um, brindam de forma correspondente, momentos nesta vida, revelando seu espírito.

Dedico ao meu amigo Miguel que me acompanhou durante essa fase, sem você nada disso teria acontecido, obrigado por todo apoio pessoal que recebi de você, este é um preço que nunca conseguirei pagar, porém não há preço quando existe gratidão, e isso eu sempre terei, e de sobra e para sempre.

A todos eu dedico o reflexo da minha dedicação,

Zé.

AGRADECIMENTOS

Antes de mais nada, parece que de forma súbita as palavras mostram-se pouco para expressar minha gratidão.

Meu círculo de eterna gratidão se inicia com Deus por ter me proporcionado a vida e uma família, gratidão à minha família, em especial a meu Pai Hector Eduardo Jesus Castillo, minha mãe Elisabete Lucas, meu irmão Juan Eduardo Lucas Castillo, minha irmã Hannelly Sophya. Sem vocês simplesmente tanto não teria experienciado a vida, como não teria construído a pessoa que eu sou. Nunca será o bastante para demonstrar o quanto os amo, e o quanto vocês são especiais para mim. Mesmo estando longe por esses tempos, eu nunca fiquei sequer um minuto sem pensar em vocês, nem na hora do problema, muito menos nas horas boas. Saibam que a ocasião e a probabilidade única de ter nos juntado é aproveitada ao máximo, vocês sempre estarão guardados no meu coração, assim como eu permaneço nos seus. Obrigado por todas as oportunidades. Construído por esta família, minha gratidão aos meus amigos e companheiros, a todos que sempre estiveram perto ou longe mas sempre me fizeram crescer e a melhorar a cada dia mais, sem as alegrias de vocês eu também nunca poderia ser quem sou. Parte do meu tesouro foi construída por vocês, obrigado por tudo meus amigos. Alegro pelos amigos, meu agradecimento aos professores. A todos que se dedicaram seu tempo, seu esforço, seus dias e suas noites aos alunos... Vocês são os responsáveis por construir pessoas e profissionais assim como a moldar toda uma trajetória. A todos que fizeram com que eu estivesse apto à uma graduação, a um ensino superior e candidato a uma pós-graduação, meu muito obrigado por haverem me ajudado. Nascido, bem criado e educado, alegrado e capacitado... Ainda assim, eu precisava ser agraciado por seres de luz para que me ajudassem na minha etapa de vida em Botucatu...

Prof. Stelio talvez o Sr. não se lembre mas você foi o responsável que me permitiu vir de Manaus estagiar, e depois de não passar nas duas provas de residência me permitiu permanecer como PRAT, e ampliar meus conhecimentos em anestesiologia. Obrigado

por todas oportunidades, obrigado pelos conselhos e por todo aprendizado, meu muito obrigado.

Prof. Antonio, meu muito obrigado é pouco por ter acreditado em mim e ter me confiado a vaga de mestrando, muito obrigado pelo conhecimento e pela oportunidade que mudou tanto a minha vida, de forma profissional, mas principalmente de forma pessoal. Meu obrigado sempre será pouco por ter feito tanto desenvolvimento em mim.

Prof. Francisco, meu muito obrigado pelo conhecimento transmitido ao longo desse período, obrigado pelas dicas e por vezes por tanta confiança acreditada em minha pessoa, obrigado pelas gargalhadas e pelas correções, saiba também que sempre serei grato ao senhor.

Miguel Marcilla, meu muito obrigado por ter sido companheiro durante este tempo, obrigado por toda sua dedicação e paciência comigo, nunca conseguirei retribuir todos os ensinamentos, a confiança e a parceria que você teve comigo. Saiba que eu sempre estarei pronto para ajudar no que for, meu muito obrigado.

Obrigado a Nádia Crosignani, você sem dúvida por onde passa é um espelho de alegria, bom humor e positividade. Você é fonte de inspiração profissional e de história de vida para muitas pessoas inclusive a mim. Muito obrigado sempre pelas palavras amigas.

A todos os colegas do H.V., residentes e da pós-graduação por toda ajuda e amparo, Jéssica Rodrigues, Sophia Cerejo, Miriely Diniz, Natália Celeita, Natache Garofalo. muito obrigado por terem me ajudado e sempre se dedicado quando precisei, vocês estarão sempre comigo. A Nádia querida pela sua amizade por toda sua alegria, por todas as palavras e seu companheirismo nas situações que eu mais precisei.

A você Mariana Werneck que me ajudou tanto fazendo parte deste trabalho e em todo experimento, obrigado por toda amizade obrigado por toda sua incansável ajuda.

Obrigado ao Fábio Cid Por toda ajuda com a parte estatística do trabalho, sem sua ajuda e colaboração a entender todos esses números eu nunca teria chegado até aqui, muito obrigado. Meu muito obrigado ao Daniel Ornelas por todo trabalho incansável de edição de todos os 217 vídeos, sua colaboração nesse trabalho foi crucial, meu muito obrigado por toda essa ajuda.

Obrigado a todos os colaboradores do H.V. da UNESP-Botucatu pela ajuda com todos os mínimos detalhes que por vezes esquecemos de maneira injusta... Obrigado a todos por fazerem com que o H.V. leve tanta saúde e tanto bem-estar aos animais, muito obrigado.

Meu agradecimento à todos os animais que participaram deste estudo, por haverem sido de imensurável valor e por poderem levar um pouco mais de conhecimento através de mim a outros profissionais e outros animais que precisarem. Certamente a luz dos resultados deste estudo ajudará outros seres tão magníficos semelhantes a estes.

Obrigado em especial a Marina Landim Alvarenga por ter sido essa pessoa tão espetacular que conheci através da minha jornada aqui. Obrigado pela ajuda, pela força nos momentos difíceis, obrigado por ter me acolhido quando eu precisei, obrigado por tudo do fundo do meu coração e da minha alma. Sempre te amarei por tudo o que você fez e me ajudou.

Você sempre estará comigo, não importa onde seja.

Sempre.

Por fim, se por algum erro de memória alguém não estiver citado, peço perdão pela falta. Mas basta olhar para mim, para saber que a felicidade que me irradia é produto do ser de cada um comigo, dentro do meu coração levo todos vocês,

Zé.

LISTA DE FIGURAS

FIGURE 1 – HEAD HEIGHT ABOVE THE GROUND (HHAG).....	39
FIGURE 2 – SUM OF SCORES FOR VIDEO TAPED STIMULI.....	40

LISTA DE TABELAS

TABLE 1 – VAS.....	41
TABLE 2 – ATAXIA a	41
TABLE 2 – ATAXIA b	42
TABLE 3 – HEART (HR) AND RESPIRATORY (RR) RATES	43

SUMÁRIO

RESUMO	12
ABSTRACT	14
CAPÍTULO 1	16
INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	17
REVISÃO DE LITERATURA	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	222
CAPÍTULO 2	29
Artigo Científico: “Sedative and cardiorespiratory effects of different doses of xylazine combined or not with acepromazine in donkeys”	29
Introduction	30
Material and Methods	31
Results	33
Discussion	35
Appendix	44
References	45

RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos clínicos da acepromazina na forma isolada ou em associação à duas doses de xilazina pela via intravenosa (IV) em asininos tipo Nordeste.

Em um estudo prospectivo, encoberto e cruzado-aleatório, sete fêmeas sadias (6 ± 1 anos; $150,2 \pm 18,05$ kg) receberam quatro tratamentos: 1) Acepromazina 0,05 mg/kg IV seguida de solução salina após 15 minutos (AS), 2) Solução salina seguida de xilazina 0,5 mg/kg 15 minutos após (SX0,5), 3) Acepromazina seguida de xilazina 0,25 mg/kg 15 minutos após (AX0,25), 4) Acepromazina seguida de xilazina 0,5 mg/kg após 15 minutos (AX0,5).

Aferiu-se o grau de sedação pela avaliação de redução da altura de cabeça (cm) em relação ao solo e posterior cálculo da porcentagem (%) com respeito ao valor basal. A intensidade da sedação foi também avaliada pelo grau de ataxia, respostas aos estímulos sonoro, táteis e visual, e pela escala analógica visual (VAS). As frequências cardíaca e respiratória foram mensuradas dois minutos antes do momento T0 (basal) e após 15, 20, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos. A qualidade da sedação foi registrada em vídeo para posterior avaliação por três observadores externos com experiência em avaliação de sedação em cavalos e asininos. As variáveis foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Variáveis com distribuição estatística paramétrica incluíram frequências cardíaca e respiratória ($\bar{x} \pm dp$). As variáveis de qualidade de sedação tiveram distribuição estatística não paramétrica e foram submetidas aos testes de Kruskal-Wallis e de comparações múltiplas de Dunn's [mediana (valor mínimo, valor máximo)]. Para análise das vídeos, os observadores tiveram os valores de ataxia, assim como a somatória para os cinco estímulos (Sonoro e táteis e visual) somados e divididos, e foram expressos em média dos 3 avaliadores, valores mínimos e máximos. Para todos os testes admitiu-se $p < 0,05$.

O grau de ataxia e o VAS apresentaram aumento nos momentos T20 e T30 nos tratamentos SX0,5, AX0,25 e AX0,5.

A frequência cardíaca apresentou redução significativa logo após o momento T15 para os tratamentos que continham xilazina sendo 37 ± 5 , 38 ± 8 e 34 ± 7 batimentos/minuto respectivamente aos tratamentos SX0,5, AX0,25 e AX0,5.

A frequência respiratória também apresentou diminuição nos momentos T15, T30, T60 e T75 para AS; T20, T30 e T45 para SX0,5; T15, T20, T30, T45, T60, T75 e T90 para AX0,25 e AX0,5.

Conclui-se que o uso isolado de acepromazina não produziu efeitos sedativos, assim como sua administração prévia 15 minutos às doses de xilazina a 0,25 e 0,5 mg/kg não potencializou seus efeitos sedativos. Essa combinação de acepromazina e xilazina na dose de 0,25 mg/kg pode não ser adequada sob circunstâncias clínicas de sedação, ainda que para procedimentos curtos e minimamente invasivos.

Palavras-chave: tranquilização, sedação, fenotiazínico, jumentos, equidae, Agonistas de Receptores Adrenérgicos alfa 2.

ABSTRACT

The objective of the study was to evaluate the clinical effects of acepromazine alone or in combination with two doses of xylazine intravenously (IV) in “Nordestino” type donkeys.

In a prospective, overt and cross-randomized study, seven healthy females (6 ± 1 years, 150.2 ± 18.05 kg) received four treatments: 1) Acepromazine 0.05 mg / kg IV followed by saline after 15 minutes (AS), 2) Saline followed by xylazine 0.5 mg / kg 15 minutes after (SX0.5), 3) Acepromazine followed by xylazine 0.25 mg / kg 15 minutes after (AX0.25), 4) Acepromazine followed by xylazine 0.5 mg / kg after 15 Minutes (AX0.5).

The degree of sedation was assessed by the evaluation of head height reduction (cm) in relation to the ground and subsequent calculation of the percentage (%) with respect to the baseline value. The intensity of sedation was also assessed by the degree of ataxia, responses to sound, tactile and visual stimuli, and visual analogue scale (VAS). Cardiac and respiratory rates were measured two minutes before T0 (baseline) and after 15, 20, 30, 45, 60, 75 and 90 minutes. The quality of the sedation was recorded in video for later evaluation by three external observers with experience in sedation evaluation in horses and donkeys. The variables were submitted to the Shapiro-Wilk normality test. Variables with parametric statistical distribution included cardiac and respiratory rates ($\bar{x} \pm dp$). The sedation quality variables had a nonparametric statistical distribution and were submitted to Kruskal-Wallis tests and Dunn's multiple comparisons [median (minimum value, maximum value)]. For the analysis of the videos, the observers had the values of ataxia, as well as the sum of the five stimuli (sound and tattoos and visual) summed and divided, and were expressed as mean of the three evaluators, minimum and maximum values. For all tests, $p < 0.05$ was accepted.

The degree of ataxia and VAS increased in T20 and T30 times in treatments SX0.5, AX0.25 and AX0.5. The heart rate showed a significant reduction shortly after the T15 moment for treatments containing xylazine being 37 ± 5 , 38 ± 8 and 34 ± 7 beats / minute, respectively, for treatments SX0,5, AX0,25 and AX0,5. The respiratory rate also showed a decrease at moments T15, T30, T60 and T75 for AS; T20, T30 and T45 for SX0.5; T15, T20, T30, T45, T60, T75 and T90 for AX0.25 and AX0.5.

It is concluded that the use of acepromazine alone did not produce sedative effects, as did its previous administration of 15 minutes at xylazine dose at 0.25 and 0.5 mg / kg did not potentiate its sedative effects.

This combination of acepromazine and xylazine at the dose of 0.25 mg / kg may not be feasible under clinical circumstances of sedation, although for short and minimally invasive procedures.

Keywords: tranquilization, sedation, phenothiazine, donkeys, equidae, Adrenergic Alpha 2 Receptor Agonists.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Atualmente reconhece-se que asininos possuem suas características próprias farmacológicas que os diferenciam dos equinos (1, 2). A extrapolação de doses de fármacos recomendados para equinos é comum, o que pode produzir uma sedação inadequada em asininos submetidos a procedimentos diagnósticos ou cirúrgicos, devido a intolerância a estímulos sonoros, táteis ou nociceptivos, tais procedimentos podem se tornar excessivamente perigosos para a equipe e para os próprios animais. Além disso, sedação profunda com significativo abaixamento de cabeça e ataxia excessiva, podem ser considerados efeitos adversos quando se realizam procedimentos em posição quadrupedal. Assim, como demonstrado em cavalos, um protocolo de sedação confiável, onde a altura da cabeça em relação ao solo é $\geq 50\%$ é essencial (3).

A sedação em asininos é obtida principalmente pela administração de agonistas α_2 adrenérgicos. Associações com outros fármacos são populares em equinos, e objetivam potencializar os efeitos sedativos (4). A sedação produzida pelos α_2 agonistas resultam em abaixamento de cabeça, redução de consciência, ptoses palpebral e labial e ataxia (5). A avaliação de sedação em equinos atualmente é padronizada (3, 6). Contudo, em asininos esta avaliação é difícil, pois sistemas de escores para esta espécie não foram ainda validados (7).

A associação de xilazina e acepromazina é comumente empregada para sedação em equinos (8). Em asininos, a xilazina pela via IV na dose de 0,5 a 1,1 mg/kg produz efeitos sedativos e antinociceptivos mecânicos (7, 9, 10). A acepromazina tem sido utilizada com sucesso para premedicação em asininos (11, 12), não demonstrando efeitos antinociceptivos (9, 13). Seus benefícios incluem efeitos antiarrítmicos, diminuição na mortalidade anestésica (14, 15), melhora na oxigenação sanguínea (16) e prevenção de efeitos cardiovasculares ligados aos agonistas α_2 , como hipertensão e bradicardia (17), podem justificar esta associação de fármacos em asininos.

Ao conhecimento do autor, nenhum estudo associando-se acepromazina com xilazina para premedicação em asininos foi reportado. Assim, este estudo objetivou a avaliação dos efeitos sedativos e cardiorrespiratórios após a administração intravenosa de acepromazina e sua associação com diferentes doses de xilazina em asininos.

REVISÃO DE LITERATURA

Os asininos (*Equus asinus*) oferecem evidências genéticas de que sua domesticação data de aproximadamente 5.000 anos atrás por povos nômades do norte do Saara africano (18). Sendo animais adaptados a ambientes áridos desempenhavam atividades e sobreviviam em regiões onde o cavalo não podia fazê-lo (19). Nos dias atuais ainda são utilizados como forma de transporte e trabalho de tração na agricultura (20). De acordo com a “Food and Agriculture Organization of the United Nations” em 2014, estimou-se haver mais de 44 milhões de asininos no mundo, na América latina esse número é de quase 3 milhões (21). No Brasil, segundo o IBGE o número efetivo de asininos no final do ano de 2012 era de 902.716 cabeças, sendo que somente a região Nordeste alocava 90% destes animais (22).

Até pouco tempo os asininos eram erroneamente comparados com cavalos pequenos e as doses de fármacos eram frequentemente extrapoladas desta espécie (19). A escassez de estudos das variações na abordagem terapêutica da espécie asinina pode ser justificada pela sua importância econômica reduzida para a indústria farmacêutica, em contraste com a espécie equina (1). Sendo assim, a falta de informação científica acerca dos efeitos dos fármacos nos asininos é um fator que contribui para que veterinários não os tratem como uma espécie de características próprias (7).

Atualmente já é aceito que os asininos possuem diferenças fisiológicas quando comparados aos cavalos, como por exemplo a manutenção do volume sanguíneo com até 20% de desidratação (23), tipos de fibra muscular esquelética (24), , fenótipos de hemoglobina (26).

Por serem adaptados a condições áridas os asininos possuem mecanismos de balanço hidroeletrólítico diferente quando comparado a equinos, além de aparentemente biotransformarem mais rapidamente certos fármacos. A soma destes dois fatores faz com que os asininos possam necessitar de diferentes doses e intervalos de administração para manter concentrações eficazes de sedativos como agonistas $\alpha 2$ (28).

Existem diferenças farmacocinéticas quanto à biotransformação de fármacos como antibióticos, antiparasitários e anti-inflamatórios não esteroidais (2), agonistas $\alpha 2$ e opioides (29, 30), éter gliceril guaiacol (31) e cetamina (32). Logo, a extrapolação das doses de fármacos normalmente utilizadas em cavalos, pode ser uma forma perigosa de utilização, seja por redução de ação farmacológica, resultado clínico adverso e efeito tóxico ou letal (33-35).

Muitas vezes, em condições a campo, a disponibilidade de equipamentos anestésicos é limitada. Sendo assim, a utilização de fármacos que produzem efeitos sedativos adequados torna-se essencial. O sedativo ideal proporciona sedação e analgesia adequadas, sem quaisquer efeitos adversos, minimizando o risco para o animal e os operadores (30).

Recentemente, estudos sobre sedação em posição quadrupedal foram publicados em equinos e asininos (36, 37). A tendência atual de sedação visa utilizar uma ‘anestesia balanceada’ ou associações de diferentes fármacos para a sedação, desta forma, potencializando os efeitos desejados e diminuindo as doses de fármacos e seus efeitos adversos (38). Além dos custos elevados de uma anestesia geral (39) e da alta taxa de mortalidade em equinos (14), a sedação minimiza a depressão cardiorrespiratória causada pelo uso de anestésicos inalatórios (40). Desta forma, caso a analgesia e sedação sejam adequadas, diversos procedimentos clínico-cirúrgicos de curta duração e minimamente invasivos podem ser executados com o animal em posição quadrupedal (41). Os procedimentos realizados com mais frequência em asininos são orquiectomias, remoção de pequenos tumores, suturas de pele, grossa dos dentes e tratamentos de afecções podais. Estes procedimentos podem ser executados sem anestesia geral caso a analgesia e sedação fornecidas sejam eficientes (30).

Embora os agonistas $\alpha 2$ não sejam licenciados para asininos, estes são amplamente utilizados nesta espécie, entre eles xilazina (7, 9, 10, 42), detomidina (29, 30, 43), romifidina (44), medetomidina e dexmedetomidina (10).

Os fármacos desta classe são empregados rotineiramente pelas suas características sedativas e analgésicas como medicação pré-anestésica em equinos (5, 45, 46), sendo a xilazina o agente mais utilizado em protocolos de sedação (8).

Doherty e Valverde (47) recomendam em asininos a utilização de doses de agonistas α_2 “significativamente maiores” que as administradas em equinos. Bidwell (49) recomenda xilazina na dose de 0,8 mg/kg, pela via intravenosa, para sedação em asininos. Entretanto, outros estudos reportam doses entre 0,5 e 1,5 mg/kg como adequadas para esta espécie (7, 49, 50).

Agonistas α_2 atuam em adrenoreceptores situados na membrana celular, espalhados periféricamente e no sistema nervoso central (51). Estes são subdivididos em α_1 e α_2 (a, b e c) (52, 53). A ação sedativa se dá por ativação do subtipo α_{2a} localizados no locus coeruleus (54), enquanto que a ação analgésica é mediada por meio da ativação dos mesmos receptores nas vias descendentes da medula espinhal, os quais modulam os estímulos nociceptivos (55). A ativação dos receptores α_{2b} na musculatura vascular lisa promove hipertensão periférica (56). Os receptores α_{2c} são responsáveis por efeitos comportamentais e nas funções complexas de memória (57, 58).

Os agonistas α_2 possuem afinidades diferentes entre receptores α_2 e α_1 . A xilazina possui a menor relação de afinidade entre estes (1:160). Essa relação é de 1:260 para detomidina, de 1:340 para romifidina e de 1:1620 para medetomidina e dexmedetomidina (5, 60).

Em cavalos, a sedação por agonistas α_2 , como a xilazina, produz efeitos de abaixamento de cabeça, diminuição da consciência, ptoses palpebral e labial, e ataxia (5). Efeitos fisiológicos adversos como bradicardia, bloqueios átrio-ventriculares, principalmente de 2º grau, e arritmias, redução do débito cardíaco, aumento da resistência vascular periférica, depressão respiratória, diminuição transitória da pressão parcial de oxigênio arterial e da motilidade intestinal são reportados (59, 60).

Acepromazina é o fenotiazínico mais utilizado em equinos (8), e tem sido utilizada com êxito na tranquilização de asininos e muares (12, 36). Sua administração facilita o manejo do animal em posição quadrupedal por causar redução à estímulos ambientais sem a perda de consciência (61). Os efeitos de depressão central das fenotiazinas são causados por interações com as vias dopaminérgicas do cérebro, onde bloqueiam primariamente os receptores pós-sinápticos de dopamina (D2) no gânglio basal, sistema límbico e o sistema de ativação reticular (62, 63).

Periféricamente, as fenotiazinas bloqueiam receptores colinérgicos, histaminérgicos e adrenérgicos, assim como a atividade ganglionar (63).

A administração isolada de acepromazina como premedicação diminui a mortalidade, e isso deve-se a um “efeito protetor” que pode estar relacionado pela redução da pós-carga e das chances de hipoperfusão e hipóxia do miocárdio, além da redução de respostas à liberação de catecolaminas de um estímulo agudo (14, 15). Apesar de também melhorar a oxigenação arterial durante sedação e anestesia (16) e prevenir os efeitos cardiovasculares ligados à agonistas α_2 , como hipertensão e bradicardia (17), a acepromazina diminui o hematócrito em equinos, possivelmente pelo relaxamento capsular esplênico (64), além da possibilidade de causar prolapso e disfunção peniana (65, 66).

Ao longo do tempo, diversos estudos descreveram os efeitos sedativos da xilazina e suas associações a outros fármacos em equinos (67-70), que permitem redução nas doses individuais e menor grau ataxia (71). Em asininos esses efeitos foram reportados utilizando outros agonistas α_2 , como detomidina e romifidina (13, 29, 43, 44, 72). Um único estudo descreve a sedação utilizando-se xilazina isolada e em associação ao butorfanol nesta espécie (7).

A avaliação de sedação em cavalos é padronizada (3, 6). O grau de sedação é mensurado através da observação da posição do nariz em relação à uma escala, onde 0 representa o solo e 100% a sua posição normal em um animal não sedado. Uma diminuição da altura do nariz $\leq 50\%$ indica uma sedação adequada (3). A qualidade de sedação pode ser mensurada por meio de uma escala numérica de 0 à 4, para instabilidade postural, ataxia durante movimento, e respostas a estímulos táteis, visual e sonoro. A instabilidade postural e ataxia durante o movimento são avaliados por meio da observação pontuando-se “0” na ausência de sinais e “4” quando o animal apresenta decúbito. As respostas aos estímulos táteis, visuais e sonoros são graduadas na mesma escala, em que “0” representa reações intensas e “3” a ausência de respostas (6).

Diferentes métodos podem ser utilizados para realizar estes estímulos. Dentre estes o uso de lápis ou bastão com um prego rombo em sua extremidade para o estímulo tátil nas bandas coronárias e no interior do pavilhão auricular; panos, sacos plásticos ou um guarda-chuva para estimulação visual, e estimulação sonora através de batidas das palmas atrás do animal, sons metálicos produzidos pelo choque de uma colher em uma lata ou a reprodução da gravação de um relincho (6, 72, 73).

Essas avaliações em asininos são difíceis por não haver métodos validados para emprego nesta espécie (7), além de diferenças comportamentais e características estoicas comparadas ao cavalo, podem fazer com que a sedação seja demonstrada de forma distinta em jumentos (74). Estudos sobre sedação em asininos não seguem um padrão; apesar disso, incluem mensuração da altura de cabeça, relaxamento palpebral e labial, abaixamento de orelha, reação à estímulos ambientais e grau de ataxia (7, 13, 30, 43, 44, 49). Em adição a isto, Lizarraga and Castillo-Alcala (7) avaliaram a qualidade de sedação através de uma escala numérica de 0 à 3, onde “0” representa ausência de sedação e “3” sedação marcante.

Embora sejam escassos os estudos sobre os efeitos sedativos causados pela administração de um agonistas α_2 e suas associações com outros fármacos em asininos, isto não acontece quando o objetivo foi avaliar efeitos antinociceptivos. Para isto, um estímulo mecânico foi empregado, sendo esta uma técnica bem estabelecida para este fim em equinos (75, 76). Nesta espécie, a hipoalgesia produzida pela xilazina é dose-dependente e este efeito não diferiu dos encontrados em cavalos (9). Quando comparado a outros agonistas α_2 , quanto a grau geral de hipoalgesia e duração de ação, a xilazina obteve resultados similares a medetomidina e dexmedetomidina (10). Sua associação com butorfanol nas doses de 30 e 40 μg pela via IV produziram um efeito significativamente maior do que quando utilizado de forma isolada na dose de 0,5 mg/kg (7).

Desta forma, ressaltamos a escassez de estudos sobre a sedação em asininos. Sendo de fundamental importância o conhecimento e avaliação dos efeitos da combinação de fármacos rotineiramente usados em equinos e extrapolados para esta espécie.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grosenbaugh DA, Reinemeyer CR, Figueiredo MD. Pharmacology and therapeutics in donkeys. *Equine Veterinary Education*. 2011;23(10):523-30.
2. Lizarraga I, Sumano H, Brumbaugh GW. Pharmacological and pharmacokinetic differences between donkeys and horses *Equine Veterinary Education* Volume 16, Issue 2. *Equine Veterinary Education*. 2004;16(2):102-12.
3. Ringer SK, Portier KG, Fourel I, Bettschart-Wolfensberger R. Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2012;39(1):1-11.
4. Yamashita K, Tsubakishita S, Futaok S, Ueda I, Hamaguchi H, Seno T, et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science*. 2000;62(10):1025-32.
5. Valverde A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. *The Veterinary clinics of North America Equine practice*. 2010;26(3):515-32.
6. Ringer SK, Portier K, Torgerson PR, Castagno R, Bettschart-Wolfensberger R. The effects of a loading dose followed by constant rate infusion of xylazine compared with romifidine on sedation, ataxia and response to stimuli in horses. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2013;40(2):157-65.
7. Lizarraga I, Castillo-Alcala F. Sedative and mechanical hypoalgesic effects of butorphanol in xylazine-premedicated donkeys. *Equine veterinary journal*. 2015;47(3):308-12.
8. Wohlfender FD, Doherr MG, Driessen B, Hartnack S, Johnston GM, Bettschart-Wolfensberger R. International online survey to assess current practice in equine anaesthesia. *Equine veterinary journal*. 2015;47(1):65-71.
9. Lizarraga I, Beths T. A comparative study of xylazine-induced mechanical hypoalgesia in donkeys and horses. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2012;39(5):533-8.
10. Lizarraga I, Janovyak E. Comparison of the mechanical hypoalgesic effects of five alpha2-adrenoceptor agonists in donkeys. *The Veterinary record*. 2013;173(12):294.
11. Matthews N, van Loon JPAM. Anaesthesia and analgesia of the donkey and the mule. *Equine Veterinary Education*. 2013;25(1):47-51.

12. Naddaf H, Baniadam A, Rasekh A, Arasteh A, Sabiza S. Cardiopulmonary effects during anaesthesia induced and maintained with propofol in acepromazine pre-medicated donkeys. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2015;42(1):83-7.
13. Lizarraga I, Castillo-Alcala F, Varner KM, Robinson LS. Sedation and mechanical antinociception after intravenous administration of detomidine in donkeys: a dosage-effect study. *The Veterinary record*. 2015;176(8):202.
14. Johnston GM, Eastment JK, Wood JLN, Taylor PM. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2002;29(4):159-70.
15. Johnston GM, Taylor PM, Holmes MA, Wood JL. Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equine veterinary journal*. 1995;27(3):193-200.
16. Marntell S, Nyman G, Funkquist P, Hedenstierna G. Effects of acepromazine on pulmonary gas exchange and circulation during sedation and dissociative anaesthesia in horses. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2005;32(2):83-93.
17. Marntell S, Nyman G. Effects of additional premedication on romifidine and ketamine anaesthesia in horses. *Acta veterinaria Scandinavica*. 1996;37(3):315-25.
18. Kimura B, Marshall FB, Chen S, Rosenbom S, Moehlman PD, Tuross N, et al. Ancient DNA from Nubian and Somali wild ass provides insights into donkey ancestry and domestication. *Proceedings Biological sciences / The Royal Society*. 2011;278(1702):50-7.
19. Matthews NS, Taylor TS, Hartsfield SM. Anaesthesia of donkeys and mules *Equine Veterinary Education* Volume 15, Issue S7. *Equine Veterinary Education*. 2005;15(S7):102-7.
20. Canisso IF, Carvalho GR, Morel MC, Guimaraes JD, McDonnell SM. Sexual behavior and ejaculate characteristics in Pega donkeys (*Equus asinus*) mounting estrous horse mares (*Equus caballus*). *Theriogenology*. 2010;73(1):56-63.
21. (FAOSTAT) Food and Agriculture Organization of the United States. Number of asses heads Worldwide. 2014 [citado em 26/09/2016]. Disponível em: <http://faostat3.fao.org/browse/Q/QA/E>.
22. (IBGE) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Efetivo dos rebanhos, por tipo de rebanho (série encerrada) – 2012/2012 [citado em 26/09/2016]. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?c=73&n=0&z=t&o=24&i=P>.
23. Yousef MK, Dill DB, Mayes MG. Shifts in body fluids during dehydration in the burro, *Equus asinus*. *Journal of applied physiology*. 1970;29(3):345-9.

24. Snow DH, Guy PS. Muscle fibre type composition of a number of limb muscles in different types of horse. *Research in veterinary science*. 1980;28(2):137-44.
25. Roser JF, Papkoff H, Murthy HM, Chang YS, Chloupek RC, Potes JA. Chemical, biological and immunological properties of pituitary gonadotropins from the donkey (*Equus asinus*): comparison with the horse (*Equus caballus*). *Biology of reproduction*. 1984;30(5):1253-62.
26. Matthews NS, Taylor TS, editor. *Anesthesia of Donkeys and Mules: How They Differ from Horses*. Annual Convention of the AAEP; 2002.
27. El-Maghraby HM, Atta AH. Sedative and analgesic effects of detomidine with and without butorphanol in donkeys. *Assiut Veterinary Medical Journal*. 1997(37):201-11.
28. 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(3):112-8.
29. Matthews NS, Peck KE, Mealey KL, Taylor TS, Ray AC. Pharmacokinetics and cardiopulmonary effects of guaifenesin in donkeys. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 1997;20(6):442-6.
30. Matthews NS, Taylor TS, Hartsfield SM, Hayton WL, Jones DH. Pharmacokinetics of ketamine in mules and mammoth asses premedicated with xylazine. *Equine veterinary journal*. 1994;26(3):241-3.
31. Frerichs WM, Allen PC, Holbrook AA. Equine piroplasmiasis (*Babesia equi*): therapeutic trials of imidocarb dihydrochloride in horses and donkeys. *The Veterinary record*. 1973;93(3):73-5.
32. Singh AK, Bansal A, Goel SP, Agarwal VK. Intrathecal antitetanus serum (horse) with steroid in the treatment of neonatal tetanus. *Archives of disease in childhood*. 1980;55(7):527-31.
33. 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(1):53-5.
34. Matthews N, Loon JPAMv. Anaesthesia and analgesia of the donkey and the mule *Equine Veterinary Education* Volume 25, Issue 1. *Equine Veterinary Education*. 2013;25(1):47-51.

35. Michou J, Leece E. Sedation and analgesia in the standing horse 1. Drugs used for sedation and systemic analgesia. *In Practice*. 2012;34(9):524-31.
36. Bettschart-Wolfensberger R, Larenza MP. Balanced Anesthesia in the Equine. *Clinical Techniques in Equine Practice*. 2007;6(2):104-10.
37. de Linde Henriksen M, Brooks DE. Standing ophthalmic surgeries in horses. *The Veterinary clinics of North America Equine practice*. 2014;30(1):91-110.
38. Blissitt KJ, Raisis AL, Adams VJ, Rogers KH, Henley WE, Young LE. The effects of halothane and isoflurane on cardiovascular function in dorsally recumbent horses undergoing surgery. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2008;35(3):208-19.
39. Jordan WJ. *Surgery*. Svendsen ED, editor. Sidmouth: The Donkey Sanctuary; 1986.
40. Coelho CMM, Moreno JCD, Goulart DdS, Caetano LB, Soares LK, Coutinho GH, et al. Evaluation of cardiorespiratory and biochemical effects of ketamine-propofol and guaifenesin-ketamine-xylazine anesthesia in donkeys (*Equus asinus*). *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2014;41(6):602-12.
41. Mostafa MB, Farag KA, Zomor E, Bashandy MM. The sedative and analgesic effects of detomidine (Domosedan) in donkeys. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin Reihe A*. 1995;42(5):351-6.
42. El-Maghraby HM, Al-Akraa AM, M.M. G. The Sedative, Analgesic and Biochemical Effects of Romifidine in Donkeys. *Benha Veterinary Medical Journal*. 2005;16(2):232-46.
43. Daunt DA, Steffey EP. Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses. *The Veterinary clinics of North America Equine practice*. 2002;18(1):39-46.
44. Torneke K, Bergstrom U, Neil A. Interactions of xylazine and detomidine with alpha2-adrenoceptors in brain tissue from cattle, swine and rats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 2003;26(3):205-11.
45. Doherty T, Valverde A. *Anesthesia of donkeys and mules*. Ames, IA, USA: Blackwell Publishing; 2006.
46. Bidwell LA. How to Anesthetize Donkeys for Surgical Procedures in the Field. In: AAEP, editor. *Annual Convention of the AAEP*; Baltimore, MD, USA. 2010.
47. Elkhenany HA. Evaluation of sedative and analgesic effect of Xylazine, Detomidine and Butorphanol referring to their reversal with some alpha 2 antagonist in donkeys. *Research Gate: Alexandria University*; 2011.

48. Rosa AC. A farmacocinética e os efeitos sedativos e comportamentais dos cloridratos de xilazina e de detomidina, administrados por diferentes vias, em asininos nordestinos (*Equus asinus*). Universidade Estadual De São Paulo; 2014.
49. Gozalo-Marcilla M, Gasthuys F, Schauvliege S. Partial intravenous anaesthesia in the horse: a review of intravenous agents used to supplement equine inhalation anaesthesia. Part 2: opioids and alpha-2 adrenoceptor agonists. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2015;42(1):1-16.
50. Berthelsen S, Pettinger WA. A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life sciences*. 1977;21(5):595-606.
51. Guimaraes S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacological reviews*. 2001;53(2):319-56.
52. Scheinin M, Schwinn DA. The locus coeruleus. Site of hypnotic actions of alpha 2-adrenoceptor agonists? *Anesthesiology*. 1992;76(6):873-5.
53. Fairbanks CA, Stone LS, Wilcox GL. Pharmacological profiles of alpha 2 adrenergic receptor agonists identified using genetically altered mice and isobolographic analysis. *Pharmacology & therapeutics*. 2009;123(2):224-38.
54. Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D, et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science*. 1996;273(5276):803-5.
55. Bjorklund M, Sirvio J, Sallinen J, Scheinin M, Kobilka BK, Riekkinen P, Jr. Alpha2C-adrenoceptor overexpression disrupts execution of spatial and non-spatial search patterns. *Neuroscience*. 1999;88(4):1187-98.
56. Scheinin M, Sallinen J, Haapalinna A. Evaluation of the alpha2C-adrenoceptor as a neuropsychiatric drug target studies in transgenic mouse models. *Life sciences*. 2001;68(19-20):2277-85.
57. England GC, Clarke KW. Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse--a review. *The British veterinary journal*. 1996;152(6):641-57.
58. Freeman SL, England GC. Effect of romifidine on gastrointestinal motility, assessed by transrectal ultrasonography. *Equine veterinary journal*. 2001;33(6):570-6.
59. Baldessarini R. *Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Psychosis and anxiety*. Molinoff PB, Ruddon RW, A. GG, editors. New York: McGraw-Hill; 1996.
60. Tobin T, Ballard S. Pharmacology review: The phenothiazine 'tranquilizers'. *Journal of equine Medicine and Surgery*. 1979;3(10):460-6.

61. Gross ME. *Tranquilizers, α_2 -Adrenergic agonists, and related agents*. 8th ed. Adams HR, editor. Iowa: Iowa State University Press; 2001.
62. Parry BW, Anderson GA. Influence of acepromazine maleate on the equine haematocrit. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 1983;6(2):121-6.
63. Driessen B, Zarucco L, Kalir B, Bertolotti L. Contemporary use of acepromazine in the anaesthetic management of male horses and ponies: a retrospective study and opinion poll. *Equine veterinary journal*. 2011;43(1):88-98.
64. Taylor AH, Bolt DM. Persistent penile erection (priapism) after acepromazine premedication in a gelding. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2011;38(5):523-5.
65. Seo JP, Son WG, Gang S, Lee I. Sedative and analgesic effects of intravenous xylazine and tramadol on horses. *Journal of veterinary science*. 2011;12(3):281-6.
66. Nilfors L, Kwart C, Kallings P, Carlsten J, Bondesson U. Cardiorespiratory and sedative effects of a combination of acepromazine, xylazine and methadone in the horse. *Equine veterinary journal*. 1988;20(5):364-7.
67. Kalhor AB. Sedative effects of acepromazine and xylazine in horses: a comparative study. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2006;9(1):72-5.
68. England G, Clarke K, Goossens L. A comparison of the sedative effects of three α_2 -adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 1992;15(2):194-201.
69. Muir WW, Skarda RT, Sheehan W. Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acetylpromazine drug combination in horses. *American journal of veterinary research*. 1979;40(11):1518-22.
70. Alves GES, Faleiros RR, Gheller VA, Vieira MM. Efeito sedativo da romifidina em muare (Equus asinus caballus) não domados. *Ciência Rural*. 1999;29:51-5.
71. Clarke KW, England GCW, Goossens L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 1991;18(1):25-9.
72. Ashley FH, Waterman-Pearson AE, Whay HR. Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: application to clinical practice and future studies. *Equine veterinary journal*. 2005;37(6):565-75.
73. Love EJ, Murrell J, Whay HR. Thermal and mechanical nociceptive threshold testing in horses: a review. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2011;38(1):3-14.

74. Luna SP, Lopes C, Rosa AC, Oliveira FA, Crosignani N, Taylor PM, et al. Validation of mechanical, electrical and thermal nociceptive stimulation methods in horses. *Equine veterinary journal*. 2015;47(5):609-14.

CAPÍTULO 2

Link para normas da Revista Equine Veterinary Journal:

[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1001/\(ISSN\)2042-3306/homepage/ForAuthors.html](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1001/(ISSN)2042-3306/homepage/ForAuthors.html)

Equine Veterinary Journal



Sedative effects of different doses of xylazine combined or not with acepromazine in donkeys

Journal:	<i>Equine Veterinary Journal</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	General Article
Discipline:	Anaesthesiology
Body System/Disorder:	Not applicable
Abstract:	<p>Background Information about combinations for sedation in donkeys is scarce.</p> <p>Objectives To evaluate the sedative and cardiorespiratory effects of intravenous (i.v.) administration of low doses of xylazine in combination or not with acepromazine in donkeys.</p> <p>Study design Seven healthy donkeys (150 ± 18 kg) participated in this blinded, randomized, crossover, experimental study.</p> <p>Methods Four i.v. treatments consisting in premedication (T0) and sedation (T15) were administered: acepromazine 0.05 mg/kg bwt followed by saline (AS), saline followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (SX0.5), acepromazine followed by xylazine 0.25 mg/kg bwt (AX0.25) and acepromazine followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (AX0.5). Following sedation scales in horses, height of head above ground (HHAG), ataxia, visual analogue scale (VAS) and responses to stimuli were evaluated before T0 (baseline) and 15, 20, 30, 45, 60, 75 and 90 minutes later. The HHAG, VAS and ataxia were evaluated by the main investigator in situ. Three experienced evaluators video-assessed ataxia and responses to stimuli. Normal data were analyzed by mixed-model ANOVA and non-normal by Kruskal-Wallis ($p < 0.05$).</p> <p>Results HHAG was significantly lower for 15 minutes in treatment AX0.25 and for 30 in SX0.5 and AX0.5 after xylazine. Treatments including xylazine significantly decreased VAS for up to 15 minutes after xylazine. Between treatments receiving xylazine, no differences were observed. Ataxia scores in situ in SX0.5 and AX0.5 were higher than AS for fifteen minutes after xylazine, without significant differences compared to AX0.25.</p> <p>Main limitations The use of an opioid instead of acepromazine could have potentiated the sedative effects of xylazine.</p> <p>Conclusion Acepromazine 0.05 mg/kg bwt did not produce sedation and did not potentiate sedation of xylazine (0.5 mg/kg bwt). Xylazine 0.25 mg/kg bwt with acepromazine may not be useful under clinical circumstances, even for minor, short-term procedures. The development of a sedation scale for donkeys is justified.</p>

Introduction

It is currently accepted that donkeys possess their own pharmacological characteristics [1,2]. However, extrapolation of drug doses from horses occurred commonly in the past. This habit may produce inadequate sedation in donkeys undergoing diagnostic or surgical procedures which may not tolerate external stimuli, being dangerous for the staff and the animal itself. Deep sedation with too low height head and excessive ataxia may be considered as adverse effects when performing certain standing procedures as well. Therefore, as demonstrated in horses, a reliable sedation protocol is essential [3].

Sedation in donkeys is based on α_2 -agonists. Combinations with other drugs are popular in the equine, aiming to reduce their adverse effects [4]. Sedative properties include decreased consciousness, lowering of the head height, eyelid and lip ptosis and ataxia [5]. Whereas in horses evaluation of sedation is nowadays standardized [3,6], scoring scales have not been validated yet in donkeys [7].

Xylazine and acepromazine are very frequently used for sedation and tranquilization in the equine [8]. In donkeys, intravenous (i.v.) xylazine (0.5 to 1.5 mg/kg bwt) has sedative and mechanical antinociceptive effects [7,9–12]. Acepromazine has been successfully used for premedication in donkeys [13,14], without antinociception [9,11]. The beneficial properties in horses including antiarrhythmic effects, decreased anaesthetic mortality [15,16], improvement of blood oxygenation [17] and prevention of the α_2 -agonists-linked hypertension and bradycardia [18] may justify its combination with xylazine in donkeys. While i.v. doses of acepromazine at 0.05 mg/kg bwt produced sedation in horses [19,20], this remains questionable in donkeys [9,11].

To our knowledge, no studies combining acepromazine with xylazine for premedication in donkeys have been reported. Therefore, this study aimed to evaluate the sedative and cardiorespiratory effects after i.v. administration of acepromazine alone or in combination with different low doses of xylazine in donkeys.

Material and Methods

The experiment was approved by the Institutional Ethical Committee (XX).

Study Design

The study was designed as a randomized, observer blinded cross-over with a washout period of one week between each of the four different treatments received for each donkey.

Animals

Seven female, “Nordestino” type donkeys aged 6 ± 1 years and weighing 150 ± 18 kg were included in the study. The sample size was estimated based on previous studies [7,9–12]. All the animals were considered healthy based upon clinical examination and laboratory investigations (blood gas analysis, packed cell volume, BUN, ASP and ALT) performed one to two weeks before the experiment begun. No sedatives or analgesics were administered at least one month before the experiment started. During the study, the donkeys were kept in paddocks (25 x 30 meters), fed with dehydrated silage twice a day and water *ad libitum*.

The day of the experiment, each donkey had a 12 hour food fast and was weighed using an electronic scale. The hair over one of the jugular veins was clipped and the area aseptically prepared for catheter placement^a in the direction of blood flow.

Afterwards, the donkey was moved to the experimental room and placed into a restraint stock for a ten minutes acclimation period. In each session, the donkey received one of the four i.v. treatments, previously randomized by an internet program^b. Each treatment was prepared and administered by an assistant investigator (XX), which consisted of tranquilization administered at T0 and sedation 15 minutes later (T15). They included acepromazine^c 0.05 mg/kg bwt followed by saline^d (AS), saline followed by xylazine^e 0.5 mg/kg bwt (SX0.5), acepromazine followed by xylazine 0.25 mg/kg bwt (AX0.25) and acepromazine followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (AX0.5).

The final volume was adjusted to five ml by adding saline solution into a five ml syringe. In order to ensure blinding, the syringes were covered with medical white tape. The premedication at T0 and sedation at T15 were administered by the same assistant investigator, slowly by hand, in a period of ten seconds.

Sedation and cardiorespiratory variables were measured two minutes before T0 (baseline) and 15, 20, 30, 45, 60, 75 and 90 minutes later. The order of measurements was as described below.

1) Sedation assessment

The degree of sedation was objectively assessed by the main investigator unaware of treatment (XX) *in situ* by measuring the head height above the ground (HHAG) as described elsewhere in horses [3,6] and donkeys [7]. The distance of the upper lip to the floor was measured in cm using a scale attached to the restraint stock. For the evaluation of quality of sedation, a visual analogue scale (VAS) was used by the same evaluator, which consisted in a line of 100 mm, ranging from 0 no sedation and no ataxia to 100 mm, maximal sedation and ataxia [21]. Ataxia was also evaluated *in situ*, using a numerical rating scale (NRS) with values between 0 (no ataxia) to 3 (maximal ataxia), as described in Appendix 1, adapted from previous studies [6,21,22].

Furthermore, the whole experiment was recorded with two video cameras, one from behind and one from the left side of the donkeys in order to complete the sedation quality assessment. Therefore, 224 videos of approximately 30 to 60 seconds were edited at every evaluation moment, randomized^b and evaluated with no chronological or animal order by three blinded, experienced, independent observers (XX, XX, XX). They graded ataxia and responses to auditory, tactile in the ear, left forelimb, left hindlimb and visual stimuli using NRS for ataxia (0 no ataxia, 3 maximal ataxia) and responses to tactile, auditory and visual stimulation (0 no response, 3 maximal response), as described in Appendix 1. Scores from the three evaluators were summated. Thus, total scores could range from 0 to 9 for ataxia and from 0 to 45 for the responses to the five stimuli.

2) Cardiorespiratory variables

Both respiratory (RR) and heart (HR) rates were measured after HHAG and VAS assessment, before any stimulus was applied, in order to avoid influences in these parameters. First, the main investigator assessed RR by observation of chest and abdominal movements over 30 seconds. Afterwards, an assistant investigator recorded HR by left thoracic auscultation in a period of 30 seconds.

Statistical analysis

Data were tested for normality by the Shapiro-Wilk test and graphical analysis. Values of HR, RR and HHAG in % were normally distributed and analyzed with repeated measures ANOVA followed by Tukey's test (mean \pm s.d.). Kruskal-Wallis with Dunn's tests were used for nonparametric variables including VAS (*in situ*), degree of ataxia and sum of scores of the responses to stimuli for the 3 evaluators (video taped) and are presented as median (range). For all analyses, the significance level was set at 5%.

Results

All the animals included in the present study completed the experimental period without complications.

Degree of sedation

Significant differences in the HHAG are shown in Figure 1. Compared to baseline, significant reductions in HHAG occurred for 15 minutes in treatment AX0.25 and for up to 30 in treatments SX0.5 and AX0.5 after xylazine administration. Between treatments, significant differences were observed for up to 15 minutes after xylazine administration (or not) between treatments AS and those with the higher dose of xylazine (SX0.5 and AX0.5).

^a BD Angiocath 14G x 1.88, Becton Dickinson Ind., Juiz de Fora, MG, Brazil

^b [HTTP://RANDOM.ORG](http://RANDOM.ORG)

^c Acepran 1%, Vetnil, Louveira, SP, Brazil

^d Cloreto de Sódio 0,9%, Fresenius Kabi, Barueri, SP, Brazil

^e Sedomin, König, São Paulo, SP, Brazil

Quality of sedation

Significant differences in VAS are shown in Table 1. Compared to baseline, all the treatments including xylazine showed a significant decrease in VAS for up to 15 minutes after xylazine administration. Between treatments, no significant differences were seen during the whole experiment within those receiving xylazine. Compared to AS, VAS values were higher at T20 and T30 in treatment SX0.5, at T30 in treatment AX0.25 and at T20 and T45 in treatment AX0.5.

Significant differences in ataxia scores evaluated *in situ* and by the three evaluators (video taped) are included in Tables 2 a and b. In the *in situ* evaluation, all the treatments including xylazine showed a significant increase in ataxia scores for fifteen minutes after its administration compared to baseline. Scores in SX0.5 and AX0.5 were higher in comparison to AS for fifteen minutes after xylazine administration, without significant differences compared to AX0.25. No differences between the treatments receiving xylazine were seen.

When ataxia was assessed by the video evaluation with the three evaluators, no significant differences were shown (Table 2b). Moreover, no significant changes were seen for the responses to stimuli.

Cardiorespiratory parameters

Throughout the whole experiment, HR and RR were within acceptable limits in all the donkeys receiving each treatment. Significant differences within and between treatments are shown in Table 3.

Discussion

The present study described the sedative effects in donkeys of four different i.v. treatments of low doses of xylazine combined or not with acepromazine. The results showed that the premedication with acepromazine fifteen minutes before xylazine at the dose of 0.05 mg/kg bwt did not potentiate the sedative effects of the α_2 -agonist. Furthermore, this study confirmed the absence of sedative properties of acepromazine in donkeys at the dose reported here.

In donkeys, i.v. doses of xylazine ranging from 0.5 to 1.5 mg/kg bwt have been used in experimental studies to provide sedation [7,9–12] and antinociception [7,9–11]. “Nordestino” type of donkeys seem to be more sensitive to α_2 -agonists than other breeds [12], making the use of low doses recommended, i.e. 0.5 mg/kg bwt of xylazine. In order to reduce the dose-dependent effects of this drug, low doses can be associated with other drugs, such as butorphanol, which at 40 μ g/kg bwt enhanced sedation and analgesia [9]. By its side, the sedative properties of acepromazine in these species still remain controversial. Whereas an i.v. dose of 0.05 mg/kg bwt produced sedation [9], the absence of this effect was reported by the same group of investigators [11]. Therefore, in our study the inclusion of an acepromazine treatment at that dose was justified, aiming to confirm if this drug produces sedation or not. Moreover, to determine if acepromazine may further reduce the xylazine doses, down to 0.25 mg/kg bwt, and if this combination might be useful for minor, short-term procedures.

In our study, acepromazine alone induced a state of tranquilization with no sedative effects, confirming the results of Lizarraga et al. (2015) [11]. The conflicting results described about this issue [9,11] may be explained by the absence of an appropriate methodology for the evaluation of sedation in these species [11]. To our knowledge, this is the first study which employs the currently standardized methods described for horses [3,6], which measure objectively the sedation degree (HHAG) and the quality of sedation (VAS, degree of ataxia and responses to different stimuli). The adaptation of a sedation scale for horses allows a more accurate evaluation compared to a simple descriptive scale [3,6,22]. However, the absence of a specific scale in donkeys, makes this adaptation not ideal, mainly due to the behavioural differences.

Therefore, the development of a validated, standard, reliable and accurate sedation scale for these species, is justified for future studies.

All the treatments including xylazine produced sedation for at least fifteen minutes after its administration and this was mainly characterized by the lowering of the head, without differences between those treatments. When evaluating the degree of sedation, donkeys receiving the higher dose of xylazine showed HHAG levels below 50% baseline values. This did not happen when using the low dose of xylazine in combination with acepromazine. In horses, it has been stated that sedation is considered “sufficient” when head position is equal to or lower than 50% of the awake position after administration of different α_2 -agonists [3,6]. Therefore, we may say that lowering doses of xylazine below 0.5 mg/kg bwt will not provide an adequate sedation degree for short-term procedures in donkeys, even when associated with acepromazine.

With regard to the quality of sedation, significant changes were only observed by the main investigator *in situ* (VAS and ataxia scores). With these parameters it was possible to confirm the absence of the sedative effects of acepromazine and the minimal differences between treatments which included xylazine. However, when the videos were examined by the three evaluators, no significant changes were detected for the sums of scores for ataxia and responses to stimuli. This may be explained by the fact that the sum of the data reduced the individual variability of each evaluator. However, although these differences were not of statistical significance, it appears that there was a clinical tendency to vary according to the significant changes in HHAG, VAS and ataxia scores detected by the main investigator *in situ*. Another explanation for the absence of significant changes could be that the animals may not tolerate well, at the doses reported here, the presence of external stimuli. Moreover, the difficulty of identifying sedation in these animals, mainly due to their specific behaviours, makes the development of a specific sedation scale for donkeys indispensable.

Although not primary outcome variables, expected decreases in HR occurred for fifteen minutes after xylazine administration. No changes after acepromazine were observed. Heart rate decreased for longer time after xylazine administration at the higher dose (fifteen minutes), whereas the lower dose in combination with acepromazine showed a reduction for only 5 minutes.

This short-term decrease in HR is explained due to the cardiac dose-dependent effects of the α_2 -agonists [4]. The addition of acepromazine to the high dose of xylazine did not have any effect over it. Minimal influences of acepromazine in the heart function were seen at higher i.v. doses (0.1 mg/kg bwt) in horses [23]. Therefore, minimal changes in HR were to be expected in the present study at even lower doses.

The RR in donkeys receiving only xylazine decreased for 30 minutes compared to baseline. In the treatments premedicated with acepromazine, lower values remained for the whole experimental period. This may be explained by the different pharmacological profile of both drugs, whose half-lives vary from 31 minutes and 3 hours after i.v. administration of xylazine [24] and acepromazine [25], respectively. Intravenous doses of acepromazine at 0.04 mg/kg bwt produced a reduction in RR in horses, with the peak of the effect at 15 minutes, lasting for up to one hour, it was according to our findings using the dose of 0.05 mg/kg bwt in donkeys. Higher doses produced more profound respiratory rate decrease and took longer to return to baseline [26]. Metabolic differences with horses make these comparisons difficult, evidencing the needs for further pharmacokinetic and pharmacodynamics studies in these species [9].

Our study is not free of limitations. First, it can be argued that the lower dose of xylazine may have been ideally added to an opioid, as these drugs potentiate the sedative and analgesic effects of the α_2 -agonists in horses [26] and donkeys [7]. However, we wanted to investigate if acepromazine produces sedative effects in donkeys [9] or not [11]. Second, further monitoring for evaluation of the cardiopulmonary and antinociceptive parameters of these combinations of drugs would have been of interest. Instead, our main objective was to evaluate the sedative effects. Further equipment could have distracted the animals and investigators from the main focus of the experiment. Third, the inclusion of a fifth treatment with only xylazine at the dose of 0.25 mg/kg bwt would have allowed to make possible comparisons with the AX0.25 moreover, the absence of a true control group using only saline could have revealed tranquilizing functions of isolated administration such as decreased response to stimuli applied here

In conclusion, acepromazine alone at the dose reported here did not produce a sedative effect. Moreover, this drug administered fifteen minutes previously did not potentiate the sedative effects of xylazine at the dose of 0.5 mg/kg bwt. The use of lower

doses of xylazine (0.25 mg/kg bwt) in combination with acepromazine may not be useful under clinical circumstances, even for minor, short-term procedures.

Our results were obtained by using standardized sedation methods for horses, emphasizing the importance of the development of a sedation scale for donkeys to be used in future studies.

Figures

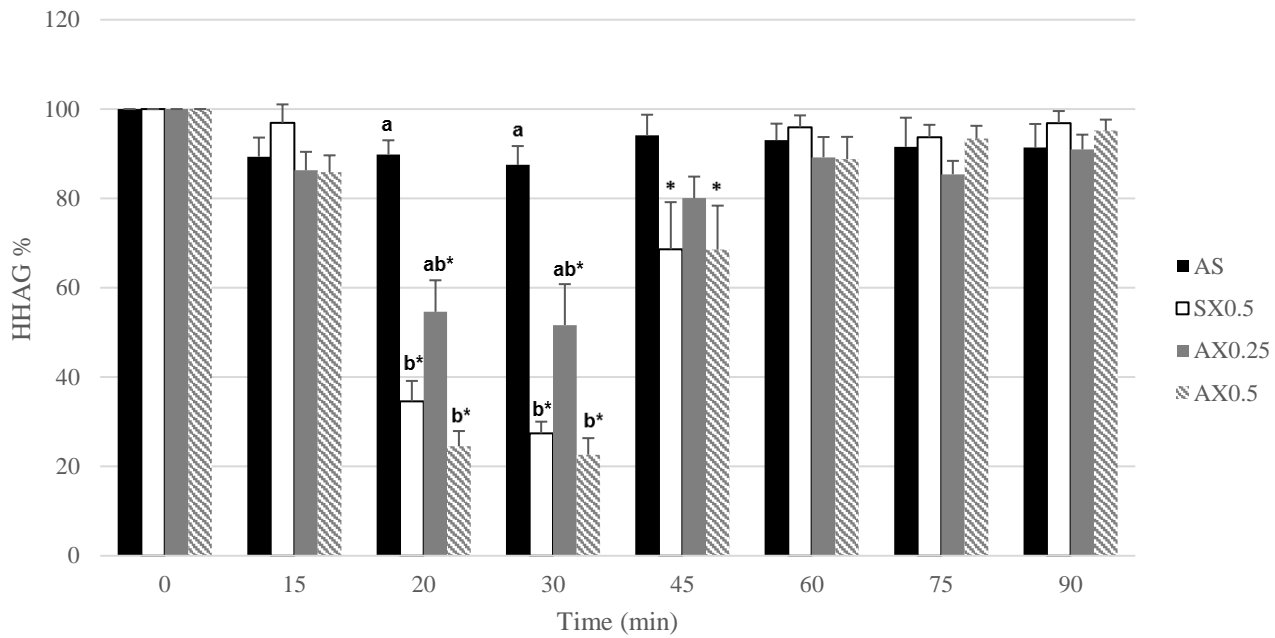


Figure 1 Head height above the ground (HHAG) (%) (mean \pm error of mean.) by the main investigator *in situ* in seven standing donkeys receiving randomly intravenous acepromazine 0.05 mg/kg bwt followed by saline (AS), saline followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (SX0.5), acepromazine followed by xylazine 0.25 mg/kg bwt (AX0.25) and acepromazine followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (AX0.5). Asterisks (*) indicate significant differences with respect to baseline values ($p < 0.05$). Different small letters ($a > b$) at each time point for each variable indicate significant differences between treatments ($p < 0.05$).

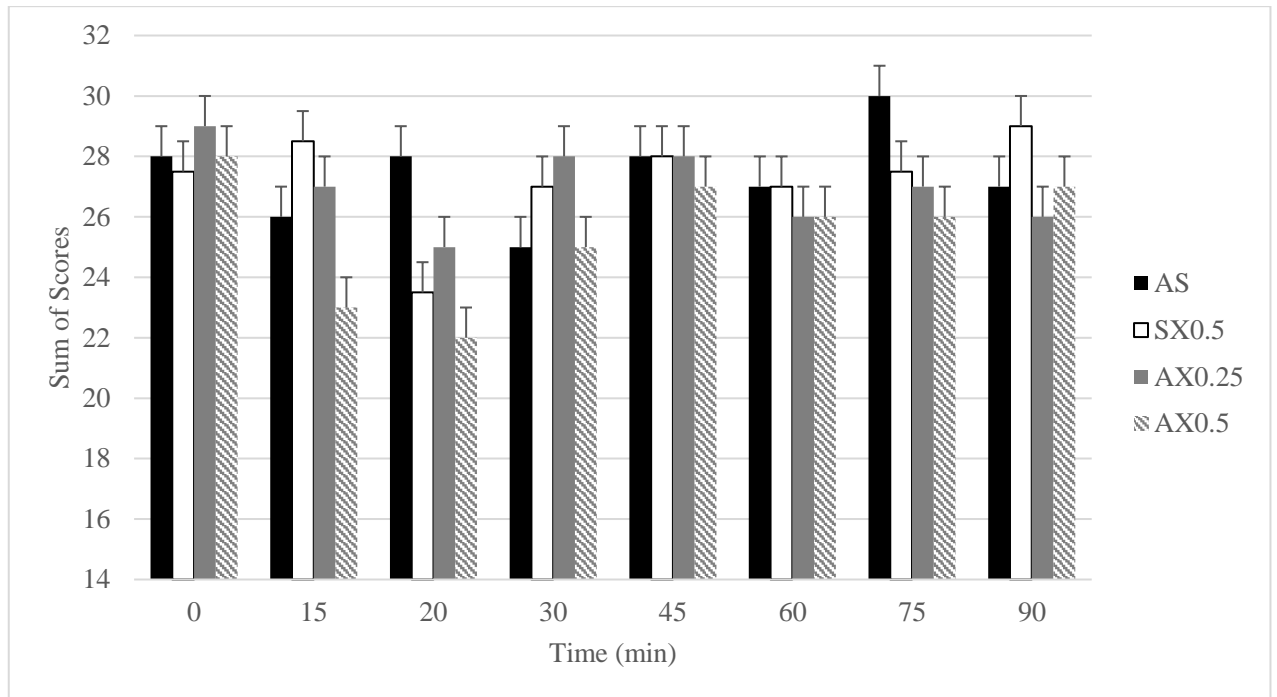


Figure 2 Sum of Scores (mean \pm range) by video analysis of three investigators in seven standing donkeys receiving randomly intravenous acepromazine 0.05 mg/kg bwt followed by saline (AS), saline followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (SX0.5), acepromazine followed by xylazine 0.25 mg/kg bwt (AX0.25) and acepromazine followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (AX0.5). The data of video analysis of the three investigators were summed and the maximum value for this parameter could reach 45. Asterisks (*) indicate significant differences with respect to baseline values ($p < 0.05$). Different small letters ($a > b$) at each time point for each variable indicate significant differences between treatments ($p < 0.05$).

Tables

VAS	Time	AS	SX0.5	AX0.25	AX0.5
	0	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)
	15	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 - 1.2)	0.0 (0.0 - 6.6)
	20	0.0 (0.0 – 0.0) ^b	8.3 (3.1 - 8.4) ^{a*}	7.3 (0.0 - 8.3) ^{ab*}	7.2 (3.2 - 8.8) ^{a*}
	30	0.0 (0.0 – 0.0) ^b	8.7 (7.7 – 9.0) ^{a*}	8.5 (0.0 - 9.1) ^{a*}	7.0 (4.6 - 9) ^{ab*}
	45	0.0 (0.0 – 0.0) ^b	0.5 (0.0 – 9.0) ^{ab}	0.6 (0.0 - 5.8) ^{ab}	2.8 (0.3 - 8.3) ^a
	60	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 - 1.8)
	75	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 - 0.1)
	90	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)

Table 1.- Visual analogue scale (VAS) [median (range)] by the main investigator *in situ* in seven standing donkeys receiving randomly intravenous acepromazine 0.05 mg/kg bwt followed by saline (AS), saline followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (SX0.5), acepromazine followed by xylazine 0.25 mg/kg bwt (AX0.25) and acepromazine followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (AX0.5). Asterisks (*) indicate significant differences with respect to baseline values ($p < 0.05$). Different small letters ($a > b$) at each time point for each variable indicate significant differences between treatments ($p < 0.05$).

Ataxia scores	Time	AS	SX0.5	AX0.25	AX0.5
	0	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
	15	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)
	20	0 (0 - 0) ^b	2 (0 - 2) ^{a*}	2 (0 - 2) ^{ab*}	2 (1 - 2) ^{a*}
	30	0 (0 - 0) ^b	2 (0 - 3) ^{a*}	2 (0 - 2) ^{ab*}	2 (1 - 2) ^{a*}
	45	0 (0 - 0) ^b	0 (0 - 2) ^{ab}	0 (0 - 1) ^b	1 (0 - 2) ^a
	60	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)
	75	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)
	90	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)

Table 2a.- Ataxia Scores [median (range)] by the main investigator *in situ* in seven standing donkeys receiving randomly intravenous acepromazine 0.05 mg/kg bwt followed by saline (AS), saline followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (SX0.5), acepromazine followed by xylazine 0.25 mg/kg bwt (AX0.25) and acepromazine followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (AX0.5). Asterisks (*) indicate significant differences with respect to baseline values ($p < 0.05$). Different small letters ($a > b$) at each time point for each variable indicate significant differences between treatments ($p < 0.05$).

Ataxia scores	Time	AS	SX0.5	AX0.25	AX0.5
	0	1 (0 - 4)	0 (0 - 4)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)
	15	2 (0 - 4)	0.5 (0 - 3)	1 (0 - 3)	2 (0 - 5)
	20	1 (0 - 2)	3 (1 - 4)	2 (1 - 5)	3 (1 - 5)
	30	0 (0 - 4)	2.5 (0 - 4)	2 (0 - 4)	3 (1 - 3)
	45	0 (0 - 3)	1.5 (0 - 2)	1 (0 - 5)	2 (1 - 4)
	60	1 (0 - 3)	1 (0 - 2)	1 (0 - 4)	1 (0 - 3)
	75	1 (0 - 3)	0.5 (0 - 3)	2 (0 - 3)	2 (1 - 3)
	90	0 (0 - 1)	0 (0 - 3)	2 (1 - 4)	1 (1 - 4)

Table 2b.- Ataxia Scores [median (range)] by video analysis of three investigators in seven standing donkeys receiving randomly intravenous acepromazine 0.05 mg/kg bwt followed by saline (AS), saline followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (SX0.5), acepromazine followed by xylazine 0.25 mg/kg bwt (AX0.25) and acepromazine followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (AX0.5). Asterisks (*) indicate significant differences with respect to baseline values ($p < 0.05$). Different small letters (a > b) at each time point for each variable indicate significant differences between treatments ($p < 0.05$).

HR	Time	AS	SX0.5	AX0.25	AX0.5
	0	52 ± 6	51 ± 7	50 ± 9	50 ± 9
	15	50 ± 5	51 ± 9	46 ± 6	46 ± 7
	20	54 ± 9 ^b	37 ± 5 ^{a*}	38 ± 8 ^{ab*}	34 ± 7 ^{a*}
	30	53 ± 10	40 ± 6 [*]	44 ± 8	38 ± 8 [*]
	45	55 ± 12	43 ± 7	44 ± 7	43 ± 9
	60	53 ± 11	47 ± 7	47 ± 8	45 ± 8
	75	52 ± 10	49 ± 7	48 ± 8	47 ± 7
	90	51 ± 9	50 ± 8	48 ± 7	46 ± 7
RR	0	53 ± 17	59 ± 18	47 ± 15	50 ± 16
	15	29 ± 8 ^{b*}	55 ± 13 ^a	26 ± 9 ^{b*}	28 ± 15 ^{b*}
	20	34 ± 9	23 ± 6 [*]	19 ± 4 [*]	18 ± 7 [*]
	30	32 ± 5 [*]	17 ± 6 [*]	16 ± 5 [*]	14 ± 4 [*]
	45	35 ± 10	22 ± 10 [*]	21 ± 10	19 ± 9 [*]
	60	32 ± 9 [*]	42 ± 20	23 ± 10 [*]	26 ± 14 [*]
	75	27 ± 8 [*]	41 ± 14	22 ± 11 [*]	28 ± 14 [*]
	90	33 ± 10 [*]	47 ± 19	24 ± 10 [*]	28 ± 16 [*]

Table 3.- Heart (HR) and respiratory rates (RR) (mean ± s.d.) by the assistant investigator *in situ* in seven standing donkeys receiving randomly intravenous acepromazine 0.05 mg/kg bwt followed by saline (AS), saline followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (SX0.5), acepromazine followed by xylazine 0.25 mg/kg bwt (AX0.25) and acepromazine followed by xylazine 0.5 mg/kg bwt (AX0.5). Asterisks (*) indicate significant differences with respect to baseline values ($p < 0.05$). Different small letters (a > b) at each time point for each variable indicate significant differences between treatments ($p < 0.05$).

Appendix

Appendix 1 Numerical rating scale (NRS) to assess ataxia and responses to five stimuli, three tactile, one auditory and one visual.

	Ataxia	Tactile (3)	Audiovisual (2)
NRS	Evaluated visually	(1) Touching an ear with a pen, (2) then pressing the left coronary band of thoracic and (3) pelvic limbs with the pen	(4) Auditory stimulus was hand clapping behind the donkey (5) Visual stimulus was shaking a towel in front of the donkey
0	No ataxia	No response, even with strong pressing	No response, no signs of noise recognition or visual arousal
1	Stable but 3 legs support	Mild response, lightly diminished response with normal to strong pressing	Mild response, minimal movement of ears and elevates head slightly
2	Unstable, swaying markedly, near the stock restraint	Intermediate response, animal elevates the limb after normal pressing	Intermediate response, subdued reactions and movements, turning slowly
3	Severe ataxia, supported in the restraint stock	Fast response, movement of the limb after smooth pressing	Fast response, animal turns or moves away vigorously

References

1. Lizarraga, I., Sumano, H. and Brumbaugh, G.W. (2004) Pharmacologic and pharmacokinetic differences between donkeys and horses. *Equine Vet. Educ.* **16**, 102–112.
2. Grosenbaugh, D.A., Reinemeyer, C.R. and Figueiredo, M.D. (2011) Pharmacology and therapeutics in donkeys. *Equine Vet. Educ.* **23**, 523–530.
3. Ringer, S.K., Portier, K.G., Fourel, I. and Bettschart-Wolfensberger, R. (2012) Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**, 1–11.
4. Yamashita, K., Tsubakishita, S., Futaok, S., Ueda, I., Hamaguchi, H., Seno, T., Katoh, S., Izumisawa, Y., Kotani, T. and Muir, W.W. (2000) Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *J. Vet. Med. Sci.* **62**, 1025–1032.
5. Valverde, A. (2010) Alpha-2 Agonists as Pain Therapy in Horses. *Vet. Clin. North Am. - Equine Pract.* **26**, 515–532.
6. Ringer, S.K., Portier, K., Torgerson, P.R., Castagno, R. and Bettschart-Wolfensberger, R. (2013) The effects of a loading dose followed by constant rate infusion of xylazine compared with romifidine on sedation, ataxia and response to stimuli in horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **40**, 157–165.
7. Lizarraga, I. and Castillo-Alcala, F. (2015) Sedative and mechanical hypoalgesic effects of butorphanol in xylazine-premedicated donkeys. *Equine Vet. J.* **47**, 308–312.
8. Wohlfender, F.D., Doherr, M.G., Driessen, B., Hartnack, S., Johnston, G.M. and Bettschart-Wolfensberger, R. (2015) International online survey to assess current practice in equine anaesthesia. *Equine Vet. J.* **47**, 65–71.
9. Lizarraga, I. and Beths, T. (2012) A comparative study of xylazine-induced mechanical hypoalgesia in donkeys and horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**, 533–538.

10. Lizarraga, I. and Janovyak, E. (2013) Comparison of the mechanical hypoalgesic effects of five alpha2-adrenoceptor agonists in donkeys. *Vet. Rec.* **173**, 294.
11. Lizarraga, I., Castillo-Alcala, F., Varner, K.M. and Robinson, L.S. (2015) Sedation and mechanical antinociception after intravenous administration of detomidine in donkeys: a dosage-effect study. *Vet. Rec.* **176**, 202.
12. Rosa AC. (2014) A farmacocinética e os efeitos sedativos e comportamentais dos cloridratos de xilazina e de detomidina, administrados por diferentes vias, em asininos nordestinos (*Equus asinus*). *PhD Thesis*, State University of São Paulo, Brazil.
13. Matthews, N. and Loon, J.P.A.M. van (2013) Anaesthesia and analgesia of the donkey and the mule. *Equine Vet. Educ.* **25**, 47–51.
14. Naddaf, H., Baniadam, A., Rasekh, A., Arasteh, A. and Sabiza, S. (2015) Cardiopulmonary effects during anaesthesia induced and maintained with propofol in acepromazine pre-medicated donkeys. *Vet. Anaesth. Analg.* **42**, 83–87.
15. Johnston, G.M., Taylor, P.M., Holmes, M.A. and Wood, J.L. (1995) Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equine Vet. J.* **27**, 193–200.
16. Johnston, G., Eastment, J., Wood, J. and Taylor, P. (2002) The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Vet. Anaesth. Analg.* **29**, 159–70.
17. Marntell, S., Nyman, G., Funkquist, P. and Hedenstierna, G. (2005) Effects of acepromazine on pulmonary gas exchange and circulation during sedation and dissociative anaesthesia in horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **32**, 83–93.
18. Marntell, S. and Nyman, G. (1996) Effects of additional premedication on romifidine and ketamine anaesthesia in horses. *Acta Vet. Scand.* **37**, 315–325.
19. Chambers, J.P., Livingston, A., Waterman, A.E. and Goodship, A.E. (1993) Analgesic effects of detomidine in thoroughbred horses with chronic tendon injury. *Res. Vet. Sci.* **54**, 52–56.

20. Chambers, J.P., Waterman, A.E. and Livingstonl, A. (1994) Further development of equipment to measure nociceptive thresholds in large animals. *J. vet. Anaesth.* **21**, 66–72.
21. Gozalo-Marcilla, M., Luna, S.P.L., Crosignani, N., Puoli Filho, J.P.N., Possebon, F.S., Pelligand, L. and Taylor, P.E. (2017) Sedative and antinociceptive effects of detomidine, methadone and different combinations in standing horses. *Vet. Anaesth. Analg.* submitted.
22. Bryant, C.E., England, G.C. and Clarke, K.W. (1991) Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. *Vet. Rec.* **129**, 421–423.
23. Buhl, R., Ersbøll, A.K., Larsen, N.H., Eriksen, L. and Koch, J. (2007) The effects of detomidine, romifidine or acepromazine on echocardiographic measurements and cardiac function in normal horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **34**, 1–8.
24. Santonastaso, A., Hardy, J., Cohen, N. and Fajt, V. (2014) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of xylazine administered by the intravenous or intra-osseous route in adult horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **37**, 565–570.
25. Ballard, S., Shults, T., Kownacki, A.A., Blake, J.W. and Tobin, T. (1982) The pharmacokinetics, pharmacological responses and behavioral effects of acepromazine in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **5**, 21–31.
26. Tobin, T. and Ballard, S. (1979) Pharmacology Review: The phenothiazine tranquilizers. *J. Equine Med. Surg.* **3**, 460–466.