



## Avaliação da influência da medicação pré-anestésica sobre os efeitos da anestesia geral intravenosa nos parâmetros endócrinos e metabólicos relacionados ao estresse em equinos\*

The influence of a combination of romifidine and tiletamine/zolazepam in endocrine and metabolic patterns related to stress in horses

Jarbas Francisco da Costa Castro Jr.<sup>1</sup>, Antônio de Pádua Ferreira da Silva Filho<sup>2</sup>, Valesca Peter Santos<sup>3</sup>, Elisabeth Caldas Soares<sup>3</sup> & João Roberto Braga Mello<sup>4,5</sup>

### RESUMO

O estresse é considerado ao mesmo tempo um mecanismo de defesa contra diferentes fatores agressores e a causa de importantes alterações orgânicas que podem ser deletérias. A ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) é utilizado como parâmetro para avaliação do grau de alteração imposto. Em equinos, a anestesia isoladamente pode desencadear a cascata de eventos ligados ao estresse, não necessitando a participação de intervenções cirúrgicas. No entanto, a anestesia geral intravenosa (AGI) têm sido considerada como não desencadeadora de estresse. No presente estudo foi avaliada uma combinação para indução anestésica, a tiletamina-zolazepam (TZ=1,1mg.kg<sup>-1</sup>), tendo como medicação pré-anestésica (MPA) a romifidina (R=80 mg.kg<sup>-1</sup>). A romifidina é um agonista adrenérgico  $\alpha$ -2, de marcada ação sedativa e miorelaxante. A tiletamina é uma ciclohexamina de ação semelhante à cetamina e é disponível comercialmente associada ao zolazepam, fármaco benzodiazepínico na proporção de 1:1. Foram utilizados neste trabalho 08 equinos de ambos os sexos, diferentes idades e raças, todos enquadrados na categoria ASA I (American Society of Anesthesiologists). Os fármacos foram administrados por via intravenosa, com um intervalo de 10 minutos. As coletas de sangue para as dosagens hormonais foram realizadas antes de qualquer fármaco (P), após a administração da MPA (M) e 15 minutos após a indução (I). Foram dosadas as concentrações sanguíneas de ACTH, cortisol, glicose e lactato, a gasometria arterial e tempo de imobilidade. Os resultados revelaram que a AGI com o protocolo proposto, não desencadeou a ativação do eixo HHA. Não houve diferença estatística nos valores dos demais parâmetros.

**Descritores:** estresse, anestesia, equinos.

### ABSTRACT

The stress is both a defense mechanism against several injury factors and the cause of organic changes that can develop morbid status. In animals, the definition of stress is still more controversial. The activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) is used as a parameter to evaluate the degree of change over the organism. In horses, the stress mechanism produced by an anesthetic procedure can isolatedly begin the cascade of events linked to stress. The total intravenous anesthesia (TIVA) however hasn't being considered by several researchers related to HPA axis activation. At this work, the association tiletamine-zolazepam (TZ=1.1 mg.Kg<sup>-1</sup>) was evaluated with pre-anesthetic medication romifidine (R=80 mg.Kg<sup>-1</sup>) used alone. The romifidine is an  $\alpha$ -2 adrenergic agonist which has a remarkable sedative and miorelaxant activity. The tiletamine chlorhydrate is a ciclohexamine compound with action similar to ketamine and available associated to zolazepam, a benzodiazepine drug, in a 1:1 ratio. At this work were used 8 horses, males and females, in different ages and breeds, all classified as ASA I (American Society of Anesthesiologists). All drugs were injected by intravenous route. Between romifidine and TZ administration there was an interval of 10 minutes. The blood collections for hormonal assays were done in three times: before any medication (P), after the pre-medication with romifidine (M) and 15 minutes after TZ (I). The plasmatic concentrations of corticotrofin and cortisol, arterial gasometry, seric glucose and lactate and immobilization time also were evaluated. The results revealed that the total general intravenously anesthesia with such protocols did not activate the HHA axis. There were no differences in other data.

**Key words:** stress, intravenous, horses.

Received: February 2003

Accepted: July 2003

\* Trabalho originado da Tese de Doutorado do primeiro autor. <sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV), Faculdade de Veterinária (FAVET) de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). <sup>2</sup> Departamento de Medicina Animal - FAVET/UFRGS. <sup>3</sup> Hospital Veterinário Dr. Joaquim Araújo, Porto Alegre. <sup>4</sup> Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS) - UFRGS. <sup>5</sup> Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) - UFRGS. CORRESPONDÊNCIA: J.F.C. Castro Jr. [e-mail: mvjarbas@terra.com.br ; Fax: + 51 3242 8436].

## INTRODUÇÃO

Vários estudos já foram desenvolvidos no sentido de dimensionar índices de estresse, avaliando a ativação do eixo hipotálamo-hipofisário, cujo estágio final desta ativação é a secreção de glicocorticóides a partir da córtex adrenal [4,9].

Estudos detectaram uma relação direta entre a ativação do eixo hipotalâmico pelo estresse e a elevação da glicemia, independente da atividade adrenal, e uma razão inversa entre a concentração plasmática de glicose e a atividade neuronal hipotalâmica [18].

Avaliações da anestesia em relação as concentrações plasmáticas de glicose, lactato, cortisol e ACTH demonstraram uma elevação em todos estes parâmetros. Os resultados sugeriram a conclusão que a anestesia isolada em eqüinos induz uma resposta substancial nos parâmetros de estresse. Por outro lado, a comparação da anestesia injetável com a volátil (halotano) em pôneis demonstrou que a primeira não produziu alterações nos valores de glicose, lactato e cortisol. [19,20].

A romifidina (do grupo dos agonistas adrenérgicos  $\alpha$ -2) é considerada adequada para utilização como pré-anestésico em eqüinos. É freqüente o uso destes fármacos associados à acepromazina. [7,8,21].

Os anestésicos dissociativos como a tiletamina tem sido usados para indução de anestesia volátil em eqüinos [12].

Os benzodiazepínicos são combinados com outros hipnóticos sedativos, analgésicos opióides ou não opióides para promover uma sedação adicional e relaxamento muscular. [3].

Utilizando-se xilazina ou detomidina como pré-anestésicos para a combinação tiletamina-zolazepam (1:1), é atribuído ao benzodiazepínico a função de diminuir a rigidez muscular e a atividade convulsivante característica dos agentes dissociativos como as ciclohexaminas [2,10-12].

Este estudo teve como objetivo avaliar as alterações endócrinas e metabólicas promovidas pela combinação romifidina e tiletamina/zolazepam quando utilizados como agentes de anestesia geral intravenosa em eqüinos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Animais experimentais

Os animais utilizados foram internados no Hospital Veterinário Dr. Joaquim Araújo do Jockey Club do Rio Grande do Sul, onde desenvolveram-se as atividades relativas a este trabalho.

Cada animal, foi submetido exclusivamente a um processo de indução anestésica intravenosa, sendo que somente foram avaliados aqueles pacientes enquadrados na categoria I da American Society of Anesthesiologists [15].

No total, foram utilizados 08 animais de diferentes raças, com idades variando entre dois e seis anos, de ambos os sexos.

Previamente a todas as intervenções foi mantido um jejum sólido de 12 horas, sem restrição hídrica.

### Protocolo anestésico

Foi administrado o cloridrato de romifidina na dose de  $80 \text{ mg.kg}^{-1}$ , seguido por um intervalo de 10 minutos, quando foi então injetada a combinação tiletamina/zolazepam (1:1)  $1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ . Todos os fármacos protocolados no processo anestésico foram administrados por via intravenosa (IV).

### Tempos de colheita e parâmetros mensurados

Foram considerados os tempos antes da administração de qualquer medicamento (P), após a medicação pré-anestésica (M) e seguido a indução anestésica (I). Todas as intervenções anestésicas foram programadas para as 14 horas visando evitar diferentes influências do ritmo circadiano.

### Hematologia

Foram colhidas amostras de sangue venoso (veia jugular) em tubos de ensaio contendo EDTA sódico, nos tempos P e I. Os valores avaliados foram o hematócrito (Ht), a contagem de eritrócitos (Er), a concentração de hemoglobina (Hb) e a contagem leucocitária (Leuc.). Estas contagens assim como as dosagens de lactato e glicose foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Jockey Club do Rio Grande do Sul.

### Dosagem de ACTH e cortisol

Uma segunda amostra de sangue venoso colhida nos tempos P, M e I, em tubos de ensaio contendo heparina, foi imediatamente centrifugada a 5.000 rotações por minuto durante 5 minutos. O plasma obtido foi separado em alíquotas de 100 ml, envasado em tubos Eppendorf® e congelado para posterior processamento visando-se a obtenção das concentrações plasmáticas de ACTH e de cortisol. O plasma obtido foi armazenado congelado a -20° C.

A dosagem do cortisol foi realizada pela técnica de Radio Imuno Ensaio (RIE) e o ACTH foi dosado pela técnica de quimioluminescência.

As amostras foram processadas no Laboratório de Radio-Imuno-Ensaio do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

### Dosagem de glicose e lactato

A partir da coleta de sangue venoso nos tempos P, M e I, em tubos de ensaio contendo iodoacetato, foi extraído soro para a dosagem de glicose e lactato por meio de espectrofotometria. O processamento das amostras foi imediato após a colheita em um colorímetro Digimed.

### Gasometria

As amostras para estas dosagens foram colhidas antes da medicação pré-anestésica (P) e após a indução anestésica (I). O sangue arterial, foi obtido da carótida e armazenada em seringas heparinizadas, vedadas e acondicionadas em cubas contendo gelo e água. As amostras foram processadas em um analisador de pH e gases sanguíneos marca Corning, modelo 168, no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

### Eletrocardiograma

Foram obtidos traçados eletrocardiográficos (ECG) previamente à administração da pré-anestesia e posteriormente à indução anestésica. Foi utilizado aparelho portátil Berger modelo CD-188, na derivação II [26], velocidade de 50 mm/segundo. Através do ECG, foram avaliadas a frequência cardíaca, a ocorrência de arritmias e bloqueios, as amplitudes de onda P, onda R e onda T (além da polaridade), as durações de onda P, complexo QRS e dos intervalos QT, PR e RR e alterações do segmento ST.

### Análise estatística

As variáveis obtidas e relacionadas como correspondentes aos valores dentro do grupo foram testadas pelo teste *t* de Student.

Foram consideradas significativas as diferenças cuja probabilidade de erro a fosse menor do que 5% ( $P < 0,05$ ).

### RESULTADOS

Os valores médios das concentrações plasmáticas de ACTH ( $\text{pmol.l}^{-1}$ ), cortisol ( $\text{nmol.l}^{-1}$ ) obtidos a partir do protocolo romifidina-tiletamina/zolazepam assim como as concentrações séricas de glicose ( $\text{mmol.l}^{-1}$ ) e lactato ( $\text{mmol.l}^{-1}$ ) estão relacionados na Tabela 1, com as diferentes etapas consideradas. Em relação ao ACTH, foram observadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) entre os tempos P (antes de qualquer fármaco), M (após a medicação pré-anestésica) e I (após a indução anestésica).

Não foram observadas diferenças significativas ( $p > 0,05$ ) para as concentrações plasmáticas de cortisol.

Foi observada uma elevação significativa nos valores de glicose no tempo I em relação aos tempos P e M.

Os valores séricos de lactato, não demonstraram diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre os tempos constituintes das diferentes etapas.

Os valores de hemoglobina ( $\text{g.dl}^{-1}$ ), número de leucócitos ( $\text{mm}^3$ ) hematócrito (%), e número de eritrócitos ( $10^6.\text{mm}^3$ ) obtidos nos períodos anterior a administração de qualquer fármaco (tempo P) e 15 minutos após a injeção do agente indutor da anestesia, encontram-se relacionados na Tabela 4.

Não foi observada diferença significativa entre os períodos pré e pós-medicação (P e I) nos parâmetros hemoglobina, hematócrito, eritrócitos e leucócitos.

Na Tabela 3 estão expostos os valores de frequência cardíaca em batimentos por minuto (b.p.m.) e de frequência respiratória em movimentos respiratórios por minuto (m.r.p.m.) de equinos submetidos à indução de anestesia geral com romifidina ( $80 \text{ mg.kg}^{-1}$  IV) e tiletamina/zolazepam ( $1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  IV). Os valores foram obtidos antes da administração de qualquer fármaco e passados 15 minutos da indução anestésica.

A frequência cardíaca não oscilou significativamente entre o tempo inicial (P) e o intervalo decorrido até 15 minutos após a indução anestésica (I). A frequência respiratória declinou significativamente após a indução anestésica.

Na Tabela 4, estão relacionados os valores de pH, PaO<sub>2</sub> (mmHg), e PaCO<sub>2</sub> (mmHg) obtidos a partir de coletas realizadas imediatamente antes da administração de qualquer fármaco (tempo P) e 15 minutos após a indução anestésica (tempo I).

Houve uma variação significativa nos valores de pressão arterial parcial de O<sub>2</sub> entre os tempos inicial e final.

O comportamento da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), produziu uma elevação em relação aos valores iniciais, em sentido inverso ao detec-

tado em relação ao PaO<sub>2</sub>, o qual apresentou uma concentração reduzida após a indução anestésica.

Os valores de pH sanguíneo arterial não variaram significativamente em nenhum dos tempos avaliados.

O traçado eletrocardiográfico do grupo RTZ revelou a ocorrência de três bloqueios átrio-ventriculares de II grau (BAV II), e duas inversões de polaridade de onda T. No equino número 1 deste grupo foi verificado um BAV II já na colheita basal. Em um dos traçados foi verificada uma pausa sinusal.

## DISCUSSÃO

A combinação utilizada foi considerada satisfatória quando avaliados sedação, pré-anestesia, promoção de uma indução anestésica segura e de fá-

**Tabela 1.** Concentração plasmática de ACTH (pmol.l<sup>-1</sup>) e cortisol (nmol.l<sup>-1</sup>) e sérica de glicose (mmol.l<sup>-1</sup>) e lactato (mmol.l<sup>-1</sup>) em equinos submetidos a indução de anestesia geral com romifidina (80 mg.kg<sup>-1</sup> IV) e tiletamina/zolazepam (-1,1 mg.kg<sup>-1</sup> IV).

TEMPO	Parâmetro			
	ACTH	cortisol	glicose	lactato
P	5,29 ± 1,42	118,76 ± 40,26	5,276 ± 0,551	1,726 ± 0,599
M	5,93 ± 3,38	103,18 ± 25,58	5,145 ± 0,487	1,726 ± 0,575
I	38,07 <sup>a</sup> ± 6,08	114,81 ± 34,32	6,595 <sup>a</sup> ± 1,291	1,811 ± 1,079

Letras sobrescritas indicam diferença significativa entre tempos, p<0,05.

**Tabela 2.** Concentração plasmática de hemoglobina, hematócrito, quantidade de eritrócitos e quantidade de leucócitos de equinos submetidos a indução de anestesia geral com romifidina e tiletamina/zolazepam. Os valores são representados pela média ± desvio padrão, com n= 8 animais por grupo.

TEMPO	Parâmetro			
	Hemoglobina (g.dl <sup>-1</sup> )	Hematócrito (%)	Eritrócitos (106.mm <sup>3-1</sup> )	Leucócitos (.mm <sup>3-1</sup> )
P	11,462 ± 1,359	35,50 ± 3,54	8,01 ± 0,80	7.550 ± 2.760
I	11,812 ± 1,481	37,75 ± 4,52	8,52 ± 1,02	7.925 ± 2.089

**Tabela 3.** Frequência cardíaca e respiratória em equinos submetidos a indução de anestesia geral com romifidina (80 mg.kg<sup>-1</sup> IV) e tiletamina/zolazepam (1,1 mg.kg<sup>-1</sup> IV).

TEMPO	Frequência cardíaca (b.p.m.)	Frequência espiratória (m.r.p.m.)
P	36,12 ± 17,24	25,12 ± 7,56
I	31,50 ± 6,86	15,25 <sup>a</sup> ± 6,47

Letras sobrescritas indicam diferença significativa entre tempos, p<0,05.

**Tabela 4.** Pressão parcial arterial de oxigênio, pressão parcial arterial de dióxido de carbono (mmHg) e pH do sangue arterial de equinos submetidos à indução de anestesia geral com romifidina (80 mg.kg<sup>-1</sup> IV) e tiletamina/zolazepam (1,1 mg.kg<sup>-1</sup> IV).

TEMPO	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	pH
P	93,87 ± 17,26	41,62 ± 4,03	7,409 ± 0,11
I	69,12 <sup>a</sup> ± 21,82	48,12 <sup>a</sup> ± 2,85	7,392 ± 0,11

Letras sobrescritas indicam diferenças significativas, p<0,05.

cil obtenção e uma recuperação desprovida de incidentes.

A dose de romifidina utilizada é citada como promotora de menor grau de queda de cabeça e ataxia quando comparado com outros fármacos do mesmo grupo em doses equipotentes [21]. A dose de tiletamina-zolazepam (1,1 mg.kg<sup>-1</sup>) [16] mostrou-se adequada em todos os casos avaliados.

Os valores basais de ACTH oscilaram dentro de limites detectados como normais por vários autores. O horário das intervenções (em torno das 14:00 horas) pode também ter contribuído para esta proximidade de valores uma vez que estudos detectaram o horário entre, entre 9:00 e 15:00 horas como o de maior estabilidade nas concentrações séricas de ACTH [1,6,13,14,19]. Entre o tempo basal e a colheita posterior a MPA não houve diferenças significativas. Outros autores também não registraram variações nas concentrações plasmáticas de ACTH após a administração de agonistas adrenérgicos  $\alpha$ -2 [1,22,24]. No presente estudo foi utilizada apenas anestesia intravenosa e por este fato seria esperado uma manutenção nos valores de ACTH. No entanto, foi observada uma elevação significativa na concentração de ACTH após a administração da combinação para indução anestésica. Possivelmente fatores paralelos como hipotensão decorrente da MPA associada a uma menor oxigenação pelo decúbito podem ter levado a ocorrência de estímulo hipotalâmico [13,14,23,24].

Houve uma pequena queda na concentração de cortisol após a pré-anestesia, variação também observada por outros autores que utilizaram como pré-anestésicos  $\alpha$ -2 [23]. Ao ser avaliado o tempo posterior à indução anestésica, verifica-se que não ocorreu uma variação significativa.

Os valores basais de glicose foram compatíveis com os obtidos em outros estudos [19,20,23]. A

elevação da glicemia após a administração de  $\alpha$ -2 é um mecanismo bastante estudado e documentado [7,25]. Este efeito é observado em equinos anestesiados e conscientes, sendo dose-dependente.

Os valores de lactato sérico obtidos nas colheitas prévias à administração de qualquer fármaco e nas tomadas subseqüentes são citados como dentro de limites normais.[17].

O protocolo composto por romifidina e tiletamina-zolazepam não manifestou reduções significativas na frequência cardíaca (FC). Este resultado coincide com resultados anteriores [5] baseados na avaliação da combinação detomidina e tiletamina-zolazepam.

A variação na frequência respiratória (FR) redundou em uma redução significativa a partir da indução anestésica. As variações verificadas são compatíveis com outros estudos relacionados aos fármacos utilizados neste trabalho que são avaliados tanto isolados como em associações. Esta variação coincidiu com as alterações gasométricas detectadas como redução na PaO<sub>2</sub> e elevação na PaCO<sub>2</sub>, caracterizando-se uma depressão ventilatória. Esta constatação senão imperativa era no mínimo esperada, não só pelo potencial efeito depressor dos fármacos participantes do experimento mas principalmente pelo estabelecimento do decúbito com conseqüente alteração na relação perfusão/oxigenação [8,16].

## CONCLUSÕES

A avaliação clínica da associação entre romifidina e tiletamina-zolazepam como pré-anestesia e agentes de indução revelou ser este protocolo seguro e compatível com outras técnicas utilizadas para obtenção de anestesia geral em equinos. A combinação não é promotora de estresse na espécie equina já que não foram observadas alterações endócrinas ou metabólicas relacionadas com a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário.

## REFERÊNCIAS

- 1 **Alexander S.L. & Irvine C.H.G. 2000.** The effect of the alpha-2 adrenergic agonist, clonidine, on secretions patterns and rates of adrenocorticotrophic hormone and its secretagogues in the horse. *Journal of Neuroendocrinology*. 12: 874-880.
- 2 **Benson E. J. & Thurmon J. C. 1990.** Intravenous Anesthesia. *The Veterinary Clinics of North America-Equine Practice*. 5: 513-528.
- 3 **Brock N. & Hildebrand S.V.A 1990.** Comparison of xylazine-diazepam-ketamine and xylazine-guaifenesin-quetamine in Equine Anesthesia. *Veterinary Surgery*. 19: 468-474.
- 4 **Broom D.M. & Johnson K.G. 1993.** *Stress and animal welfare*. London: Chapman & Hall, 321 p.

- 5 **Castro Jr. J.F.C. 1996.** Avaliação da resposta hematológica, respiratória e cardiocirculatória de equinos submetidos a três diferentes protocolos de indução anestésica. 96f. Porto Alegre, RS Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 6 **Couëtil L., Paradis M.R. & Knoll J. 1996.** Plasma adrenocorticotropin concentrations in healthy horses and in horses with clinical signs of hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 10: 1-6.
- 7 **England G.C.W. & Clarke K.W. 1996.** Alpha-2 adrenoceptor agonists in the horse a review. *British Veterinary Journal*. 152: 641-657.
- 8 **Fantoni D.T., Cortopassi S.R.G., Silva L.C.L., Holzchum M.P., Ferreira M.A., Alvarenga J., Junqueira J.R. & Mirandola R.M. 1994.** Avaliação do uso de romifidina associada ao tiamilal para anestesia geral de curta duração em equinos. *Ars Veterinária*. 10: 209.
- 9 **Harbuz M.S. & Lightman S.L. 1992.** Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic and immunological activation. *Journal of Endocrinology*. 134: 327-339.
- 10 **Hubbell J.A.E., Bednarski R.M. & Muir W.W. 1989.** Xylazine and tiletamine-zolazepam anesthesia in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 50: 737-742.
- 11 **Lin H.C., Branson K.R., Thurmon J.C., Benson G.J., Tranquilli W.A. & Olson W.A. 1991.** Ketamine, telazol, xylazine, and detomidine: a comparative study of anesthetic drug combinations in ponies. *Veterinary Surgery*. 20: 80.
- 12 **Lin H.C., Thurmon J.C., Benson G.J. & Tranquilli W.A. 1993.** Telazol - a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 16: 383-418.
- 13 **Luna S.P.L. & Taylor P.M. 1995.** Pituitary-adrenal activity and opioid release in ponies during thiopentone/halothane anaesthesia. *Research in Veterinary Science*. 58: 35-41.
- 14 **Luna S.P.L. & Taylor P.M. 1996.** Endocrine response to lactate infusion during pentobarbitone anaesthesia. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 23: 60-63.
- 15 **Muir W.W. & Hubbell J.A.E. 1991.** *Equine Anesthesia Monitoring and Emergency Therapy*. St. Louis: Mosby, 515p.
- 16 **Muir W.W., Gadawski J.E. & Grosenbaugh D.A. 1999.** Cardiorespiratory effects of a tiletamine/zolazepam-ketamine-detomidine combination in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 60: 770-774.
- 17 **Parry B. 2003.** Normal Clinical Pathology Data. In: *Current Therapy in Equine Medicine 5*. St. Louis.: Saunders, pp. 870-886.
- 18 **Smythe G.A., Grunstein H.S., Bradshaw J.E., Nicholson M.V. & Compton P.J. 1984.** Relationships between brain noradrenergic activity and blood glucose. *Nature*. 308: 65-67.
- 19 **Taylor P.M. 1989.** Equine stress responses to anesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 63: 702-709.
- 20 **Taylor P.M. 1990.** The stress response to anaesthesia in ponies: barbiturate anaesthesia. *Equine Veterinary Journal*. 22: 307-312.
- 21 **Taylor P.M., Bennett R.C., Brearley J.C., Luna S.P.L. & Johnson C.B. 2001.** Comparison of detomidine and romifidine as premedication before ketamine and halothane anesthesia in horses undergoing elective surgery. *American Journal of Veterinary Research*. 62: 359-363.
- 22 **Taylor P.M., Luna S.P.L., Brearley J.C. & Sear J.W. 1992.** Use of a total i.v. anaesthetic technique using guaiphenesin, ketamine and detomidine in horses: endocrine changes and detomidine concentrations. *British Journal of Anaesthesia*. 68: 444.
- 23 **Taylor P.M., Luna S.P.L., Brearley J.C., Young, S.S. & Johnson C.B. 1992.** Physiological effects of total intravenous surgical anaesthesia using detomidine-guaiphenesin-ketamine in horses. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 19: 24-31.
- 24 **Taylor P.M. & Watkins S.B. 1992.** Stress responses during total intravenous anesthesia in ponies with detomidine-guaiphenesin-ketamine. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 19: 13-16.
- 25 **Thurmon J.C., Steffey E.P., Zinkl J.G., Woliner M. & Howland D. 1984.** Xylazine causes transient dose-related hyperglycemia and increased urine volumes in mares. *American Journal of Veterinary Research*. 45: 224-227.
- 26 **Wintzer H.J. 1985.** *Enfermidades del equino*. Buenos Aires: Editorial Hemisferio Sur, 439 p.

