

UTILIZAÇÃO DE ALFA-2 AGONISTAS NA CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA DE FELÍDEOS SELVAGENS REVISÃO DE LITERATURA

André Luis Selmi
Guilherme Maia Mendes
Juliana Figueiredo Peboni
Fabiano Borba Guimarães

SELMI¹, A.L.; MENDES², G.M.; PEBONI², J.F.; GUIMARÃES², F.B. Utilização de alfa-2 agonistas na contenção farmacológica de felídeos selvagens – Revisão de literatura. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 4(2): p. 195-202, 2001.

RESUMO: Este artigo traz uma visão geral sobre os mecanismos de ação dos alfa-2 agonistas e suas associações com outras drogas sedativas ou anestésicas, na contenção farmacológica de diferentes espécies de felídeos selvagens.

PALAVRAS-CHAVE: contenção farmacológica, alfa-2 agonistas, felídeos selvagens

USE OF ALPHA-2 AGONISTS FOR THE CHEMICAL RESTRAINT OF WILD FELIDS - LITERATURE REVIEW

SELMI, A.L.; MENDES, G.M.; PEBONI, J.F.; GUIMARÃES, F.B. Use of alpha-2 agonists for the chemical restraint of wild felids – Literature review. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 4(2): p. 195-202, 2001.

ABSTRACT: This article reviews the mechanism of alpha-2 agonists drugs and its associations with sedatives or anesthetics used for the chemical restraint of different species of wild felids.

KEY WORDS: chemical restraint, alpha-2 agonists, wild felids

UTILIZACIÓN DE ALFA-2 AGONISTAS EN LA CONTENCIÓN FARMACOLOGICA DE FELIDEOS SALVAJES REVISIÓN DE LITERATURA

SELMI, A.L.; MENDES, G.M.; PEBONI, J.F.; GUIMARÃES, F.B. Utilización de alfa-2 agonistas en la contención farmacologica de felideos salvajes – Revisión de literatura. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 4(2): p. 195-202, 2001.

RESUMEN: Esta revisión trae una visión general sobre los mecanismos de acción de las drogas α -2 agonistas y su utilización con drogas sedativas o anestésicas en la contención farmacologica de felideos salvajes.

PALABRAS-CLAVE: contención farmacologica, alfa-2 agonistas, felideos salvajes

¹ Médico Veterinário. Mestre em Cirurgia Veterinária, Professor de Anestesiologia Veterinária e Técnica Cirúrgica Veterinária da Universidade de Brasília - UnB. Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária. Caixa Postal 04508, ICC Sul, Asa Norte, CEP 70910-970, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

² Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina Veterinária. UnB.

Introdução

A história da contenção química de animais não-domésticos sempre esteve intimamente relacionada ao desenvolvimento de novos agentes anestésicos. Desde o surgimento da xilazina, o primeiro agonista alfa-2 sintetizado em 1962, até os dias de hoje, com o aparecimento de derivados e antagonistas mais potentes e seguros, a contenção, e conseqüentemente a medicina de selvagens ganhou impulso para a sua evolução. A associação de alfa-2 agonistas a outros agentes anestésicos é de extrema valia para a contenção de felídeos selvagens.

Esta revisão pretende abordar os mecanismos de ação dos alfa-2 agonistas e suas características farmacológicas, destacando o uso destes agentes na contenção de felídeos selvagens.

Ações farmacológicas

Os alfa-2 agonistas produzem depressão do sistema nervoso central, resultando em sedação dose-dependente, analgesia e miolorrelaxamento (KRONBERG *et al.*, 1967; SAGNER *et al.*, 1968). Os efeitos no SNC são mediados pela ativação dos receptores alfa-2 adrenérgicos nas vias que respondem pelo estado de alerta, acarretando a inibição destes e conseqüentemente ao estado de sedação (DREW *et al.*, 1979). Acredita-se que a ação *antinociceptiva* seja de origem central, mediada pelos receptores alfa adrenérgicos, com ativação primária de receptores alfa-2 em níveis superiores e ação secundária de receptores alfa-1 mediando a transmissão medular (PAALZOW & PAALZOW, 1982).

Com relação ao sistema cardiovascular, nota-se aumento inicial da pressão sangüínea devido à ativação dos adrenoceptores periféricos localizados nas vênulas. Após este período transitório de hipertensão, a administração de alfa-2 agonistas se caracteriza por longo período de hipotensão e queda da resistência vascular por ativação dos receptores que inibem os neurônios dos centros vasomotores (SAVOLA *et al.*, 1986; VAINIO & PALMU, 1989). Ocorre ainda despolarização dos neurônios excitatórios do nervo vago acarretando aumento do tônus vagal e conseqüente bradicardia, podendo ocorrer o aparecimento de bloqueios atrio-ventriculares de vários graus (KLIDE *et al.*, 1975; HSU *et al.*, 1985). O aumento do tônus vagal promove diminuição do débito cardíaco e da frequência respiratória, com elevação da pCO₂ e

diminuição da pO₂ (ANTONACCIO *et al.*, 1973). O estímulo dos receptores alfa-2 de células beta pancreáticas pode inibir a liberação de insulina, resultando em hiperglicemia e hipoinsulinemia (THURMON *et al.*, 1982). Episódios de vômito são freqüentes em gatos domésticos devido ao efeito estimulatório direto, principalmente da xilazina, no centro emético localizado na medula oblonga (COLBY *et al.*, 1981).

Mecanismo de ação

Os receptores alfa-adrenérgicos estão amplamente distribuídos em todo sistema nervoso periférico e central, e apesar de classificados segundo sua localização na junção neuronal (BERTHELSEN & PETTINGER, 1977), a atual divisão dos receptores em alfa-1 e alfa-2 baseia-se apenas na afinidade de agonistas e antagonistas por determinado tipo de receptor (McGRANT & REID, 1985). Grande parte dos efeitos dos fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos são decorrentes da ligação destes a receptores alfa-2 pré-sinápticos, resultando em *feedback* negativo da liberação de neurotransmissores na junção neuronal (LAMMINTAUSTA, 1989). Entretanto, evidências sugerem que os efeitos hipnosedativos, analgésicos e hipotensores dos agentes alfa-2 adrenérgicos envolvam adrenoceptores centrais localizados na junção pós-sináptica (Van ZWIETEN & TIMMERMANS, 1984; YAKSH, 1985; DOZE *et al.*, 1989).

Os alfa-2 agonistas são simpatomiméticos de ação direta devido a capacidade de mimetizar as ações de catecolaminas endógenas. Apesar de atuarem primariamente nos adrenoceptores alfa-2, possuem ação intrínseca variável em adrenoceptores alfa-1 (LAMMINTAUSTA, 1989). Esta característica é de fundamental importância para o entendimento das diferenças relacionadas principalmente a potência, eficácia e efeitos anestésicos existentes dentre os diversos agonistas e antagonistas alfa-2 (JALANKA, 1989b; ENGLAND *et al.*, 1996a). Além da xilazina, clonidina, detomidina, medetomidina, dexmedetomidina e romifidina são incluídas neste grupo. Excetuando a clonidina, pouco utilizada em medicina veterinária e a detomidina, amplamente utilizada como sedativo em equinos mas de pouca valia em cães e gatos, os demais agonistas alfa-2 adrenérgicos tem sido avaliados em diversos estudos em felídeos selvagens (Quadro 1).

Quadro 1 - Utilização de diversas associações empregando agentes agonistas alfa-2 em felídeos selvagens, doses, vias de administração e comentários

Agentes	Espécies	Comentários	Referências
Xilazina/ Cetamina 1 a 2 mg/kg/ 10 mg/kg IM 0,3 a 1 mg/kg 3,5 a 5 mg/kg IM	Várias	Indução: 4 a 10 min. Duração: 40 a 60 min. Retorno: 1 a 2 h Boa analgesia e miorrelaxamento Indução prolongada (25 min) Retorno em torno de 1 hora	OFRI <i>et al.</i> , 1998 NOGUEIRA & SILVA, 1997 JALANKA, 1989 LOGAN <i>et al.</i> , 1986 MILL & KUNTZE, 1989 SEAL <i>et al.</i> , 1987
Medetomidina/ Cetamina 40 a 100 µg/kg/ 2,5 a 5,0 mg/kg IM	Várias	Rápida indução: 5 min Duração: 30 a 60 min Retorno tranquilo (1,5 a 2,0 h) Excelente analgesia e miorrelaxamento	TOMIZAWA <i>et al.</i> , 1997 KLEIN & STOVER, 1993 JALANKA, 1993 JALANKA & STOVER, 1990 JALANKA, 1989
Medetomidina/ Tiletamina/ Zolazepam 30 µg/kg/ 1,5 mg/kg IM	<i>Acinonyx jubatus</i>	Indução: 4 a 6 min Excelente analgesia e miorrelaxamento	DEEM <i>et al.</i> , 1998
Romifidina/ Tiletamina/ zolazepam 134 µg/kg/ 10 mg/kg IM 36 µg/kg/ 2,76 mg/kg IM 40 a 50 µg/kg/ 3 mg/kg IM	<i>Panthera onca</i> <i>Panthera tigris</i> <i>Leopardus pardalis</i>	Pré-medicação: atropina (0,05 mg/kg IM) Anestesia cirúrgica. Sedação: 10 a 15 min Presença de salivação Necessidade de doses complementares Pré-medicação: atropina (0,017 mg/kg SC) Decúbito: 3 minutos. Retorno: 70 min Imobilização: 160 min Pré-medicação: atropina (0,035 mg/kg IM) Imobilização: 109 min, retorno em 48 minutos	PACHALY <i>et al.</i> , 2000 SELMI (2000, Comunicação pessoal)
Romifidina/ Butorfanol/ Diazepam/ Cetamina 75 µg/kg/ 0,35 mg/kg/ 0,45 mg/kg/ 11 mg/kg IM	<i>Puma concolor</i>	Animais atropinizados (0,03 mg/kg IM) Tempo cirúrgico hábil: 254 minutos Retorno anestésico: 86 minutos	SELMI (2000, Comunicação pessoal)

Legendas: IM – intramuscular, SC – subcutâneo.

CLORIDRATO DE XILAZINA

O cloridrato de xilazina é o agente alfa-2 adrenérgico mais amplamente utilizado, principalmente em associação com o cloridrato de cetamina, garantindo adequada imobilização em várias espécies de felídeos selvagens. A utilização de 2 a 10 mg/kg de cetamina e 1 a 2 mg/kg de xilazina, por via intramuscular, em várias espécies ocasiona indução anestésica rápida e tranqüila, normalmente sem grandes alterações dos parâmetros fisiológicos (LOGAN *et al.*, 1986; SEAL *et al.*, 1987; MILL & KUNTZE, 1989; NOGUEIRA & SILVA, 1997; OFRI *et al.*, 1998). Relatos de depressão cardio-respiratória, com acentuada diminuição da frequência cardíaca, pressão arterial, bradipnéia e arritmias cardíacas são mais comuns após a administração intravenosa. Estes efeitos podem ser prevenidos com aplicação prévia de sulfato de atropina (0,02 a 0,04 mg/kg) por via subcutânea ou intramuscular, ou posterior administração intravenosa (MILL & KUNTZE, 1989; VAINIO & PALMU, 1989; OFRI *et al.*, 1998). Após a indução, a associação cetamina-xilazina permite fácil acesso à orofaringe, produzindo analgesia e miorelaxamento adequados, além de imobilização estável para pequenos procedimentos (MILL & KUNTZE, 1989). Devido à perda temporária dos reflexos protetores, é importante a proteção e umidificação das córneas durante a contenção dos animais, utilizando pomadas ou colírios apropriados (LOGAN *et al.*, 1986). A duração da anestesia é variável, sendo o retorno anestésico em torno de 1 a 3 horas após dose única (LOGAN *et al.*, 1986; JALANKA 1989b). O uso associado de xilazina e cetamina é bastante seguro. Relatos de administração de 20 mg/kg de cetamina e 3,3 mg/kg de xilazina em filhotes de suçuaranas (*Puma concolor*), resultaram em duração e retorno anestésico prolongado, mas sem relato de óbito (LOGAN *et al.*, 1986). Segundo SEAL *et al.* (1987), o aumento da dose de xilazina de 0,3 para 1 mg/kg reduziu em 30% a dose de cetamina (de 5 para 3,5 mg/kg) necessária para a imobilização de tigres (*Panthera tigris*). Como todo agonista alfa-2 adrenérgico, a xilazina estimula o centro emético, sendo necessária a manutenção de jejum (mínimo de 12 horas) em felídeos selvagens, devido à grande incidência de vômitos. Evitam-se assim, complicações durante a contenção e retorno dos animais (SEAL *et al.*, 1987).

CLORIDRATO DE MEDETOMIDINA

Derivado metílico da detomidina pela adição do grupo metil, o cloridrato de medetomidina foi desenvolvido inicialmente para uso em cães e gatos, prontamente mostrando sua importância na utilização em animais não-domésticos. É atualmente o agonista alfa-2 de maior seletividade pelos receptores alfa-2 adrenérgicos (SAVOLA *et al.*, 1986). Desde o fim da década de 80, tem sido constante seu uso em felídeos selvagens (JALANKA, 1989a; JALANKA, 1990; KLEIN *et al.*, 1993; TOMIZAWA *et al.*, 1997; DEEM *et al.*, 1998). As características da medetomidina incluem sedação, analgesia e diminuição de ansiedade (VAHÄ-VAHE, 1989). Utilizado como pré-anestésico em cães, mostrou acentuado efeito de redução de dose em associação com propofol e halotano (HAMMOND & ENGLAND, 1994; YOUNG *et al.*, 1990). Bradicardia, bloqueios átrio-ventriculares de segundo grau, hipotensão e hipotermia são efeitos dose-dependentes assim como intensidade e duração de imobilização, com efeitos acentuados na utilização de altas dosagens (JALANKA, 1993). A associação ao cloridrato de cetamina em grandes felídeos (40 a 100 µg/kg e 2 a 3,5 mg/kg respectivamente) garante anestesia de ótima qualidade (JALANKA, 1989a; JALANKA, 1993; TOMIZAWA *et al.*, 1990). O tempo de indução é bastante curto (2,5 a 5 minutos), com excelente e duradoura analgesia e miorelaxamento que permite a intubação traqueal. O retorno anestésico é bastante calmo, em torno de 1,5 horas (JALANKA, 1989a). Estudos em leopardos das neves (*Panthera uncia*) demonstraram que a adição de medetomidina (63 µg/kg) à cetamina (2,6 mg/kg) resultou em anestesia mais duradoura e de melhor qualidade, que a associação de cetamina (10 mg/kg) e xilazina (2 mg/kg). A medetomidina associada à cetamina potencializou a ação desta última, diminuindo a dose de cetamina necessária (quatro vezes menor), e assim encurtando o período de retorno anestésico e tornando-o de melhor qualidade (JALANKA, 1989b). As alterações fisiológicas relatadas após uso de medetomidina, associada ou não à cetamina, são insignificantes. Há relatos de depressão cardíaca, resultando em leve bradicardia, não existindo relatos de bloqueios átrio-ventriculares (JALANKA, 1993). Assim como a xilazina, a medetomidina pode induzir vômitos durante a fase de indução ou retorno, afetando menos de 5% dos

felinos (VAHÄ-VAHE, 1989). Este alfa-2 adrenérgico parece ser bastante seguro, mesmo em doses dez vezes maiores (JALANKA, 1993). A utilização de altas doses de medetomidina (625 µg/kg) e cetamina (9,4 mg/kg) em um linco (*Lynx lynx*) resultou em alterações similares às doses terapêuticas, com superficialização do plano anestésico após 80 minutos da aplicação (JALANKA, 1989a). A administração intramuscular de medetomidina (30 µg/kg) associada a tiletamina-zolazepam (1,5mg/kg), em dose única, mostrou-se eficaz na imobilização de guepardos (*Acinonyx jubatus*), com curto tempo de indução, excelente miorelaxamento e analgesia, possibilitando a realização de procedimentos invasivos (DEEM *et al.*, 1998). Com relação às alterações fisiológicas, registrou-se aumento de pressão arterial e acidemia respiratória na maioria dos animais e presença de contrações ventriculares prematuras devido a hipoxemia, em um animal. A utilização de medetomidina e tiletamina-zolazepam caracterizou-se pela ausência de bradicardia, fato relatado após o uso de medetomidina e cetamina (50 a 70 µg/kg e 2,5 mg/kg) em guepardos (KLEIN *et al.*, 1993) e vasoconstrição periférica, fator limitante para acompanhamento destes animais pela oximetria de pulso (DEEM & STOVER, 1998).

A detomidina, droga da qual deriva a medetomidina, na dose de 0,1 mg/kg, foi utilizada associada a cetamina (10 mg/kg) e atropina (0,05 mg/kg) em leão (*Panthera leo*) e leopardo (*Panthera pardus*) propiciando contenção farmacológica por aproximadamente 60 minutos, apesar da acentuada depressão respiratória (MORAES NETO *et al.*, 1998).

ROMIFIDINA

A romifidina, seletivo e potente alfa-2 agonista derivado da clonidina, tem sido utilizada como sedativo e agente pré-anestésico em equinos (DIAMOND *et al.*, 1993). Seus efeitos anestésicos vêm sendo gradualmente avaliados em cães e gatos, com resultados animadores (ENGLAND & HAMMOND, 1997; LEMKE, 1999; CRUZ *et al.*, 2000). Quando comparada à medetomidina, a romifidina demonstra características anestésicas e potência bastante similares, além da potencialização de outros agentes (ENGLAND *et al.*, 1996a; ENGLAND *et al.*, 1996b; ENGLAND & HAMMOND, 1997). Seu uso em felídeos selva-

gens ainda é reduzido, existindo o relato da utilização intramuscular de romifidina associada a atropina (134 µg/kg e 0,031 mg/kg, respectivamente) e posterior administração de tiletamina-zolazepam (3,14 mg/kg) em uma onça-pintada (*Panthera onca*) submetida a excisão cirúrgica de cistos abdominais (PACHALY *et al.*, 2000). A dose de romifidina foi calculada utilizando extrapolação alométrica interespecífica (equino como modelo), sendo necessárias doses complementares durante o procedimento cirúrgico (1,56 mg/kg de tiletamina-zolazepam e 67 µg/kg de romifidina aos 65 minutos; 0,78 mg/kg de tiletamina-zolazepam e 15 µg/kg de romifidina aos 85 minutos; 0,78 de tiletamina-zolazepam aos 195 minutos de anestesia), havendo manutenção das frequências cardio-respiratória e temperatura retal em padrões normais, adequados miorelaxamento e analgesia (PACHALY *et al.*, 2000). Segundo SELMI, (2000, Comunicação pessoal), a utilização intramuscular de romifidina (36 µg/kg; modelo adotado canino) em associação com tiletamina-zolazepam, (2,76 mg/kg) em tigres adultos (*Panthera tigris*) pré-medicados com atropina (0,017 mg/kg), aplicada por via subcutânea, resultou em tempo de decúbito médio de três minutos e anestesia em torno de 160 minutos, com ausência de reflexos podal e auditivo, além de excelente miorelaxamento, ocasionando rotação do globo ocular. Os parâmetros fisiológicos (frequências cardíaca e respiratória e temperatura corpórea) não variaram estatisticamente durante todo período de anestesia. Não se observou sialorréia, êmese ou agitação durante a indução e recuperação anestésica. Estudos preliminares utilizando o mesmo protocolo em jaguatiricas (*Leopardus pardalis*) têm demonstrado a necessidade de doses maiores (3 mg/kg de tiletamina-zolazepam e 40 a 50 mg/kg de romifidina), sem contudo terem sido notadas alterações cardiovasculares (frequência cardíaca, PAS, PAD e PAM) e respiratórias significativas (frequência respiratória e SpO₂) (SELMI; 2000, Comunicação pessoal). De acordo com SELMI, (2000, Comunicação pessoal), a utilização de cetamina (dose total de 11 mg/kg) em machos de suçuarana (*Puma concolor*) pré-medicados com romifidina (75 µg/kg), tartarato de butorfanol (0,35 mg/kg), diazepam (0,45 mg/kg) e sulfato de atropina (0,031 mg/kg), por via intramuscular, resultou em anestesia de ótima qualidade (média de 254 minutos), permitindo colheita de sêmen por eletroejaculação, biópsia testicular e

deferentectomia segmentar em todos os animais. Durante os procedimentos não foram observadas variações significativas das frequências cardíaca e respiratória, temperatura retal, saturação parcial de oxigênio, além de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM), mensurados por método não-invasivo. O retorno anestésico dos animais teve duração média de 86 minutos, sendo caracterizado como tranqüilo e isento de complicações.

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS

Dentre as recentes descobertas farmacológicas, o desenvolvimento de antagonistas alfa-2 adrenérgicos revolucionou a imobilização farmacológica de animais não-domésticos. A possibilidade de reversão da anestesia e rápido retorno dos parâmetros fisiológicos aos valores normais oferece grandes vantagens, tornando os procedimentos mais seguros devido ao rápido restabelecimento da saturação de oxigênio, correção de desequilíbrios metabólicos, diminuição de problemas associados a tempos prolongados de decúbito, redução de incidência de lesões e mortes durante o retorno anestésico, além de otimizar o trabalho dos técnicos envolvidos, devido ao menor tempo de observação e monitorização dos animais (KREEGER, 1998). Agentes com comprovada ação antagonista alfa-2 adrenérgica incluem a ioimbina, a tolazolina, o idaxozan e o atipamezole, existindo grandes diferenças principalmente quanto à seletividade alfa-2 destes agentes. A ioimbina, o primeiro antagonista alfa-2 adrenérgico desenvolvido, tem sido utilizada principalmente na remissão de efeitos da xilazina associada à cetamina, com resultados satisfatórios (SEAL *et al.*, 1987; KLEIN *et al.*, 1989). Entretanto, a ioimbina tem-se mostrado antagonista de baixa seletividade alfa-2/alfa-1 (LAMMINTAUSTA, 1989). O atipamezole, considerado atualmente o antagonista mais eficiente para a reversão de efeitos causados por alfa-2 adrenérgicos, é a única alternativa na reversão dos efeitos da medetomidina, pois a utilização de ioimbina, tolazolina e o idaxozan pode resultar em reversão parcial de seus efeitos (KREEGER, 1998). Geralmente, a utilização dos antagonistas adrenérgicos alfa-2 resulta em poucos efeitos colaterais, como taquicardia inicial e êmese (JALANKA, 1993). Sialorréia, rigidez muscular,

SELMI, MENDES, PEBONI & GUIMARÃES ataxia e excitabilidade devido aos efeitos residuais da cetamina podem ocorrer após a administração de antagonistas alfa-2 (SEAL *et al.*, 1987). A administração preferencial do agente antagonista é por via endovenosa, notando-se o retorno à deambulação em poucos minutos. A utilização de altas dosagens de antagonista é caracterizada por exacerbação do retorno anestésico, com episódios de excitação e incoordenação motora (JALANKA, 1989ab). De modo a evitar a ocorrência de complicações, utiliza-se a via intramuscular associada à intravenosa, ou mesmo a via subcutânea para administração dos antagonistas alfa-2 (JALANKA, 1993). O retorno pode variar entre 15 e 60 minutos, de acordo com as vias utilizadas, possibilitando restabelecimento tranqüilo do animal (SEAL *et al.*, 1987; JALANKA, 1989ab; TOMIZAWA *et al.*, 1997). São freqüentes os episódios de retorno à sedação em felídeos não-domésticos após a administração de antagonistas (JALANKA, 1993). A administração de atipamezole (154 µg/kg) mostrou-se ineficaz na remissão dos efeitos da medetomidina associada a tiletamina-zolazepam (1,5 mg/kg) em guepardos (*Acinonyx jubatus*), devido provavelmente aos efeitos residuais do zolazepam (DEEM *et al.*, 1998).

Referências

- ANTONACCIO, M.J.; ROBSON, R.D.; KERWIN, L. Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor reflex activity after xylazine [2-(2,6-dimethylphenyl-amino)4-H-5,6-dihydro-1,3-thiazine] in anaesthetized dogs. *European Journal of Pharmacology*, New York, v. 23, n. 3, p. 311-315, sep. 1973.
- BERTHELSEN, S.; PETTINGER, M.A. A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life Sciences*, Oxford, v. 21, n. 5, p. 595-606, sep. 1977.
- COLBY, E.D.; McCARTHY, L.E.; BORINSON, H.L. Emetic action of xylazine on the trigger zone for vomiting cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Oxford, v. 4, n. 2, p. 93-96, jun. 1981.
- DEEM, S.L.; KO, J.C.H.; CITINO, S.B. Anesthetic and cardiorespiratory effects of tiletamine-zolazepam-medetomidine in cheetahs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, Schaumburg, v. 213, n. 7, p. 1022-1026, oct. 1998.
- DREW, G.M.; GOWER, A.J.; MARRIOTT, A.S. Alpha-2-adrenoceptors mediate clonidine-induced sedation in the rat. *British Journal of Pharmacology*, London, v. 67, n. 1, p. 133-141, sep. 1979.
- DOZE, V.A.; CHEN, B.X.; MAZE, M. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central α_2 -adrenoceptors. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 71, n. 1, p. 75-79, jul. 1989.

- ENGLAND, G.C.W.; FLACK, T.E.; HOLLINGWORTH, E.; HAMMOND, R. Sedative effects of romifidine in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, London, v. 37, n. 1, p. 19-25, jan. 1996a.
- ENGLAND, G.C.W.; ANDREWS, F.; HAMMOND, R. Romifidine as a premedicant to propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, London, v. 37, n. 2, p. 79-83, feb. 1996b.
- ENGLAND, G.C.W.; HAMMOND, R. Dose-sparing effects of romifidine premedication for thiopentone and halothane anaesthesia in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, London, v. 38, n. , p. 141-146, apr. 1997.
- HSU, W.H.; LU, Z.X.; HEMBROUGH, F.B. Effects of xylazine on heart rate and arterial blood pressure in conscious dogs, as influenced by atropine, 4-aminopyridine, doxapram and yohimbine. *Journal of American Veterinary Medical Association*, Schaumburg, v. 186, n. 2, p. 153-156, jan. 1985.
- JALANKA, H.H. Medetomidine-and ketamine-induced immobilization of a snow leopards (*Panthera uncia*): doses, evaluation, and reversal by atipamezole. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, Laramie, v. 20 n. 2, p. 154-162, apr. 1989a.
- JALANKA, H.H. Evaluation and comparison of two ketamine-based immobilization techniques in snow leopards (*Panthera uncia*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, Laramie, v. 20, n. 2, p. 163-169, apr. 1989b.
- JALANKA, H.H.; ROCKEN, B.O. The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations and atipamezole in nondomestic mammals: a review. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, Laramie, v. 20 n. 2, p. 259-282, apr. 1990.
- JALANKA, H.H. New α_2 -adrenoceptor agonists and antagonists. In: FOWLER, M.E. *Zoo and Wildlife Medicine: Current Therapy 3*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993. p. 477-480.
- KLEIN, L.; STOVER, J. Medetomidine-ketamine-isoflurane anesthesia in captive cheetah (*Acinonyx jubatus*) and antagonism with atipamezole. In: AMERICAN ASSOCIATION OF ZOO VETERINARIANS ANNUAL CONFERENCE, 18, 1993, Oklahoma. *Proceedings...* Oklahoma: AAZV, 1993. p. 144-145.
- KLIDE, A.M.; CALDERWOOD, H.W.; SOMA, L.R. Cardiopulmonary effects of xilazine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Schaumburg, v. 36, n. 7, p. 931, jul. 1975.
- KREEGER, T.J. Chemical restraint and immobilization of wild canids. In: FOWLER, M.E.; MILLER, R.E. *Zoo and Wildlife Medicine: Current Therapy 4*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. p. 429-435.
- KRONENBERG, G. *et al.* Zur pharmakologie von 2- (2,6 dimethylphenylamino)-4H-5,6-di-hydro-1,3-thiazin (Bayer 1470), eines hemmstoffes adrenergischen und cholinergischen neurone. *Nayun-Schmiedebergs Archives auf Pharmakologische Und Experimentelle Pathologie*, Berlin, v. 256, p. 257-280. 1967.
- LAMMINTAUSTA, R. Alfa2 agonists and antagonists. *Acta Veterinaria Scandinavia*, Vanlose, Suppl. 87, p. 28-32, aug. 1989.
- LEMKE, K.A. Sedative effects of intramuscular administration of a low dose of romifidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Schaumburg, v. 60, n. 2, p. 162-168, feb. 1999.
- LOGAN, K.A. *et al.* Immobilizing wild mountain lions (*Felis concolor*) with ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride. *Journal of Wildlife Diseases*, Ames, v. 22, n. 1, p. 97-103, jan. 1986.
- McGRANT, J.C.; REID, J.L.; Commentary on workshop on α -adrenoceptors. *Clinical Science*, Kent, v. 68, Suppl. 10, p. 1-7, dec. 1985.
- MILL, J.; KUNTZE, A. Zum ketamine-xylazineinsatz bei grosskaten (*P. leo*, *P. tigris*, *P. pardus*, *Puma concolor*) unter berucksichtigung elektro-kardiographischer befunde. In: *Erkrankungen der Zootiere. Verhandlungsbericht des 31. Internationalen Symposiums uber die Erkarankungen der Zoo- und Wildtiere*, 1989, Dortmund. p. 155-162.
- MORAES NETO, M.A.; NORBERTO, G.O.; GUEDES, C. Associação detomidina/cetamina na anestesia de grandes felinos selvagens criados em cativeiro. In: CONGRESSO BRASILEIRO DO COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 3, 1998, Belo Horizonte. *Anais...* Belo Horizonte: CBCAV, 1998. p. 1.
- NOGUEIRA, G.P.; SILVA, J.C.R. Plasma cortisol levels in captive wild felines after chemical restraint. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, São Paulo, v. 30, n. 11, p. 1359-1361, nov. 1997.
- OFRI, R. *et al.* The effects of anesthesia in lions (*Panthera leo*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, Laramie, v. 29, n. 3, p. 307-310, sep. 1998.
- PAALZOW, G.H.M.; PAALZOW, L.K. Separate noradrenergic receptors could mediate clonidine-induced antinoception. *Journal of Experimental Pharmacology Therapy*, London, v. 223, n. 8, p. 795-800, jul. 1982.
- PACHALY, J.R.; JAVOROUSKI, M.L.; LANGE, R.R.; PEDROSO, F.F.; CIFFONI, E.M.G.; WERNER, P.R. General anestesia of a jaguar (*Panthera onca* Linnaeus, 1758) with allometrically scaled doses of romifidine, tiletamine, zolazepam and atropine - Case report. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zootologia da UNIPAR*, Umuarama, v. 3, n. 2, p. 228, jul/dez. 2000.
- SAGNER, G.; HOFFMEISTER, F.; KRONBERG, G. Pharmakologische grundlagen eines neuartigen präparates für die analgesie, sedation und relaxation in der veterinärmedizin (Bay Va 1470). *Deutsch Tierärztliche Wissenschaft*, Berlin, v. 75, p. 565-572, jul. 1968.
- SAVOLA, J.M. *et al.* Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at alpha-2 adrenoceptors. *Journal of Autonomic Pharmacology*, New York, v. 5, p. 275-284, jul. 1986.
- SEAL, U.S.; ARMSTRONG, D.L.; SIMMONS, L.G. Yohimbine hydrochloride reversal of ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride immobilization of bengal tigers and effects on hematology and serum chemistries. *Journal of Wildlife Diseases*, Ames, v. 23, n. 2, p. 296-300, apr. 1987.
- SELMI, A.L. Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária. Universidade de Brasília. Caixa Postal 04508, CEP 70910-970, Brasília, Distrito Federal. 2000.

THURMON, J.C. *et al.* Xylazine hydrochloride-induced hyperglycemia and hypoinsulinemia in thoroughbred horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Oxford, v. 5, n. 3, p. 241-245, aug. 1982.

TOMIZAWA, N.; TSUJIMOTO, T.; ITOH, K.; NAKAMURA, K.; HARA, S. Chemical restraint of african lions (*Panthera leo*) with medetomidine-ketamine. *Journal of Veterinary Medical Science*, Tokyo, v. 59, n. 4, p. 307-310, apr. 1997.

VAHÄ-VAHE, T. Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats. *Acta Veterinaria Scandinavia*, Vanlose, v. 30, n. 1, p. 267-273, jan. 1989.

VAINIO, O.; PALMU, L. Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Veterinaria Scandinavia*, Vanlose, v. 30, n. 2, p. 401-408, apr. 1989.

Van ZWIETEN, P.A.; TIMMERMANS, P.B. Central and peripheral α -adrenoceptors. Pharmacological aspects and clinical potential. *Advances in Drug Research*, London, v. 13, p. 209-254, jul. 1984.

YAKSH, T.L. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacology Biochemistry Behaviour*, New York, v. 22, p. 845-858, jul. 1985.

Recebido para publicação em 02/02/01.
Received for publication on 02 February 2001.

Recibido para publicación en 02/02/01.

Acceto para publicação em 12/03/01.

Accepted for publication on 12 March 2001.

Accepto para publicación en 12/03/01.