

**ESTUDO COMPARATIVO DO USO DE MEDETOMIDINA E XILAZINA EM
GATOS E SUA REVERSÃO COM ATIPAMEZOLE**

CLÉBER SALESSE CARDOSO

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**ESTUDO COMPARATIVO DO USO DE MEDETOMIDINA E XILAZINA EM
GATOS E SUA REVERSÃO COM ATIPAMEZOLE**

CLÉBER SALESSE CARDOSO

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos obtenção do título de Mestre em Ciência Animal - Área de Concentração: Fisiopatologia Animal.

Orientador:
Prof^a. Dr^a. Silvia M. C. Franco Andrade

636.089
C268e

Cardoso, Cleber Salesse

Estudo comparativo do uso de medetomidina e xilazina em gatos e sua reversão com atipamezole / Cleber Salesse Cardoso. – Presidente Prudente, 2009.

67 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE: Presidente Prudente – SP, 2009.

Bibliografia

1. Medicamentos. 2. Veterinária de pequenos animais. 3. Atipamezole. 4. Gato. 5. Medetomidina. 6. Xilazina. I. Título.

CLEBER SALESSE CARDOSO

**ESTUDO COMPARATIVO DO USO DE MEDETOMIDINA E XILAZINA EM
GATOS E SUA REVERSÃO COM ATIPAMEZOLE**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Presidente Prudente, 11 fevereiro de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Silvia M. C. Franco Andrade
Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE
Presidente Prudente, SP

Prof^a. Dr^a. Renata Navarro Cassu
Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE
Presidente Prudente, SP

Prof^a. Dr^a. Valéria Nobre Leal de Souza Oliva
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
UNESP, Araçatuba, SP

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais pela imensa força apoio e dedicação.

A minha esposa pelo companheirismo e apoio e por ter me proporcionado durante a execução desse trabalho o momento de maior felicidade de minha vida, a de ser pai.

AGRADECIMENTOS

À professora orientadora, Dr^a. Sílvia Maria Caldeira Franco Andrade que, na rigidez de seus ensinamentos, toda sua paciência e o dom divino de saber ensinar, fez aprimora muito meus conhecimentos.

Ao professor, Dr. Luís Roberto pela imensa ajuda na estatística. Valeu todo o seu esforço.

A professora Cecília pela dedicação e paciência.

Aos professores do Mestrado em Ciência Animal pelos ensinamentos. .

Aos funcionários do HV, da Unoeste

A pós-graduação da Universidade do Oeste Paulista pelo apoio financeiro.

A minha esposa Geracina Daniela pela ajuda no trabalho e por sua imensa compreensão e apoio interminável.

Aos meus irmãos pelo apoio e conselhos.

RESUMO

Estudo comparativo do uso de Medetomidina e Xilazina em gatos e sua reversão com Atipamezole

A medetomidina um sedativo e analgésico do grupo dos agonistas alfa₂ adrenérgicos aprovada para cães e gatos, descrita atualmente como mais potente do que a xilazina, antiga agonista alfa₂ adrenérgica de uso veterinário. A principal diferença entre esses dois agonistas é a seletividade aos receptores alfa₂-adrenérgicos, sendo a medetomidina considerada mais seletiva, conferindo, portanto, maior potência sedativa e analgésica. A reversão dos efeitos dos agonistas alfa₂-adrenérgicos é realizada com o uso dos antagonistas alfa₂-adrenérgicos, sendo o atipamezole o mais eficiente devido a sua maior seletividade. O objetivo deste trabalho foi comparar os efeitos da medetomidina e xilazina em gatos, e comprovar a reversão desses efeitos induzidos por esses dois agonistas com atipamezole. Concluiu-se que a medetomidina e a xilazina apresentam efeitos semelhantes na maioria dos parâmetros avaliados, porém a medetomidina induziu hiperglicemia e sedação mais acentuada do que a xilazina. O atipamezole apresentou excelente eficácia, antagonizando todos os efeitos induzidos pela medetomidina e a xilazina.

Palavras-chave: Atipamezole. Gato. Medetomidina. Xilazina

ABSTRACT

Comparative study of the use of Medetomidine and Xylazine in cats and its reversion with Atipamezole

The medetomidine is sedative and analgesic of the group of the α_2 adrenergic agonist approved for dogs and cats, described now as more potent than the xylazine, an old agonist α_2 adrenergic of veterinary use. The main difference among those two agonists is the selectivity to the receptors α_2 -adrenergics, being the medetomidine considered more selective, checking, therefore, larger sedative and analgesic potency. The reversion of the effects of α_2 -adrenergics is accomplished with the use of the α_2 -adrenergics antagonists, being the atipamezole the most efficient due to his largest selectivity. The objective of this work was to accomplish a comparative study of the effects of the medetomidine and xylazine in cats, and to prove the reversion of the induced effects of these two agonists with atipamezole. It was concluded that the medetomidine and the xylazine present similar effects in most of the appraised parameters, however the medetomidina induced hyperglycemia and sedation more accentuated than the xylazine. The atipamezole presented excellent effectiveness, antagonizing all of the effects induced by the medetomidine and the xylazine.

Key-words: Atipamezole. Cats. Medetomidine. Xylazine.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Agonistas α_2 -adrenérgicos mais utilizados na veterinária. (A) xilazina (Rompun [®]); (B) medetomidina (Domitor [®]).....	13
FIGURA 2 - Fórmula química da xilazina.....	14
FIGURA 3 - Fórmula química da medetomidina.....	16
FIGURA 4 - Fórmula química do atipamezole.....	18
FIGURA 5 - Atipamezole (Antisedan [®]).....	18

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Médias e desvios padrões das variáveis*: temperatura (T), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão intraocular (PIO), segundo os diferentes intervalos de tempo (em minutos).....	39
TABELA 2 - Medianas e percentis (Q1; Q3) da variável: diâmetro pupilar (DP) (1 – normal; 2 – midríase; 3 – miose) e grau de sedação(0-sem sedação; 1- leve; 2- moderada; 3- elevada) e ritmo cardíaco (1- sinusal; 2- arritmia sinusal; 3- bradicardia; 4- bloqueio atrioventricular de 1º grau, 5 - <i>sinus arrest</i>), segundo os diferentes intervalos de tempo (em minutos).....	40
TABELA 3 - Médias e desvios padrões da variável glicose*, segundo os diferentes intervalos de tempos (em minutos).....	41
TABELA 4 - Médias e desvios padrões do Tempo Médio de retorno da Sedação (TMRS) em minutos.....	42

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	11
1.1 Agonistas α_2 -Adrenérgicos	11
1.2 Xilazina	12
1.3 Medetomidina	14
1.4 Antagonistas α_2 -Adrenérgicos	16
1.5 Atipamezole.....	17
REFERÊNCIAS	19

2 ARTIGO CIENTÍFICO

Estudo comparativo dos efeitos sob o sistema cardiovascular, temperatura, pressão arterial, pressão intraocular e glicemia da medetomidina e xilazina em gatos e a reversão com atipamezole	22
Resumo	22
Introdução	23
Material e Métodos.....	25
Resultados	28
Discussão e Conclusões	30
Referências	33

ANEXO - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA

<i>Journal of Feline Medicine and Surgery</i>	60
---	----

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Agonistas α_2 -Adrenérgicos

Os fármacos α_2 -agonistas foram sintetizados no início da década de 60 e utilizados na prática clínica humana, inicialmente como descongestionantes nasais e, posteriormente, como agentes anti-hipertensivos (STAHE, 2000). Com o surgimento da enzima conversora da angiotensina e dos antagonistas adrenérgicos mais seletivos, seu uso como anti-hipertensivo diminuiu, sendo, então classificados como drogas de terceira linha para tratamento de hipertensão arterial (JONES; MAZE, 2001). Estudos subsequentes mostraram que esse grupo farmacológico também apresentava atividade analgésica, sedativa, e simpatolítica, surgindo interesse na anestesiologia (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000), pela possibilidade de reduzir o consumo de anestésicos e opióides, bem como pela profilaxia e tratamento da isquemia miocárdica no período pré operatório (OLIVER et al., 1999). Os agonistas α_2 -adrenérgicos mais utilizados na veterinária são a xilazina e a medetomidina (Figura 1).

Os receptores adrenérgicos foram divididos em alfa e beta, sendo os receptores alfa subdivididos em alfa 1 e alfa 2, dependendo de sua seletividade. São agentes sedativos clássicos, pois promovem sedação dose-dependente pela estimulação de receptores alfa 2 adrenérgicos tanto no sistema nervoso central como no periférico. Esse efeito depressor promove a diminuição da liberação de norepinefrina central e periféricamente. A ativação dos receptores alfa2 bloqueia a ação da noradrenalina e inibe a atividade simpática. Inibem a adenilciclase, diminuindo o acúmulo de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), diminuindo a estimulação da proteína cinase-dependente do AMPC e, portanto, a fosforilação de proteínas alvo-reguladoras (MUIR III et al., 2001; FANTONI; CORTOPASSI, 2002).

Verifica-se como consequência dessa ação diminuição da atividade simpática do sistema nervoso central, bem como diminuição da concentração de catecolaminas circulantes e de outros hormônios do estresse. Os efeitos de sua ação no sistema nervoso central incluem sedação, hipnose, relaxamento

muscular, sedação e analgesia sendo esta principalmente visceral (FANTONI; CORTOPASSI, 2002).

Os efeitos cardiopulmonares incluem diminuição da frequência cardíaca, bloqueio atrioventricular que podem ser de primeiro, segundo e até de terceiro grau, redução do débito cardíaco, aumento inicial da pressão arterial, seguida de hipotensão duradoura. O aumento da pressão arterial ocorre pela ação em receptores α_1 adrenérgicos. Esses efeitos são toleráveis em pacientes que apresentam cardiovascular normal (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000).

Outros efeitos observados com a utilização dos agentes α_2 agonistas são prolapso peniano, ataxia, glicosúria, diminuição da motilidade intestinal, aumento da tonicidade uterina, relativo aumento da glicose sanguínea. O aumento da glicemia, que pode se acarretado por esses agentes, torna-os desaconselhável ao paciente diabético (JONES; MAZE, 2001).

No sistema respiratório esses agentes causam depressão respiratória dose dependente. Diminuição da pressão parcial de oxigênio ou aumento da pressão parcial de dióxido de carbono pode ocorrer nos primeiros minutos após sua administração. Queda da frequência respiratória e volume/minuto também ocorrem principalmente após administração intravenosa ou mesmo intramuscular, quando se empregam as doses mais altas (FANTONI; CORTOPASSI, 2002). Tal grupo promove sedação mais confiável que os fenotiazínicos, além de serem analgésicos, o que não ocorre com a acepromazina (KAMIBAYASHI; MAZE, 2000) .

Os efeitos das drogas agonistas alfa-2 adrenérgicas pode ser revertido por fármacos específicos, os alfa-2 antagonistas, dos quais o considerado mais potente e seletivo é o atipamezole (VIRTANEN et al., 1989).

1.2 Xilazina

Quimicamente, a xilazina é o cloridrato de 2(2,6-dimetilfenilamino)-4H-5,6-diidro-1,3-tiazina (Figura 2). Farmacologicamente, a xilazina é classificada como analgésica bem como sedativo e relaxante muscular esquelético. Não é um neuroléptico ou tranquilizante, nem um agente anestésico. A xilazina está aprovada pela FDA para uso no cão, no gato, no

equino, no cervo e no alce (FANTONI; CORTOPASSI, 2002). No Brasil, a xilazina é o agonista α_2 adrenérgico mais utilizado sendo o Rompum[®] o primeiro produto a ser comercializado (Figura1).

A xilazina deprime o sistema nervoso central, por estímulo dos α_2 adrenoceptores, causando redução da liberação de noradrenalina tanto central como periféricamente. Possui boa margem de segurança, sendo a dose indicada para gatos 1,1mg/kg. É um fármaco que promove sedação, miorelaxamento por inibição da transmissão inter-neural medular e analgesia (MUIR III et al., 2001).

A xilazina também atua nos receptores alfa-2 adrenérgicos localizados em tecidos periféricos (trato gastrointestinal, útero, rim, aparelho cardiovascular, fígado, pâncreas, entre outros). Alguns dos efeitos secundários da xilazina são poliúria, provavelmente devido a diminuição da produção de vasopressina, e a sialorréia, embora alguns autores refiram que apenas se trata de uma diminuição do reflexo de deglutição com acumulação de saliva na cavidade bucal (THURMON, 1999).

É a droga mais utilizada para imobilizar ruminantes, sendo esses extremamente sensíveis á xilazina, quando comparados com outras espécies. Necessitam por exemplo de cerca de 1/10 da dose necessária á obtenção dos mesmos efeitos comparados aos equinos. (PLUMB, 1995).



FIGURA 1 – Agonistas α_2 -adrenérgicos mais utilizados na veterinária. (A) xilazina (Rompun[®]); (B) medetomidina (Domitor[®]).

Fonte: Silvia Franco Andrade (UNOESTE).

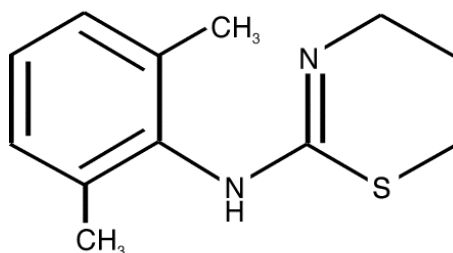


FIGURA 2 – Fórmula química da xilazina
Fonte: Wikipédia, 2008.

Em cães e gatos, a xilazina é largamente empregada em associações a quetamina, para realizações de procedimentos cirúrgicos de pequeno porte. Em gatos, a depressão cardiorrespiratória é característica após a utilização da xilazina, manifestando-se principalmente por discreta bradicardia (FANTONI; CORTOPASSI, 2002).

1.3 Medetomidina

A medetomidina é um fármaco agonistas alfa-₂ adrenérgico, similar a xilazina embora um pouco mais nova. Possui bom efeito sedativo, analgésico e relaxante muscular (BURTON et al., 1997).

Quimicamente, o cloridrato de medetomidina é monoidrocloreto de (±)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)-etil]-1H-imidazol (Figura 3). A medetomidina é o agonista seletivo α₂-adrenoceptor mais potente disponível para uso na medicina veterinária. A relação de ligação para seletividade do receptor α₂/α₁ para a medetomidina é 1.620, comparada a 260 e 160 para a detomidina e a xilazina, respectivamente (VIRTANEN; MACDONALD, 1987; VIRTANEN et al., 1989).

A medetomidina induz sedação dose-dependente e analgesia em cães e gatos (VAINIO, 1989). Como com a xilazina e a detomidina, a administração adicional do fármaco aumenta a duração do efeito, mas não resultam em mais sedação. A sedação profunda e a bradicardia consistentemente ocorrem em cães recebendo 40µg/kg de medetomidina por via intra-muscular (RAIHA, 1989; VANIO, 1989; VANIO; PALMU, 1989).

Devido sua seletividade possui ações predominantes no sistema nervoso central onde ativa receptores alfa-₂ adrenérgicos centrais promovendo sedação e analgesia. no sistema cardiovascular causa hipotensão e bradicardia, e no olho midríase embora menos provenientes daqueles observados com a utilização da xilazina (LAMONT et al., 2001; WALLIN-HAKANSON; WALLIN-HAKANSON, 2001). Nos cães, sem pré-medicação com atropina, a pressão sanguínea diminui de forma dose-dependente após a administração de 10-60µg/kg de medetomidina (BERGSTROM, 1998).

A administração anterior de um anticolinérgico pode ser mais eficaz na prevenção do que na reversão da bradicardia (SHORT,1991), mas pode aumentar o efeito hipertensivo inicial que ocorre durante o início da sedação (VAINIO, 1989).

A duração da sedação nos gatos é dose-dependente, embora a bradicardia não o seja (STENBERG, 1989). Quando combinada com a cetamina, o efeito da bradicardia da medetomidina pode ser compensado pelas propriedades simpatomiméticas do agente dissociativo (VERSTEGEN et al., 1991).

A administração intramuscular ou subcutânea da medetomidina pode resultar em vômito nos cães e nos gatos (VIRTANEN; MACDONALD, 1987). Ocorre diurese, mesmo com doses baixas (10 µg/kg), produzindo grandes quantidades de urina diluída (CRIGHTON, 1990).

A medetomidina por via intramuscular na dose de 30 µg/kg confere sedação e analgesia em cães, equivalente a uma dose de 2,2mg/kg da xilazina. As associações da medetomidina e cetamina conferiram períodos curtos de anestesia e imobilização nos cães, nos gatos e em muitas espécies de animais de laboratório e exóticos (VAHA-VAHE, 1989).

Semelhante a xilazina e a detomidina, a administração da medetomidina com um opióide pode aumentar a sedação e analgesia além do esperado com qualquer droga isolada (ENGLAND; CLARKE, 1989).

A medetomidina está aprovada para uso veterinário nos cães e nos gatos nos EUA. A meia vida de distribuição da medetomidina é de 9 minutos e a de eliminação, é 2 horas e meia. Cerca de 94% da medetomidina ligam-se a albumina e a α₁-glicoproteína. É metabolizada no fígado e eliminada, após metilação e glicoronidação, principalmente pelos rins (CRIGHTON, 1990).

Não apresentação comercial da medetomidina no Brasil. A única apresentação comercial da medetomidina é importada e possui o nome comercial de Domitor[®] (hydrochloride medetomidine injectable - USA), frasco ampola de 10ml com 1mg de hidrocloreto de medetomidina por ml.

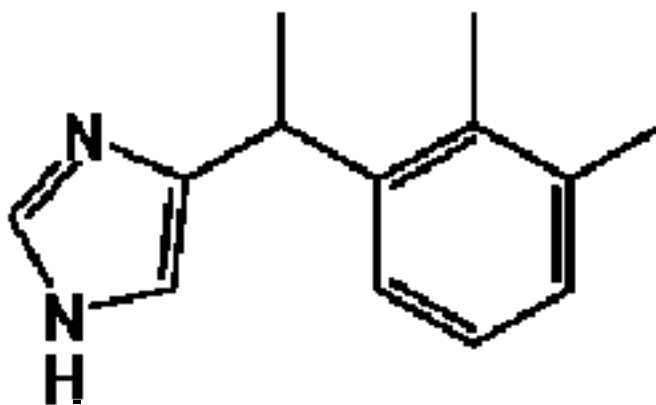


FIGURA 3 – Fórmula química da medetomidina.
Fonte: Wikipédia, 2008

1.4 Antagonistas α_2 -Adrenérgicos

Os antagonistas α_2 -adrenérgicos mais utilizados na medicina veterinária são a ioimbina, a tolazolina e o atipamezole.

A incidência de reações desfavoráveis aos antagonistas α_2 -adrenoceptores é rara quando administrados adequadamente para reversão da depressão do sistema nervoso central induzida pelos agonistas α_2 -adrenérgicos. Mortes foram relatadas após a administração rápida de altas doses de ioimbina e tolazolina (HSU; HEMBROUGH, 1987). Podem ocorrer hipotensão profunda e taquicardia após a injeção rápida, mas essas condições podem ser evitadas pela administração lenta até o efeito desejado. Ansiedade, andar vagaroso e respiração ofegante em cães, e hiperexcitação nos gatos ou em animais muito jovens tem ocorrido com a administração da ioimbina. Tem ocorrido diarreia e piloereção nos cães após administração de tolazolina. Outras diferenças entre as espécies na resposta aos antagonistas α_2 -adrenoceptores não foram ainda estabelecidos (VERSTENGEN et al. 1991).

1.5 Atipamezole

O atipamezole (Figura 4), [4-(2-etil-2,3 diidro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazolehidroclorídrico] é um potente e seletivo antagonista α_2 -adrenérgico, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), em 6 de agosto de 1996, com o nome comercial de Antisedan[®] (Figura 5), para reverter os efeitos sedativos e analgésicos da medetomidina em cães e gatos (VERSTENGEN et al., 1991).

Estudos comprovam que o atipamezole é capaz de reverter os efeitos de agonistas α_2 -adrenérgicos, como a medetomidina em ratos (SCHEININ et al., 1988), cães (VERSTENGEN et al., 1991) gatos (VERSTEGEN et al., 1991; ANDRADE, 2003).

O atipamezole foi utilizado como antagonista para reverter os efeitos sedativos e simpatomimético da dexmedetomidina em voluntários sadios na anestesiologia humana, com ótimos resultados (SCHEININ et al., 1998).

Foram relatados o uso do atipamezole na reversão da intoxicação por amitraz em cães (HUGNET et al., 1995; ANDRADE; SAKATE, 2003) e em gatos (ANDRADE, 2003).

O atipamezole é considerado uma nova geração de antagonistas α_2 -adrenérgicos, devido á sua maior seletividade α_2 -adrenérgica (VIRTANEN et al., 1989). Não possui interação importante em outros tipos de receptores e em modelo farmacológico, em animais de laboratório, demonstrou ser mais potente seletivo antagonista α_2 -adrenérgico que o idoxan e a ioimbina (VIRTANEN; MACDONALD, 1987; VIRTANEN et al., 1989).

Atualmente o atipamezole é considerado um antagonista competitivo reversível ou superável com dissociação rápida (KUKKONEN et al., 1997). Um antagonista é considerado competitivo ou superável quando o seu efeito inibitório pode ser vencido aumentando-se a concentração do agonista (ROSS, 1996). Esse tipo de inibição é comum nos antagonistas que se ligam de maneira reversível no receptor e geralmente se dissociam rapidamente o suficiente para tornar a inibição superável (KUKKONEN et al., 1997)

O atipamezole possui uma ampla margem de segurança, e a dose terapêutica para ratos varia de 1,0 a 3,0mg/kg por via subcutânea, sendo a DL₅₀ subcutânea de 44mg/kg para ratas e 50mg/kg para ratos (SCHEININ et

al., 1988). Em cães, os efeitos colaterais são pouco freqüentes, e são caracterizados por excitação e taquicardia (HUGNET et al., 1995), além de tremores, sialorréia e vômito (ANDRADE; SAKATE, 2003).

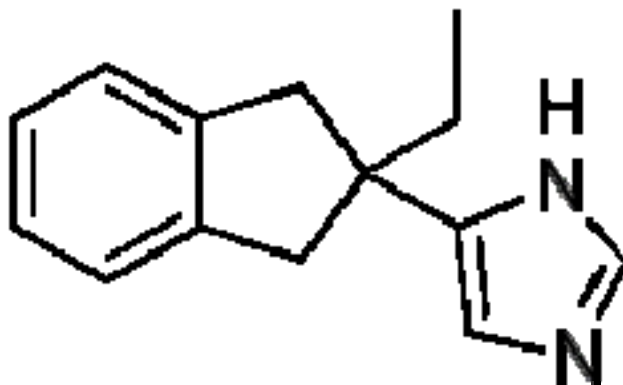


FIGURA 4 – Fórmula química do atipamezole.

Fonte Wikipédia, 2008.



FIGURA 5 – Atipamezole (Antisedan®).

Fonte: Silvia Franco Andrade (UNOESTE).

REFERÊNCIAS

ANDRADE, S. F. Intoxicação por amitraz em gatos. Relato de dois casos. In CONGRESSO BRASILEIRO DE CLÍNICOS VETERINÁRIOS DE PEQUENOS ANIMAIS 24., Belo Horizonte. **Anais...**, Belo Horizonte, 2003. CD-ROM

ANDRADE, S. F.; SAKATE, M. The comparative efficacy of yohimbine and atipamezole to treat amitraz intoxication in dogs. **Vet. Hum. Toxicol**, v. 45, n. 3, p 124-127, 2003.

BERGSTROM, K. Cardiovascular and pulmonary effects of a new sedative/analgesic (medetomidine) as a preanesthetic drug in the dog. **Acta Vet Scand**, v. 29, p.109-116, 1998.

BURTON, S. et al. Effects of medetomidine on serum insulin and plasma glucose concentrations in clinically normal dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 58, p. 1440 -1442, 1997.

CRIGHTON, M. Diureses following medetomidine. **Vet Rec**, v. 126, p. 201, 1990.

ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W. The use of medetomidine/fentanyl combinations in dogs. **Acta Vet Scand**, v. 85, p.179-186, 1989.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. Terapêutica do sistema nervoso: Anestésicos intravenosos. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 365-373.

HSU, W. H.; HEMBROUGH, F. B. Intravenous glucose tolerance test in cats: influenced by acetylpromazine, ketamine, morphine, thiopental and xylazine. **Am. J. Vet. Res.**, v. 43, n. 11, p. 2060-2061, 1987.

HUGNET, C. et al. Toxicity and kinetic of amitraz in dogs. **Am. J. vet.Res.**, v. 57, n. 10, p. 1506-10, 1995.

JONES, M. E. P.; MAZE, M. Can we characterize the central nervous system action of α_2 -adrenergic agonist? **Br J Anesth**, v. 86, p. 1-3, 2001.

KAMIBAYASHI, T.; MAZE, M. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonist. **Anesthesiology**, v. 93, n. 1345-1349, 2000.

KUKKONEN, J. P et al. O different apparent modes of inhibition of α_2 -adrenoceptor by α_2 -adrenoceptor antagonists. **Eur. J. Pharmacol**, v. 335, p. 99-105, 1997.

LAMONT, L. A. et al. Cardiopulmonary evaluation of the use of medetomidine hydrochloride in cats. **Am. J. Vet. Res.**, v. 62, n. 11, p.1749, 2001.

MCSPi EUROPE RESEARCH GROUP. Perioperative sympatholysis: beneficial effects of the alpha-2 adrenoceptor on hemodynamic stability and myocardial ischemia. **Anesthesiology**, v. 86, p. 346-363, 1997.

MUIR III, W.W et al. **Manual de anestesiologia veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2001.

OLIVER, M. et al. Effect of mivarezol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease. **Anesthesiology**, v. 91, p. 951-61, 1999.

PLUMB, D. C. **Veterinary drug Handbook**. 2. ed. Iowa: Iowa State University Press, 1995.

RAIHA, M. P. A comparison of xylazine, acepromazine, meperidine and medetomidine as preanesthetics to halothane anesthesia in dogs. **Acta Vet Scand**, v. 85; p. 97-1002, 1989.

ROSS, E. M. Farmacodinâmica - Mecanismos de ação dos fármacos e a relação entre sua concentração e seu efeito. In: GOODMAN, L .S.; GILMAN, A.G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Mac Graw Hill, 1996. p.21-40

SCHEININ, H.; MACDONALD, E; SHEINING, M. Behavioural and neurochemical effects of atipamezole, a novel α_2 -adrenoceptor antagonist. **Eur. J. Pharmacol.** , n.151, p.35-42, 1988.

SHORT, C. E. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine. **Vet Rec**, v. 129, p. 310-313, 1991.

STAHLE, H. A historical perspective: development of clonidine. **Bailliere's Clinical Anesthesiology**, v.14, p. 237-246, 2000.

STEMBERG, D. Physiologic role of α_2 -adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: Effect of medetomidine. **Acta Vet Scand**, v. 85, p. 21-28, 1989.

VAHA-VAHE, A. T. Clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in cats. **J. Small Anim. Pract.**, n.31, p.193-7, 1990.

VAINIO, O. Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs. **Vet. Rec.**, n. 3, p. 447- 50, 1989.

THURMON, J. C. clinical appraisal of propofol as an anesthetic in dogs premedicated with medetomidine. **Canine Pract**, v. 20, p. 21, 1999.

VAINIO, O. Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. **Acta Vet Scand**, v. 85, p. 85-88, 1989.

VAINIO, O.; PALMU, L. Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anti-cholinergics. **Acta Vet Scand**, v. 30, p. 401-408, 1989.

VERSTEGEN, J. et al. Antagonistic activities of atipamezole, 4- aminopyridine and yohimbine against medetomidine-ketamine induced anaesthesia in cats. **Vet. Rec.**, n.19, p.57-60, 1991.

VIRTANEN, R.; MACDONALD, E. Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some α_2 adrenoceptor-mediated responses in the central and peripheral nervous systems. **Eur J Pharmacol**, v. 115, n. 2, p. 163-169, 1987.

VIRTANEN, R.; SAVOLA J. M.; SAANO, V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral α_2 - adrenoceptors by atipamezole. **Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.**, n. 297, p. 190- 204, 1989.

WALLIN-HAKANSON, N.; WALLIN-HAKANSON, B. The effects of topical tropicamide and systemic medetomidine, followed by atipamezole reversal, on pupil size and intraocular pressure in normal dogs. **Vet. Ophthalmol**, v.4, n.1, p.3- 6, 2001.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS SOB O SISTEMA CARDIOVASCULAR, TEMPERATURA, PRESSÃO ARTERIAL, PRESSÃO INTRAOCULAR E GLICEMIA DA MEDETOMIDINA E XILAZINA EM GATOS E A REVERSÃO COM ATIPAMEZOLE.

Cléber Salesse Cardoso¹; Elisa de Bacco Jorge²; Aline Bozzetto dos Santos³;
João Paulo Silva Smerdel³; Luis Roberto Almeida Gabriel Filho⁴; Sílvia Franco
Andrade⁵

¹Discente do Mestrado em Ciência Animal da UNOESTE; ²Curso de Medicina Veterinária da UNOESTE; ³Residente do Hospital Veterinário da UNOESTE; ⁴Professor Doutor Dep. de Estatística do Mestrado de Ciência Animal da UNOESTE; ⁵Professora Doutora Depto de Clínica Médica de Pequenos Animais do Curso de Medicina Veterinária da UNOESTE.

RESUMO

Os agonistas alfa₂ adrenérgicos são sedativos, analgésicos e miorelaxantes muito utilizados na Medicina Veterinária sendo a xilazina a mais antiga e a medetomidina a mais recente integrante deste grupo. A reversão dos efeitos dos agonistas alfa₂-adrenérgicos é realizada com o uso dos antagonistas alfa₂-adrenérgicos, sendo o atipamezole o mais eficiente devido à sua maior seletividade. O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos da medetomidina e da xilazina em gatos, e comprovar a reversão dos efeitos destes dois agonistas pelo atipamezole. Foram utilizados 24 gatos sadios e avaliados, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, pressão arterial

sistólica, eletrocardiograma, pressão intraocular, glicose e grau de sedação. Concluiu-se xilazina na dose de 1,1 mg/kg e a medetomidina na dose de 50µg/kg, ambas por via intramuscular, não interferiram significativamente na pressão intraocular e induziram hipotermia, arritmia sinusal em alguns animais, diminuição da frequência cardíaca, respiratória e pressão arterial de modo semelhante, porém a medetomidina induziu hiperglicemia e sedação mais prolongada que a xilazina em gatos. O atipamezole foi um excelente antagonista dos efeitos induzidos pela medetomidina e a xilazina em gatos e também não interferiu nos valores aferidos da PIO.

Palavras-chave: atipamezole, gato, medetomidina, xilazina.

INTRODUÇÃO

Os agonistas α_2 adrenérgicos são substâncias derivadas da tiazina capazes de causar sedação, miorelaxamento e analgesia dose-dependentes, sendo comumente empregados como sedativos, analgésicos e na medicação pré-anestésica ¹.

Os agonistas α_2 adrenérgicos utilizados na medicina humana incluem a clonidina, utilizada no tratamento da hipertensão, e a apraclonidina em uso tópico no tratamento de glaucoma ². Na medicina veterinária, o primeiro agonista a ser utilizado foi a xilazina, seguido da romifidina e detomidina e, mais recentemente a medetomidina, utilizados principalmente como sedativos, analgésicos e miorelaxantes ³.

Sintetizada em 1962, a xilazina (2-(2,6-dimetilfenilamino) 5-6 dihidro-4H -1,3 -tiazina) tem sido utilizada com o propósito de viabilizar procedimentos clínicos e cirúrgicos, ao produzir um conjunto de respostas comportamentais,

fisiológicas e neuroquímicas caracterizadas pela sedação, analgesia e relaxamento muscular ⁴⁻¹.

A xilazina é um potente agonista α_2 e fraco α_1 adrenérgico. Sendo um agonista α - adrenérgico, ativa receptores α_2 centrais, diminuindo a liberação de dopamina e noradrenalina, produzindo sedação, analgesia, bradicardia e hipotermia, atuando também em receptores α_1 , produzindo conseqüentemente, tanto ações centrais quanto periféricas sobre esses subtipos de receptores ³.

A estimulação de receptores pós-simpáticos α_1 adrenérgicos localizados nas paredes de artérias e veias produz efeito vasopressor com hipertensão arterial inicial seguida de hipotensão duradoura ². O vômito induzido pelo uso do agonistas α_2 -adrenérgicos ocorre devido à estimulação da zona quimiodeflagradora do vômito (ZQD) próxima aos núcleos vagais na *área postrema* ⁵. A regulação de secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas é mediada por receptores α_2 ⁶. A xilazina já foi relatada como indutora do aumento da concentração sérica de glicose por supressão da liberação de insulina em ovelhas ⁷, em bovinos ⁸, em caninos ⁹ e em gatos ¹⁰.

Desta maneira, as principais ações dos agonistas α - adrenérgicos são sedação, analgesia, midríase, bradicardia, hipotermia, hiperglicemia transitória, poliúria, vômito e impactação intestinal ².

A medetomidina é um potente agonista adrenérgico α_2 - seletivo. Devido a esta seletividade possui ações predominantes no sistema nervoso central. Ativa receptores α_2 -adrenérgicos centrais promovendo sedação e analgesia. No sistema cardiovascular causa hipotensão e bradicardia, e no olho midríase, porem esses efeitos são menos proeminentes daqueles observados com a

administração de xilazina, pode ocorrer arritmia sinusal, bloqueio átrio ventricular¹¹⁻¹². Além disso, como ocorre com a xilazina, pode também induzir hiperglicemia transitória em cães e gatos clinicamente normais¹³⁻¹⁴. O atipamezole, [4-(2-etil-2,3 diidro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazolehidroclorídrico] é um potente e seletivo antagonista α_2 -adrenérgico, capaz de reverter os efeitos de agonistas α_2 -adrenérgicos, como a medetomidina, em animais de laboratório, em cães e em gatos¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹. Foi relatada a sua utilização na reversão da sedação induzida pela detomidina em cavalos,^{20,21}, em ovelhas,²², e para reverter os efeitos sedativos da medetomidina, medetomidina-quetamina e xilazina em animais silvestres²³. O atipamezole também foi utilizado na reversão da intoxicação por amitraz em cães¹⁹ e em gatos,²⁴.

O atipamezole é considerado como pertencente a uma nova geração de antagonistas α_2 -adrenérgicos, devido a sua maior seletividade α_2 -adrenérgica¹⁵. Esta substância não possui interação importante em outros tipos de receptores e, em modelo farmacológico de animais de laboratório, demonstrou ser mais potente e seletivo antagonista α_2 -adrenérgico do que o idoxazan e a ioimbina^{15,16,25}. Possui ampla margem de segurança, sendo em ratos a dose terapêutica de 1,0 a 3,0 mg/kg por via subcutânea, e a DL₅₀ subcutânea de 44 mg/kg para ratas, e maior que 50mg/kg para ratos¹⁵.

O objetivo do trabalho foi comparar os efeitos clínicos e sobre a glicemia após o uso dos agonistas α_2 -adrenérgicos, medetomidina e xilazina, em gatos e a reversão destes efeitos com antagonista α_2 -adrenérgico, atipamezole.

MATERIAIS E MÉTODOS

O experimento foi realizado no Hospital Veterinário da Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE – Presidente Prudente – SP, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (protocolo n.016/07). Foram utilizados 24 gatos, clinicamente sadios, sem raça definida (SRD), idade média de 3 anos, peso médio de $3,3 \pm 5,1$ kg, machos e fêmeas, provenientes do gatil central da UNOESTE, previamente selecionados 24 horas antes do experimento por meio da normalidade dos exames físicos e laboratoriais (eritrograma, leucograma, uréia, creatinina, alanino aminotransferase e aspartato aminotransferase). Os animais foram mantidos durante o experimento, em gaiolas individuais em ambulatório de experimentação da Clínica Médica de Pequenos Animais, no Hospital Veterinário da Unoeste. A alimentação foi à base de ração comercial e de água à vontade.

Os animais foram alocados aleatoriamente em 4 grupos de 6 animais cada, sendo: (grupo M) medetomidina (Domitor[®]; Pfizer) frasco-ampola de 10ml com 1mg/ml na dose de $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ IM; (grupo X) xilazina (Ronpum[®]; Bayer) frasco-ampola de 10 ml com 20mg/ml na dose de $1,1 \text{ mg}/\text{kg}$ IM; (grupo MA) medetomidina e atipamezole (Antisedan[®]; Pfizer) frasco-ampola de 10ml com 5mg/ml, sendo as doses, medetomidina de $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ IM e 60 minutos após atipamezole na dose de $0,2 \text{ mg}/\text{kg}$ IM; (grupo XA) xilazina e atipamezole nas doses de xilazina $1,1 \text{ mg}/\text{kg}$ IM e 60 minutos após atipamezole de $0,2 \text{ mg}/\text{kg}$ IM.

Foram avaliados aos seguintes parâmetros nos tempos zero antes da administração e 30, 60, 120 e 180 minutos após a administração dos agonista α_2 -adrenérgico: temperatura (T) em $^{\circ}\text{Celsius}$ ($^{\circ}\text{C}$), frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), pressão arterial sistólica (PAS) em mmHg, pressão intraocular (PIO) em mmHg, eletrocardiograma (ECG), frequência

respiratória (FR) em movimentos por minuto (mpm), grau de sedação (GS) considerado: (0) ausente, (1) discreto – pouca ataxia e reflexos protetores presentes, (2) moderado – muita ataxia e reflexos protetores diminuídos e (3) elevado – decúbito lateral e reflexos protetores diminuídos ou ausentes. O tempo médio de recuperação da sedação (TMRS): considerado como o tempo gasto, em minutos, em que o animal se levanta após a administração do agonista α_2 -adrenérgico ou após a administração do antagonista α_2 -adrenérgico (atipamezole), isso sempre foi avaliado por dois observadores, sempre os mesmos para todos os animais. Outros parâmetros avaliados foram vômito, sialorréia, ataxia, tremores, prolapso de terceira pálpebra,

A pressão arterial sistólica (PAS) foi aferida pelo método não invasivo, com equipamento detector de pressão Doppler ultra-sônico com transdutor tipo caneta (MEDPEJ DV 200) ²⁶⁻²⁷. Foi realizada tricotomia da superfície palmar do membro anterior direito e localizado o ramo digital comum da artéria radial.

Para a medição da pressão intraocular (PIO) foi utilizado tonometria de aplanção com tonômetro de Perkins, com a instilação de 1 gota de colírio anestésico e 1 gota de colírio de fluoresceína antes da realização do exame. Foram realizadas três aferições e calculada a média da PIO ²⁸.

O eletrocardiograma (ECG) foi realizado com um eletrocardiógrafo (CARDIOTEST EK 51). Com os animais contidos e posicionados em decúbito lateral direito, registrando-se as derivações bipolares (I, II e III) e unipolares aumentadas (AVR, AVL e AVF). A velocidade do papel foi de 50mm/s, calibração padrão (1cm=1mV) e as amplitudes das ondas em milivolts (mV), avaliando-se todas as derivações e o parâmetro principal analisado foi o ritmo cardíaco ²⁹.

Para a dosagem da glicose foram coletados de cada animal 1ml de sangue, com seringa de 3ml e agulha 25x8, por venopuntura da jugular nos intervalos de tempo 0, 60, 120 e 180 minutos após a administração dos agonistas α_2 adrenérgicos. O sangue coletado foi transferido para um frasco contendo fluoreto de sódio, e a dosagem de glicose realizada pelo método enzimático colorimétrico por espectrofotômetro.

Para comparar as variáveis mensuradas entre os diferentes grupos foi utilizada Análise de Variância (ANOVA), com contrastes pelo método de Tukey. Procedimento idêntico foi utilizado para comparar os diferentes momentos dentro de cada grupo. As variáveis que não apresentaram distribuição normal pelo teste de Kolmogorov e Smirnov forão submetidas ao testes de Kruskal-Wallis para comparação entre grupos e ao teste de Friedman para comparação entre momentos, sendo em ambos os casos utilizado o método de contrastes de Dunn. Todas as análises foram realizadas utilizando 5% de significância.

RESULTADOS

Na comparação dos momentos de cada grupo da variável temperatura (T), houve diferença significativa no grupo M nos momentos T60 a T180, no grupo MA entre os momentos T60 e T120, no grupo X nos momentos T60, T120 e T180, e no grupo XA, durante T60 e T120. Na comparação dos grupos para cada momento, somente o grupo M apresentou diferença significativa aos demais grupos no momento T(120). (Tabela 1).

Comparando-se os momentos de cada grupo da variável freqüência respiratória, houve diferença significativa nos grupos, M no momento T60, 120 e 180, no grupo MA e X no momento T60 na comparação entre os grupos em

cada momento, os grupos X e XA diferenciaram dos grupos M e MA no momento T0, no momento T30 os grupos MA, X e XA, diferenciaram do grupo M, já no momento T60 os grupos M e XA diferenciaram de V e MA (tabela 1)

As médias e desvios padrões da variável frequência cardíaca evidenciaram as seguintes diferenças significativas quando comparados os momentos de cada grupo, M nos momentos T30, T60 e T120, no grupo MA em T30 e T60, no grupo X todos os momentos diferenciaram de T0, e no grupo XA, nos momentos T30 e T60. Já na comparação entre os grupos MA e XA diferenciaram de M e X durante o momento T30, no momento T60, os grupos MA, X e XA, diferenciaram de M, e durante T120 e T180, os grupos MA e XA diferenciaram de M e X. (Tabela1)

Na comparação dos grupos para os momentos da variável pressão arterial sistólica (PAS), o grupo M e X apresentou diferença nos momentos T120 e T180, e o grupo XA no momento T30. Avaliando-se os grupos para cada momento, ainda da variável PAS onde M e MA diferenciaram-se de X e XA no momento T30, e no momento T120 e T180 os grupos MA e XA diferenciaram de M e X (tabela 1).

Não houve diferença estatística com o uso da medetomidina e xilazina, nem tão pouco do uso do antagonista atipamezole com relação aos valores aferidos da PIO (tabela 1).

Analisando a variável grau de sedação (GS), houve diferença ao comparar os momentos do grupo M e X, onde T30 e T60 tiveram grau de sedação elevado, diferenciando ainda de T120 e T180. Os grupos MA e XA apresentaram diferença nos momentos T30 e T60 (tabela 2).

Na análise estatística do ritmo cardíaco, comparando-se os momentos de cada grupo, ocorreu diferença significativa ($p < 0,05$) nos grupos M e MA nos momentos T30 e T60 e nos grupos X e XA, onde ficou característica a arritmia sinusal, diferenciando do ritmo sinusal, evidenciado nos outros momentos desses grupos. Na comparação dos grupos para cada momento, houve diferença significativa ($p < 0,05$) no momento T30, onde M e MA, apresentaram arritmia sinusal, enquanto X e XA mantiveram o ritmo sinusal fisiológico da espécie (tabela 2).

É importante relatar, mesmo que não tenha havido diferença significativa na variável do ritmo cardíaco entre os grupos, individualmente alguns animais apresentaram bloqueio atrioventricular de primeiro grau, sendo 3% dos gatos do grupo M, 3% dos gatos do grupo MA, 6% dos gatos do grupo X e 9% dos gatos do grupo XA.

Avaliando a variável glicose, comparando os momentos de cada grupo, ocorreu diferença já no grupo M, onde T60 diferiu de T0, T120 e T180. Os tempos T120 e T180 forma semelhantes entre si, e diferentes de T0. No grupo MA, T60 e T120, forma diferentes entre si e diferentes de T0 e T180, sendo esses semelhantes entre si. No grupo X durante os momentos T60, T120 e T180 não houve diferença, mas diferenciaram de T0. No grupo XA somente T60 diferenciou-se de T0, T120 e T180 (tabela3).

No momento T30 o grupo M, diferiu dos demais grupos. No momento T120 houve diferença entre todos os grupos. Já no momento T180, os grupos M e MA foram semelhantes, diferenciando assim dos grupos M e X (tabela 3).

Houve diferença significativa no TMRS entre o grupo M e X, sendo que o mesmo não ocorreu com os grupos MA e XA (tabela 4).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O declínio da temperatura ocorreu em todos os grupos sendo significativo após o T60, pois os agonistas α_2 -adrenérgicos afetam o centro de termorregulação localizado no hipotálamo ⁵. Os gatos são bastante susceptíveis à hipotermia em algumas situações como na recuperação pós anestésica com uso de agonistas α_2 adrenérgicos ³⁰.

A diminuição da frequência respiratória possivelmente ocorra por que os α_2 -adrenérgicos atuam inibindo os neurônios respiratórios localizados na porção ventral cerebral^{2,3}. A medetomidina provoca efeitos cardiopulmonares similares aos da xilazina, porém mais evidenciados ³.

A frequência cardíaca foi deprimida em todos os grupos a partir do momento T30. Essa diminuição ocorre devido a ativação de receptores α_2 pré simpáticos centrais, diminuindo liberação de dopamina e noradrenalina, reduzindo o tônus simpático ⁵. Foi evidenciado também que a frequência cardíaca dos animais tratados com atipamezole apresentou um aumento relativo nas médias. O aumento da frequência cardíaca, induzida por um agonista α_2 adrenérgico está de acordo com o descrito em cães⁵, e mais tarde, em gatos³¹.

A diminuição da pressão arterial sistólica ocorre devido a um efeito depressor da xilazina sobre a contratilidade cardíaca e uma queda associada no débito cardíaco ³².

O elevado grau de sedação ficou evidente em todos os grupos após o momento T30. Os agonistas α_2 adrenérgicos deprimem o sistema nervoso central, causando redução da liberação de noradrenalina tanto central como

periféricamente, além de promover sedação, miorelaxamento por inibição da transmissão interneural medular ⁴. Ocorreu rápida reversão da sedação nos grupos tratados com atipamezole. Isto ocorreu devido à sua excelente seletividade em antagonizar α_2 receptores ²¹.

A arritmia sinusal ocorreu pelo fato dos agonistas α_2 -adrenérgicos provocar diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial, devido à redução do tônus simpático e ao aumento do tônus vagal, induzindo arritmias. A medetomidina por ser mais seletiva agonista α_2 adrenérgica evidencia seus efeitos em curto período ³³.

Não houve interferência da xilazina na dose de 1,1 mg/kg IM e da medetomidina na dose de 50 μ g/kg IM com os valores aferidos da PIO. Estes achados estão de acordo com o uso de medetomidina por via sistêmica e interferência da PIO em cães ^{12,34}. Em gatos o uso tópico da medetomidina e da xilazina diminui a PIO ^{35,36}. Alguns agonistas α_2 -adrenérgicos, como a apraclonidina e a brimonidina, são utilizados topicamente como hipotensores oculares ^{37,39}.

Os gatos apresentaram hiperglicemia significativa a partir do momento T0 principalmente com o uso da medetomidina. Este achado está de acordo com os relatos de ³⁹ que citam que a hiperglicemia induzida pela medetomidina é maior do que a xilazina em gatos, e que os gatos são mais sensíveis à hiperglicemia induzida por agonistas α_2 adrenérgicos do que cães. A indução da hiperglicemia ocorre por meio da inibição de secreção de insulina, que é mediada por receptores α_2 - adrenérgicos, mais especificamente pelo subtipo α_{2D} localizado nas ilhotas pancreáticas ⁶. Houve reversão da hiperglicemia nos grupos tratados com atipamezole. O atipamezole é capaz de reverter a

hiperglicemia induzida por um agonista α_2 adrenérgico por ser antagonista competitivo de dissociação rápida e pela grande seletividade α_2 adrenérgica ⁴⁰.

O tempo médio de retorno de sedação apresentou diferenças significativas entres os grupos experimentais, onde verificou-se que os animais tratados com medetomidina, apresentaram maior tempo de sedação quando comparados aos tratados com xilazina. A medetomidina induz sedação, analgesia e relaxamento muscular dose-dependente muito significante em gatos ⁴¹. Apesar de não ter sido significativo houve um retorno mais rápido após a administração do atipamezole no grupo MA do que em relação ao grupo XA. A medetomidina é o agonista seletivo α_2 mais potente disponível para uso em medicina veterinária, a relação de ligação para seletividade do receptor α_2 é 1.620, comparada com a 160 para xilazina ¹⁶. O atipamezole possui grande ação antagonista α_2 adrenérgica, sendo bastante eficaz para reverter os efeitos da medetomidina em gatos ^{42,43}.

Portanto, concluiu-se xilazina na dose de 1,1 mg/kg e a medetomidina na dose de 50 μ g/kg, ambas por via intramuscular, não interferiram significativamente na pressão intraocular e induziram hipotermia, arritmia sinusal em alguns animais, diminuição da frequência cardíaca, respiratória e pressão arterial de modo semelhante, porém a medetomidina induziu hiperglicemia e sedação mais prolongada que a xilazina em gatos. O atipamezole foi um excelente antagonista dos efeitos induzidos pela medetomidina e a xilazina em gatos e também não interferiu nos valores aferidos da PIO.

REFERÊNCIAS

- 1 Maze M, Tranquilli W. Alpha₂ adrenoreceptor agonist: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*.1991; **74**: 581-605.
- 2 Ruffolo Jr RR, Stadel JM, Hieble JP. α -Adrenoceptors recent developments. *Med Res Rev* 1994; **14**: 229 – 270.
- 3 Sinclair MD. A review of the physiological effects of α_2 -agonist related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J*. 2003; 885 – 97.
- 4 Gleed RD. Tranquilizers and sedatives. In Short CE Principles and practice of veterinary anesthesia. Los Angeles. 1987; 16-27.
- 5 Hsu WH. Antiparasitic Agents. In: AHRENS, F A Farmacology Baltimore: Willians & Wilkins. 1996; 243 – 60.
- 6 Abu-Basha EA, Yibchok-anun S, Hsu H, Hsu WH. Effects of the pesticide amitraz and its metabolite BTS 27271 on insulin and glucagon secretion from the perfused rat pancreas: involvement of α_{2D} -adrenergic receptors. *Metabolism* 1999; 48 (11): 1461 – 9.
- 7 Brockman RP. Effect of xylazine on plasma glucose, glucagon and insulin concentrations in sheep. *Res Vet Science* 1981; **30**: 383 – 384.
- 8 Hsu WH, Hummel SK. Xylazine induced hyperglycemia in cattle: a possible involvement of a α_2 -adrenergic receptors regulating insulin release. *Endocrinology* 1980; **109**: 825-29.
- 9 Ambrisko TD, Hikasi Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compare with xylazine in Beagle dogs. *Can J Vet Res* 2002; **66** (1): 42 – 49.

- 10 Hsu WH, Hembrough FB. Intravenous glucose tolerance test in cats: influenced by acetylpromazine, ketamine, morphine, thiopental and xylazine. *Am J Vet Res* 1982; **43**: 2060-2061.
- 11 Lamont LA, Bulmer BJ, Grimm KA, Tranquilli WJ, Sisson DD. Cardiopulmonary evaluation of the use of medetomidine hydrochloride in cats. *Am J Vet Res* 2001; **62**: 1749.
- 12 Wallin-Hakanson N, Wallin-Hakanson B. The effects of topical tropicamide and systemic medetomidine, followed by atipamezole reversal, on pupil size and intraocular pressure in normal dogs. *Vet Ophthalmol* 2001; **4**: 3-6.
- 13 Burton S, Lemke KA, Ihle SL, Mackenzie AL. Effects of medetomidine on serum insulin and plasma glucose concentrations in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1997; **58**: 1440-42.
- 14 Kanda T, Hikasa Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy cats. *Can J Vet Res* 2008; **72**: 278-86.
- 15 Scheinin H, Macdonald E, Scheinin M. Behavioural and neurochemical effects of atipamezole, a novel α_2 -adrenoceptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1988; **151**: 35 – 42.
- 16 Virtanen R, Savola JM, Saano V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral α_2 - adrenoceptors by atipamezole. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; **297**: 190- 204.
- 17 Vaha-Vahe AT. Clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in cats. *J Small Anim Prac* 1990; **31**:193-7.
- 18 Vainio, O. Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. *Acta Vet Scand* 1989; **85**: 85-88.

- 19 Verstegen J, Fargetton X, Zanker S, Donnay I, Ectors F. Antagonistic activities of atipamezole, 4-aminopyridine and yohimbine against medetomidine-ketamine induced anaesthesia in cats. *Vet Rec* 1991; **19**: 57-60.
- 20 Nilsfors L, Kwart C. Preliminary report on the cardiorespiratory effects of the antagonist to detomidine, MPV-1248. *Acta Vet Scand Suppl* 1986; **82**: 121-9.
- 21 Bistner SI, Ford RB. Manual de procedimentos veterinários e tratamentos de emergências. 6 ed São Paulo: Roca 1997; 914.
- 22 Mohammad FK, Zangana IK. Reversal of medetomidine sedation in sheep by atipamezole and yohimbine. *Vet Hum Toxicol* 1995; **37**: 97-9.
- 23 Jalanka H H. Medetomidine and ketamine induced immobilization of snow leopards (*Pantera unica*): doses, evaluation, and reversal by atipamezole. *J Zoo Wild Med* 1989; **20**: 154 – 62.
- 24 Soli NE, Braseth TA. Ectodex poisoning in a cat reversed with Antisedan. *Norsk-Veterinaertidsskrift*. 1992; **104**:125-6.
- 25 Jalanka HH. The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations and atipamezole at Helsinki zoo – a review of 240 cases. *Acta Vet Scand Suppl* 1989; **53**: 853 – 7.
- 26 Goodwin JK. Eletrocardiograma In: TILLEY LP, GOODWIN JK. Manual de cardiologia para cães e gatos. São Paulo: Roca 2002; 39-65.
- 27 Grosenbaugh DA, Muir WW. Blood pressure monitoring. *Vet Med* 1998; **12**: 48 – 65.
- 28 Zachi CAM, Andrade SF, Sakamoto KP. Tonometria de Perkins em gatos. Anais do XIII ENEPE-ENAPI Encontro Anual de Pesquisa Institucional e Iniciação Científica, Presidente Prudente: 2008; 69

- 29 Edwards NJ. Manual for the veterinary technician. 1 ed Philadelphia W B Saunders:1996; 191.
- 30 Michell AR. Physiology in: Hall LW. Taylor PM. Anesthesia of the cat. 1. ed. London, 1994; 33-4.
- 31 Andrade SF. Intoxicação por amitraz em gatos. Relato de dois casos. In XXIV Congresso brasileiro de clínicos veterinários de pequenos animais, Belo Horizonte Anais: 2003; 1CD-ROM.
- 32 Nilfors L, Kuvart C. Preliminary report on the cardiorespiratory effects of the antagonist to detomidine. Acta Vet Scand Suppl 1996; **82**: 121-9.
- 33 Pypendop BH, Verstegen JP. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog a dose titration study. Veterinary Surgery 1998; **27**: 612- 22.
- 34 Verbruggen AM, Akkerdaas LC, Hellebrekers LJ, Stades FC. The effect of intravenous medetomidina on pupil size and intraocular pressure in normotensive dogs. Vet Q 2000; **22**:179-80.
- 35 Burke JA, Potter DE. The effects of xylazine in rabbits, cats, and monkeys. J Ocul Pharmacol 1986; **2**:9-21.
- 36 Jin Y, Wilson S, Elko EE, Yorio T. Ocular hypotensive effects of medetomidine and its analogs. J Ocul Pharmacol 1991; **7**:285-96.
- 37 Miller PE, Nelson MJ, Rhaesa SL. Effects of topical administration of 0.5% apraclonidina on intraocular pressure, pupil size, and heart rate in clinically normal dogs. Am J Vet Res 1996; **57**: 79-82.
- 38 Bartoe JT, Davidson HJ, Horton MT, Jung Y, Brightman AH. The effects of Bimatoprost and unoprostone isopropyl on the intraocular pressure of normal cats. Vet Ophthalmol 2005; **8**: 247-52.

- 39 Brockman RP. Effect of xylazine on plasma glucose, glucagon and insulin concentrations in sheep. *Res Vet Science* 1981; **30**: 383 – 84.
- 40 Ansah OB, Raekallio M, Vainio O. Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. *J Vet Pharmacol Therap* 1998; **21**: 380-87.
- 41 Ebner J, Wehr U, Baumgartner W, Erhardt W, Henke J. Partial antagonization of midazolam-medetomidine-ketamine in cats – Atipamezole versus combined atipamezole and flumazenil. *J Vet Med* 2007; **54**: 518-21.
- 42 Ueoka N, Hikasa Y. Antagonistic effects of atipamezole, flumazenil and 4-aminopyridine against anaesthesia with medetomidine, midazolam and ketamine combination in cats. *J Fel Med Surg* 2008; **10**: 47-54.
- 43 Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5ed San Diego Academic Press: 1997; p932.

Tabela 1 – Médias e desvios padrões das variáveis*: temperatura (T), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão intraocular (PIO), segundo os diferentes intervalos de tempo (em minutos).

Variável	Grupo	Tempo (minutos)				
		T0	T30	T60	T120	T180
T	M	37,8±0,4 Aa**	37,9±0,4 Aa	36,4±0,5 Ab	34,9±0,7 Cb	35,5±0,8 Cb
	MA	37,9±0,6 Aa	36,6±0,7 Aa	36,1±0,7 Ab	36,0±1,0 Bb	36,8±1,0 Ba
	X	37,7±0,4 Aa	37,5±0,8 Aa	36,8±0,5 Ab	36,2±0,5 Bb	36,1±1,0 Bb
	XA	38,1±0,6 Aa	37,6±0,8 Aa	36,7±0,7 Ab	36,5±1,1 Bb	37,5±0,9 Ba
FR	M	50,0±5,5 Aa	50±12,3 Aa	38,2±6,8 Ab	30,7±5,5 Ab	37,3±7,9 Ab
	MA	43,0±13,2 Aa	30,5±6,3 Ba	27,7±8,2 Bb	45,3±18,5 Aa	40,7±4,7 Aa
	X	32,7±9,6 Ba	41,3±10,0 Ba	26,3±2,7 Bb	38,7±6,4 Aa	31,0±8,2 Aa
	XA	38,7±4,7 Ba	32,7±6,9 Ba	30,0±4,9 Aa	37,3±17,5 Aa	38,7±7,8 Aa
FC	M	132,7±21,2Aa	112,7±23,0 Ab	115,3±20,4 Ab	113±14,6 Ab	145,3±22,9 Aa
	MA	132,3±27,7Aa	90,7±16,1 Bb	90,0±12,6 Bb	151,7±29,6 Bc	169,7±27,8 Bc
	X	144,0±20,4 Aa	124±15,0 Ab	102,0±9,7 Bb	104,7±7,8 Ab	111,0±15,0 Ab
	XA	160,7±8,2 Aa	106,7±21,7 Bb	108,3±20,0 Bb	156,7±38,8 Ba	164,0±40,2 Ba
PAS	M	162,5±23,2 Aa	173,3±36,7 Aa	163,8±30,9 Aa	149,2±23,3 Bc	145,8±19,1 Bc
	MA	172,8±24,0 Aa	170,0±19,7 Aa	160,8±26,0 Aa	187,5±30,6 Aa	170,0±14,1 Aa
	X	169,2±18,0 Aa	158,3±22,1 Ab	158,3±20,4 Aa	146,7±19,7 Bc	155,0±16,4 Bc
	XA	160,0±0,0 Aa	133,3±46,0 Bb	153,3±25,0 Aa	173,3±25,0 Aa	175,0±12,2 Aa
PIO	M	14,3±0,2 Aa	13,1±0,1 Aa	13,1±0,2 Aa	14,1±0,1 Aa	15,4±0,2 Aa
	MA	14,5±0,1 Aa	13,1±0,1 Aa	13,1±0,1 Aa	14,2±0,1 Aa	14,7±0,1 Aa
	X	15,4±0,1 Aa	14,3±0,1 Aa	14,3±0,1 Aa	13,1±0,1 Aa	14,3±0,1 Aa
	XA	15,5±0,1 Aa	15,4±0,1 Aa	15,4±0,1 Aa	15,8±0,1 Aa	15,9±0,1 Aa

Valores de referência das variáveis*: (T) 38,1 – 39,2 °C²¹; (FC) 120 – 240 bpm²⁶; (FR) 20 – 50mpm²¹; (PAS) 120 – 170mmHg²⁷; (PIO) 13 – 21mmHg²⁸.

**Letras maiúsculas comparam grupos para cada momento e letras minúsculas comparam momentos para cada grupo. Letras iguais indicam diferenças não significativas (p>0,05).

Obs: o antagonista α_2 -adrenérgico (atipamezole) foi administrado no T60 nos grupos MA e XA.

Tabela 2 - Medianas e percentis (Q1; Q3) das variáveis: grau de sedação(0- sem sedação; 1- discreto; 2- moderada; 3- elevada) e ritmo cardíaco (1- sinusal; 2- arritmia sinusal; 3- bradicardia; 4- bloqueio atrioventricular de 1º grau, 5 - *sinus arrest*), segundo os diferentes intervalos de tempo (em minutos).

Variável	Grupo	Tempo (minutos)				
		T0	T30	T60	T120	T180
GS	M	0±0;0 Aa	3±2;3 Bb	3±2;3 Bb	2±1;2 Cc	1±1;2 Dd
	MA	0±0;0 Aa	3±2;3 Bb	3±2;3 Bb	0±0;0 Aa	0±0;0 Aa
	X	0±0;0 Aa	3±2;3 Bb	3±2;3 Bb	2±1;2 Cc	1±1;1 Dd
	XA	0±0;0 Aa	3±2;3 Bb	3±2;3 Bb	0±0;0 Aa	0±0;0 Aa
Ritmo cardíaco	M	1±1;1 Aa	2±2;2 Bb	2±2;2 Bb	1±1;1 Aa	1±1;2 Aa
	MA	1±1;1 Aa	2±1;2 Bb	2±1;2 Bb	1±1;1 Aa	1±1;2 Aa
	X	1±1;1 Aa	1±1;1 Aa	2±1;1 Bb	1±1;2 Aa	1±1;1 Aa
	XA	1±1;1 Aa	1±1;2 Aa	2±1;2 Bb	1±1;1 Aa	1±1;1 Aa

*valores normais do ritmo cardíaco: ritmo sinusal²⁶.

**Letras maiúsculas comparam grupos para cada momento e letras minúsculas comparam momentos para cada grupo. Letras iguais indicam diferenças não significativas ($p > 0,05$).

Obs: o antagonista α_2 -adrenérgico (atipamezole) foi administrado no T60 nos grupos MA e XA.

Tabela 3 – Médias e desvios padrões da variável glicose*, segundo os diferentes intervalos de tempos (em minutos).

Variável	Grupo	Tempo (minutos)			
		T0	T60	T120	T180
Glicose	M	75,8±21,1 Aa**	168,3±170,7Bb	223,0±108,8 Bc	249,7±170,4 Bc
	MA	73,1±9,9 Aa	137,7±57,6 Cb	91,0±30,7 Dc	66,7±8,5 Aa
	X	72,9±13,0 Aa	132,8±37,1 Cb	141,0±52,3 Cb	110,1±46,3 Cb
	XA	74,3±10,1 Aa	141,0±35,3 Cb	79,2±25,8 Aa	63,2±9,7 Aa

* valores normais 73-134mg/dl⁴³.

**Letras maiúsculas comparam grupos para cada momento e letras minúsculas comparam momentos para cada grupo. Letras iguais indicam diferenças não significativas ($p>0,05$).

Obs: o antagonista α_2 -adrenérgico (atipamezole) foi administrado no T60 nos grupos MA e XA.

Tabela 4 – Médias e desvios padrões do Tempo Médio de retorno da Sedação (TMRS) em minutos.

Grupo	TMRS
Medetomidina (M)	123,5±40,1 A
Medetomidina + Atipamezole (MA)	2,0±1,0 B
Xilazina (X)	87,5±35,9 C
Xilazina + Atipamezole (XA)	2,5±1,2 B

*TMRS: considerado como o tempo gasto, em minutos, em que o animal se levanta após a administração do agonista α_2 -adrenérgico ou após a administração do antagonista α_2 -adrenérgico (atipamezole)

**Letras maiúsculas comparam grupos para cada momento. Letras iguais indicam diferenças não significativas ($p>0,05$).

Obs: o antagonista α_2 -adrenérgico (atipamezole) foi administrado no T60 nos grupos MA e XA.

Comparative study of effects on the cardiovascular system, temperature, blood pressure, intraocular pressure and blood glucose of medetomidine and xylazine in cats and reversal with atipamezole

Cléber Salesse Cardoso¹, Elisa de Bacco Jorge²; Aline Bozzetto dos Santos², João Paulo Silva Smerdel²; Luis Roberto Almeida Gabriel Filho³; Sílvia Franco Andrade⁴

¹Post-graduate Researcher in Animal Science at the University of Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente, SP, Brazil; ²Faculty of Veterinary Medicine (UNOESTE); ³Department of Statistical Analysis (UNOESTE); ⁴Department of Small Animal Medicine of Veterinary Hospital (UNOESTE).

Corresponding author: Andrade SF. e-mail:silviafranco@unoeste.br; Tel.:+55 18 32292067; Fax: +55 18 32292036. Rodovia Raposo Tavares, km 572, CEP 19001-970, Presidente Prudente, SP, Brazil.

SUMMARY

Alpha₂ adrenergic agonists are widely used in veterinary medicine for sedative, analgesic and muscle relaxation purposes. Xylazine is the oldest and medetomidine is the newest drug in this group. Atipamezole is an efficient α_2 adrenergic antagonist. The objectives of this study were to compare the clinical effects and glycemia induced by medetomidine and xylazine in healthy cats and to demonstrate the reversal of the effects by atipamezole. It was concluded that xylazine at a dose of 1.1 mg/kg and medetomidine at a dose of 50 μ g/kg (intramuscular) did not interfere significantly with intraocular pressure and induced hypothermia. There was sinus arrhythmia and 1st A-V block in some animals as well as decreased heart rate, respiration and blood pressure. Medetomidine induced hypothermia, sedation and more prolonged

hyperglycemia than xylazine in cats. Atipamezole was an excellent antagonist of the effects induced by medetomidine and xylazine in cats. Also, it did not interfere with the IOP values.

Keywords: atipamezole, cats, medetomidine, xylazine.

INTRODUCTION

The α_2 adrenergic agonists are substances that cause sedation, analgesia and muscle relaxation. Their effects are dose-dependent, and they are commonly used as sedatives, analgesics and pre-anesthetic medication in veterinary medicine¹. The α_2 adrenergic agonists used in human medicine include clonidine (used in the treatment of hypertension) and apraclonidine (topical use in the treatment of glaucoma)². In veterinary medicine, the first agonist to be used was xylazine, followed by romifidine, detomidine and medetomidine³. Synthesized in 1962, xylazine (2 - (2,6-dimethylphenylamino) 5,6 dihydro-4H - 1,3-thiazin) has been used for medical and surgical procedures to produce a set of behavioral responses. These responses are physiological and neurochemical and are characterized by sedation, analgesia and muscle relaxation⁴. Xylazine is a potent α_2 agonist and a weak α_1 adrenergic agonist. As an α -adrenergic agonist, it activates central α_2 receptors, decreasing the release of dopamine and norepinephrine and inducing sedation, analgesia, bradycardia and hypothermia. It also acts on α_1 receptors. Therefore, it has both central as peripheral actions on these receptor subtypes³. The stimulation of sympathetic adrenergic α_1 post-receptors located in the walls of arteries and veins causes initial hypertension followed by hypotension². The vomiting induced by the use of the α_2 -adrenergic agonists is due to stimulation of the areas of vomiting chemo explorer close to the vagal nuclei in the postreme area⁵. The regulation

of insulin secretion by pancreatic islets is mediated by the α_2 receptor⁶. Xylazine has been reported to induce an increase in serum concentration of glucose by removing of the release of insulin in sheep⁷, cattle⁸, dogs⁹ and cats¹⁰. Thus, the main actions of α -adrenergic agonists are sedation, analgesia, mydriasis, bradycardia, hypothermia, transient hyperglycemia, polyuria, vomiting and intestinal impaction^{1,2}. Medetomidine is a potent α_2 -selective adrenergic agonist and has a predominant action in the central nervous system. Active α_2 -adrenergic receptors promote central sedation and analgesia. In the cardiovascular system, it causes hypotension and bradycardia, and it also causes mydriasis. However, these effects are less prominent than those seen with the administration of xylazine. The effects of xylazine include sinus arrhythmia and atrioventricular block^{11,12}. Moreover, xylazine may induce transient hyperglycemia in clinically normal dogs and cats^{13,14}. Atipamezole, [4-(2-ethyl-2, 3-dihydro-1H inden-2-yl)-1H-imidazolehydrochloride] is a potent and selective α_2 -adrenergic antagonist. It is capable of reversing the effects of α_2 -adrenergic agonists (medetomidine) in laboratory animals such as dogs and cats¹⁵⁻¹⁹. It is also reported that it can reverse the sedation induced by detomidine in horses²⁰ and sheep²¹ and reverse the sedative effects of medetomidine, medetomidine-ketamine and xylazine in wild animals^{22,23}. Atipamezole was also used in the reversal of amitraz poisoning in dogs and cats^{23,24}.

Atipamezole is considered a new generation α_2 -adrenergic antagonist because of its greater α_2 -adrenergic selectivity.¹⁵ This substance has no significant interaction with other types of receptors. In a pharmacological model of laboratory animals, it was proven to be a more potent and selective α_2 -

adrenergic antagonist than yohimbine or idoxazan^{15,16,25}. It also has wide margin of safety. In rats, the therapeutic dose ranged from 1.0 to 3.0 mg/kg subcutaneously. The subcutaneous LD50 was 44 mg/kg for rats and greater than 50 mg/kg in mice¹⁵.

The objective of this study was to compare the clinical effects and the effects on glycemia in cats after the use of α_2 -adrenergic agonists, medetomidine and xylazine. The reversal of these effects was attempted with the α_2 -adrenergic antagonist, atipamezole.

MATERIALS AND METHODS

The experiment was approved by the Ethical Committee of Unoeste (protocol n.016/07). In total, 24 mixed-breed adult healthy cats (14 males and 10 females) with a mean age of 3 years and a mean weight of 3.3 ± 5.1 kg were obtained from the UNOESTE cat pound. First, the cats were sorted by health condition. Only those with normal values for the following physiological parameters were used: temperature (T), respiratory rate (RR), heart rate (HR), systolic arterial pressure (SAP), electrocardiogram (ECG), red (RBC) and white (WBC) blood cell count, urea, creatinine, alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST). Blood samples were collected by jugular puncture. One day before running the experiment, the cats were socially isolated and held in individual stainless steel cages under a 12:12 artificial light-dark cycle. The room temperature was about 25°C and they were fed ad libitum. The cats were randomly allocated into 4 groups of 6 animals each as follows: Group M (medetomidine - Domitor[®], Pfizer) were administered 50 μ g/kg intramuscularly (im) at a 1 mg/mL concentration; Group X (xylazine - Ronpum[®],

Bayer) were administered 1.1 mg/kg im at a 20 mg/mL concentration; Group MA (medetomidine/atipamezole - Antisedan[®], Pfizer) were administered medetomidine 50 µg/kg im at a 1 mg/mL concentration and atipamezole 0.2 mg/kg im at a 5 mg/ml concentration 60 minutes later; Group XA (xylazine/atipamezole) were administered xylazine 1.1 mg/kg im at a 20 mg/mL concentration and atipamezole 0.2 mg/kg im at a 5 mg/ml concentration 60 minutes later.

The values of T, RR, HR, SAP, ECG, and degree of sedation (DS) were measured at 30, 60, 120 and 180 minutes after the administration of the α_2 -adrenergic agonists. DS was considered: (0) absent, (1) discreet - low ataxia and protective reflexes present, (2) moderate - less protective reflexes and ataxia, and (3) high-lateral decubitus and protective reflexes reduced or absent. Mean interval for sedation return (MISR) was considered to be the time (min) necessary for the animal to recover protective pupillary, palpebral, and interdigital reflexes. The animal had to stand up without ataxia after the atipamezole administration. The data was always assessed by two observers. Other parameters were evaluated at the end of the treatments; these parameters consisted of vomiting, diarrhea, sialorrhea, diuresis, vocalization, ataxia, tremors, and 3rd eyelid prolapse.

Systolic arterial pressure was measured by an indirect or non-invasive method with Doppler Ultrasonic equipment (Parks Medical-841-A). An electrocardiogram of the cats in right lateral recumbency was recorded using an automated electrocardiograph (Cardiotest EK51). A mean value of 5 consecutive heart beats was recorded on lead II (paper speed of 50 mm/s, 1 cm = 1 mv) for each parameter. The cardiac rhythm was evaluated by

occurrence of a) sinus; b) sinus arrhythmia; c) sinus bradycardia; d) 1st degree A-V block; or e) sinus arrest^{26,27,29}. For IOP measurements, applanation tonometry using a Perkins tonometer was completed. There was instillation of one drop of anesthetic eye drop and one drop of fluorescein eye drop before the exam²⁸. Glucose was measured at 0, 60, 120 and 180 minutes after administration of the α_2 agonists.

The variables were measured between the different groups and compared using an analysis of variance (ANOVA) with contrasts using the Tukey method. An identical procedure was used to compare the different times within each group. Variables that did not show a normal distribution by the Kolmogorov and Smirnov test were submitted to the Kruskal-Wallis test for comparison between the groups and the Friedman test for comparison between the moments. In both cases, contrasts of Dunn were used. A significance level of $P < 0.05$ was adopted.

RESULTS

Both medetomidine and xylazine decreased temperature significantly from 30 to 180 min. Medetomidine induced hypothermia more significantly than xylazine at 120 and 180 min ($P < 0.05$). This effect was reduced by atipamezole, with temperatures returning close to basal values in 180 min (Table 1).

The α_2 agonist's administration reduced the respiratory rate from 160 min to 180 min. However, this decreased RR was abolished in groups receiving atipamezole (Table 1).

Heart rate was decreased by medetomidine from 30 min to 120 min and by xylazine from 30 min to 180 min. Atipamezole reestablished HR after 120 min (Table 1).

Medetomidine and xylazine decreased SAP from 120 to 180 min. Atipamezole was efficient in reversing this situation (Table 1).

There was no statistical difference with the use of medetomidine, xylazine, or atipamezole in the IOP measured values (Table 1).

Concerning the variable degree of sedation (DS), medetomidine and xylazine induced high DS from 30 to 60 min, moderate DS for 120 min and discreet DS at 180 min. After atipamezole administration, the DS returned to absent (Table 2).

Cardiac rhythm was affected by medetomidine at 30 min and by xylazine at 60 min (Table 2). After atipamezole administration, the cardiac rhythm was normal for cats (sinusal). Some cats presented with 1st-degree A-V block during the experiment (one cat in group M, two cats in group MA, one cat of Group X and one cat in group XA).

Regarding the glucose variables, the α_2 agonists increased glucose levels in all groups (Table 3), but this effect was more significant with medetomidine from 60 to 180 min. Medetomidine induced hyperglycemia until the end (249.7 ± 170.4 mg/dL), while xylazine only induced hyperglycemia for 120 min (141.0 ± 52.3 mg/dL) (Table 3). Cats receiving atipamezole reestablished these earlier levels at 120 min.

The mean interval for sedation return (MISR) was significantly increased with medetomidine (123.5 ± 410.1 min) compared to xylazine (87.5 ± 35.9 min)

($P < 0.05$). The MISR was drastically reduced by atipamezole in both groups (Table 4).

DISCUSSION

Alpha-adrenergic agonists are known to induce hypothermia because they affect the thermoregulation center in the hypothalamus^{4,5}. Cats are very susceptible to hypothermia as they recover after anesthesia with the use of α_2 adrenergic agonists²⁹. The decrease in respiratory rate that may occur is due to the α_2 -adrenergic inhibition of the respiratory neurons located in the ventral portion of the brain^{2,3}. A high concentration of α_2 -adrenergic agonists can reduce the sensitivity of the breathing center to increased PCO_2 and the tidal volume, accentuating breathing depression²⁹. Medetomidine causes similar but more severe cardiopulmonary effects than xylazine³. The present study showed that the effect of α_2 agonists on breathing was reversed by atipamezole. Heart rate was depressed in all groups for 30 min after administration. This decrease is due to the activation of central sympathetic pre α_2 receptors. These receptors decrease the release of dopamine and norepinephrine, reducing the sympathetic tone⁵. It was also shown that the mean heart rate of animals treated with atipamezole showed a relative increase. An increased heart rate induced by α_2 antagonist adrenergics is consistent with other authors descriptions in cats³⁰.

The decrease in systolic blood pressure is due to the depressant effect of xylazine on the heart rate and contractility, resulting in a decreased cardiac output³¹.

Medetomidine has been shown to induce a higher degree of sedation than xylazine. This difference is probably due to its increased affinity and selection of the central pre-synaptic α_2 -receptors³. The α_2 adrenergic agonists depress the central nervous system, causing a reduction in the release of noradrenalin centrally and peripherally. Furthermore, they promote sedation and muscle relaxation by inhibition of interneural medullary transmission¹. There was rapid reversal of sedation in the groups treated with atipamezole. This was due to its excellent antagonist selectivity for α_2 receptors²¹.

Arrhythmias caused by α_2 -adrenergic agonists are sinus bradycardia, 1st or 2nd degree A-V block, and, rarely, complete 3rd degree A-V block with escape pulsations. The arrhythmias are probably due to reduced CNS sympathetic tonus and increased parasympathetic activity^{20,32,33}. In this experiment, only sinus arrhythmia and 1st A-V block were observed.

There was no effect of xylazine at a dose of 1.1 mg/kg IM and medetomidine at a dose of 50 μ g/kg IM on the measured values of the IOP. These findings are consistent with the use of medetomidine in dogs^{33,34}. In cats, the topical use of medetomidine and xylazine decreases IOP^{35,36}. Some α_2 -adrenergic agonists such as brimonidine and apraclonidine are used topically as ocular hypotensives³⁷⁻³⁹.

The cats showed significant hyperglycemia after medetomidine administration from 60 min until 180 min. This finding is in agreement with others reports^{14,37} that hyperglycemia induced by medetomidine is greater than xylazine in cats and that cats are more susceptible to hyperglycemia induced by α_2 adrenergic agonists than dogs. Induction of hyperglycemia occurs through inhibition of the secretion of insulin, which is mediated by α_2 -adrenergic receptors; specifically,

the subtype α_{2D} is located in the pancreatic islets^{6,38}. There was a reversal of hyperglycemia in the groups treated with atipamezole. Atipamezole is capable of reversing hyperglycemia induced by α_2 adrenergic agonists. It acts as a competitive antagonist of fast dissociation and high selectivity for the α_2 adrenergic receptor¹⁷.

The MISR showed significant differences between the experimental groups. Animals treated with medetomidine showed a greater duration of sedation compared to those treated with xylazine. Medetomidine induced sedation, analgesia and muscle relaxation. The effect was dose-dependent and very significant in cats^{39,40}. Although the difference was not significant, there was a quicker reversal after administration of atipamezole in the MA group than in the X group. Medetomidine is a more potent α_2 selective agonist for veterinary medicine; the selectivity of binding to the α_2 receptor is 1.620 compared with 160 for xylazine¹⁶. Atipamezole has a great α_2 adrenergic antagonist action. Atipamezole is quite effective in reversing the effects of medetomidine in cats^{39,40}.

Xylazine at a dose of 1.1 mg / kg and medetomidine at a dose of 50 μ g/kg (both intramuscular) did not interfere significantly with intraocular pressure. They induced hypothermia, sinus arrhythmia, 1st-degree A-V block, decreased heart rate, decreased respiration and decreased blood pressure. Medetomidine induced hypothermia, sedation and more prolonged hyperglycemia than xylazine in cats. Atipamezole was an excellent antagonist of the effects induced by medetomidine and xylazine in cats. Also, it did not interfere with the measured IOP values.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the post-graduate program of UNOESTE for financial support and Pfizer laboratory, especially Dra. Stella Grell, for donation of medetomidine and atipamezole.

REFERENCES

- 1 Maze M, Tranquilli W. Alpha2 adrenoreceptor agonist: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiol* 1991; **74**: 581-605
- 2 Ruffolo RR Jr, Stadel JM, Hieble JP. α -Adrenoceptors recent developments. *Med Res Rev* 1994, **14**: 229 – 270.
- 3 Sinclair MD. A review of the physiological effects of α 2-agonist related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J* 2003; **44**:885 - 97.
- 4 Gleed RD. Tranquilizers and sedatives. In Short EC Principles and practice of veterinary anesthesia. Baltimore: Willian & Wilkins, 1987:16-27
- 5 Hsu WH. Antiparasitic Agents. In: Ahrens, FA Farmacology. 1nd edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 243- 60
- 6 Abu-Basha EA, Yibchok-Anun S, Hsu H, Hsu WH. Effects of the pesticide amitraz and its metabolite BTS 27271 on insulin and glucagon secretion from the perfused rat pancreas: involvement of α_{2D} -adrenergic receptors. *Metabolism* 1999; **48**: 146-9.
- 7 Brockman RP. Effect of xylazine on plasma glucose, insulin and glucagon concentrations in sheep. *Res Vet Science* 1981; **30**: 383-384.

- 8 Hsu WH, Hummel SK. Xylazine induced hyperglycemia in cattle: the possible involvement of the α_2 -Adrenergic receptors regulating insulin release. *Endocrinol* 1980; **109**: 825-29.
- 9 Ambrisko TD, Hikasi Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine with xylazine compare in Beagle dogs. *Can J Vet Res* 2002; **66**: 2- 49
- 10 Hsu WH, FB Hembrough. Intravenous glucose tolerance test in cats: influenced by acetylpromazine, ketamine, morphine, thiopental and xylazine. *Am J Vet Res* 1982; **43**: 2060-1
- 11 Lamont LA, Bulmer BJ, Grimm KA, Tranquilli WJ, Sisson DD. Cardiopulmonary evaluation of the use of medetomidine hydrochloride in cats. *Am J Vet Res* 2001; **62**: 1749
- 12 Wallin Hakanson N, Wallin Hakanson, B. The effects of topical tropicamide and systemic medetomidine followed by atipamezole reversal, on pupil size and intraocular pressure in normal dogs. *Vet Ophthalmol* 2001;**4**:3-6.
- 13 Burton S, Lemke KA, Ihle SL, Mackenzie AL. Effects of medetomidine on serum insulin and plasma glucose concentrations in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1997; **58**: 1440-42.
- 14 Kanda T, Hikasa Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy cats. *Can J Vet Res* 2008; **72**: 278-86.
- 15 Scheinin H, Macdonald E, Scheinin M. Behavioral and Neurochemical effects of atipamezole, a novel α_2 -adrenoceptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1988; **151**: 35- 42.

- 16 Virtanen R, Savola JM, Saana V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha₂-adrenoceptors by atipamezole. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; **297**: 190-204.
- 17 Vaha-Vahe AT. Clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in cats. *J Small Anim Prac* 1990; **31**:193-7.
- 18 Vainio, O. Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. *Acta Vet Scand* 1989; **85**: 85-88
- 19 Verstegen J, Fargetton X, S Zanker, Donnay I, Ectors F. Antagonistic activities of atipamezole, 4 - aminopyridine and yohimbine against medetomidine Ketamine-induced anesthesia in cats. *Vet Rec* 1991; **19**: 57-60.
- 20 Nilsfors L, Kwart C. Preliminary report on the cardiorespiratory effects of the antagonist to detomidine, MPV-1248. *Acta Vet Scand Suppl* 1986; **82**: 121-9.
- 21 Mohammad FK, IK Zangana. Reversal of medetomidine sedation in sheep by atipamezole and yohimbine. *Vet Hum Toxicol* 1995; **37**: 97-9
- 22 Jalanka H H. Ketamine and medetomidine induced immobilization of snow Leopards (Panther only): doses, evaluation, and reversal by atipamezole. *J Zoo Wild Med* 1989; **20**: 154-62.
- 23 Jalanka HH. The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations and atipamezole at Helsinki Zoo - a review of 240 cases. *Acta Vet Scand Suppl* 1989; **53**: 853-7.
- 24 Soli NE, Braseth TA. Ectodex poisoning in a cat with Antisedan reversed. *Norsk-Veterinaertidsskrift*. 1992; **104**:125-6.
- 25 Andrade SF, Sanchez O, Tostes, RA: Relato de 5 casos de intoxicação por amitraz em cães e gatos. *Clín Vet* 2004; **53**:38-42.

- 26 Tilley LP, Goodwin JK. ECG for the Small Animal Practitioner. 3rd ed. Philadelphia:Saunders, 2001.
- 27 Grosenbaugh DA, Muir WW. Blood pressure monitoring. *Vet Med* 1998, **12**: 48- 65.
- 28 Andrade SF, Cremonezi T, Zachi CAM et al. Evaluation of the Perkins® handheld applanation tonometer in the measurement of intraocular pressure in dogs and cats. *Vet Ophthalmol*. In Press 2009.
- 29 Michell AR. Physiology in: Hall LW. Taylor PM. Anesthesia of the cat. 1. ed. London, 1994: 33-4.
- 30 Nilfors L, Kuvart C. Preliminary report on the cardiorespiratory effects of the antagonist to detomidine. *Acta Vet Scand Suppl* 1996; **82**: 121-9
- 31 Pypendop BH, Verstegen JP. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog the dose titration study. *Vet Surg* 1998, **27**: 612- 22.
- 32 Verbruggen AM, Akkerdaas LC, LJ Hellebrekers, Stades FC. The effect of intravenous medetomidine on pupil size and intraocular pressure in normotensive dogs. *Vet Q* 2000; **22**:179-80.
- 33 Burke JA, Potter DE. The effects of xylazine in rabbits, cats, and monkeys. *J Ocul Pharmacol* 1986; **2**:9-21.
- 34 Jin Y, Wilson S, Elko EE, Yori T. Ocular hypotensive effects of medetomidine and its analogs. *J Ocul Pharmacol* 1991; **7**:285-96.
- 35 Miller PE, Nelson MJ, Rhaesa SL. Effects of topical administration of 0.5% apraclonidine on intraocular pressure, pupil size, and heart rate in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1996; **57**: 79-82.

- 36 Bartoe JT, Davidson HJ, Horton TM, Jung Y, Brightman AH. The effects of bimatoprost and unoprostone isopropyl on the intraocular pressure of normal cats. *Vet Ophthalmol* 2005; **8**: 247-52.
- 37 Ansah OB, Raekallio M, Vainio O. Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. *J Vet Pharmacol Therap* 1998; **21**: 380-87.
- 38 Brockman RP. Effect of xylazine on plasma glucose, insulin and glucagon concentrations in sheep. *Res Vet Science* 1981; **30**: 383-84.
- 39 Ebner J, Wehr U, Baumgartner W, Erhardt W, Henke J. Partial antagonization of ketamine-midazolam-medetomidine in cats - atipamezole versus combined atipamezole and flumazenil. *J Vet Med* 2007; **54**: 518-21.
- 40 Ueoka N, Hikasa Y. Antagonistic effects of atipamezole, flumazenil and 4-aminopyridine against anesthesia with medetomidine, midazolam and ketamine combination in cats. *J Fel Med Surg* 2008; **10**: 47-54.
- 41 Bistner SI, Ford RB, Raffe MR. Handbook of veterinary procedures and emergency treatments. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
- 42 Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 5th ed. San Diego: Academic Press, 1997.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

All authors disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence this work.

Table 1 - Means and standard deviations of the variables: temperature (T), heart rate (HR), respiratory rate (RR), systolic blood pressure (SBP) and intraocular pressure (IOP), according to the different intervals of time (in minutes).

Variable	Group	Time (minutes)				
		T0	T30	T60	T120	T180
T	M	37.8±0.4 Aa	37.9±0.4 Aa	36.4±0.5 Ab	34.9±0.7 Cb	35.5±0.8 Cb
	MA	37.9±0.6 Aa	36.6±0.7 Aa	36.1±0.7 Ab	36.0±1.0 Bb	36.8±1.0 Ba
	X	37.7±0.4 Aa	37.5±0.8 Aa	36.8±0.5 Ab	36.2±0.5 Bb	36.1±1.0 Bb
	XA	38.1±0.6 Aa	37.6±0.8 Aa	36.7±0.7 Ab	36.5±1.1 Bb	37.5±0.9 Ba
RR	M	50.0±5.5 Aa	50±12.3 Aa	38.2±6.8 Ab	30.7±5.5 Ab	37.3±7.9 Ab
	MA	43.0±13.2 Aa	30.5±6.3 Ba	27.7±8.2 Bb	45.3±18.5 Aa	40.7±4.7 Aa
	X	32.7±9.6 Ba	41.3±10.0 Ba	26.3±2.7 Bb	38.7±6.4 Aa	31.0±8.2 Aa
	XA	38.7±4.7 Ba	32.7±6.9 Ba	30.0±4.9 Aa	37.3±17.5 Aa	38.7±7.8 Aa
HR	M	132.7±21.2Aa	112.7±23.0 Ab	115.3±20.4 Ab	113.0±14.6 Ab	145.3±22.9 Aa
	MA	132.3±27.7Aa	90.7±16.1 Bb	90.0±12.6 Bb	151.7±29.6 Bc	169.7±27.8 Bc
	X	144.0±20.4 Aa	124.0±15.0 Ab	102.0±9.7 Bb	104.7±7.8 Ab	111.0±15.0 Ab
	XA	160.7±8.2 Aa	106.7±21.7 Bb	108.3±20.0 Bb	156.7±38.8 Ba	164.0±40.2 Ba
SAP	M	162.5±23.2 Aa	173.3±36.7 Aa	163.8±30.9 Aa	149.2±23.3 Bc	145.8±19.1 Bc
	MA	172.8±24.0 Aa	170.0±19.7 Aa	160.8±26.0 Aa	187.5±30.6 Aa	170.0±14.1 Aa
	X	169.2±18.0 Aa	158.3±22.1 Aa	158.3±20.4 Aa	146.7±19.7 Bc	155.0±16.4 Bc
	XA	160.0±0.0 Aa	133.3±46.0 Bb	153.3±25.0 Aa	173.3±25.0 Aa	175.0±12.2 Aa
IOP	M	14.3±0.2 Aa	13.1±0.1 Aa	13.1±0.2 Aa	14.1±0.1 Aa	15.4±0.2 Aa
	MA	14.5±0.1 Aa	13.1±0.1 Aa	13.1±0.1 Aa	14.2±0.1 Aa	14.7±0.1 Aa
	X	15.4±0.1 Aa	14.3±0.1 Aa	14.3±0.1 Aa	13.1±0.1 Aa	14.3±0.1 Aa
	XA	15.5±0.1 Aa	15.4±0.1 Aa	15.4±0.1 Aa	15.8±0.1 Aa	15.9±0.1 Aa

Reference values⁴¹: 38.1-39.2°C (T); 20-50 mov/min (RR); 120-240 bpm (HR); 120-170 mmHg (SAP); 13-21 mmHg (IOP)²⁸.

Upper-case letters compare groups at a same time (Kruskal-Wallis test).

Lower-case letters compare times within each group (Friedman test).

Same letters indicate no significant difference ($P > 0.05$).

The α_2 -adrenergic antagonists were administrated at T60 in the MA and XA groups

Table 2 - Medians (quartiles P25;P75) of the variables degree of sedation and cardiac rhythm according to the different intervals of time (in minutes).

Variable	Group	Time (minutes)				
		T0	T30	T60	T120	T180
Degree of Sedation	M	0±0;0 Aa	3±2;3 Bb	3±2;3 Bb	2±1;2 Cc	1±1;2 Dd
	MA	0±0;0 Aa	3±2;3 Bb	3±2;3 Bb	0±0;0 Aa	0±0;0 Aa
	X	0±0;0 Aa	3±2;3 Bb	3±2;3 Bb	2±1;2 Cc	1±1;1 Dd
	XA	0±0;0 Aa	3±2;3 Bb	3±2;3 Bb	0±0;0 Aa	0±0;0 Aa
Cardiac rhythm	M	1±1;1 Aa	2±2;4 Bb	2±2;2 Bb	1±1;1 Aa	1±1;2 Aa
	MA	1±1;1 Aa	2±1;2 Bb	2±1;4 Bb	1±1;1 Aa	1±1;2 Aa
	X	1±1;1 Aa	1±1;1 Aa	2±1;4 Bb	1±1;2 Aa	1±1;1 Aa
	XA	1±1;1 Aa	1±1;2 Aa	2±1;4 Bb	1±1;1 Aa	1±1;1 Aa

Medians represent heart rhythms: sinusal (1). sinusal arrhythmia (2). sinusal bradycardia (3). 1st-degree A-V block (4). and sinus arrest (5). Normal rhythm: sinusal²⁶.

DS was considered: (0) absent, (1) discreet - low ataxia and protective reflexes present, (2) moderate - less protective reflexes and ataxia, and (3) high - lateral decubitus and protective reflexes reduced or absent

Upper-case letters compare groups at a same time (Kruskal-Wallis test).

Lower-case letters compare times within each group (Friedman test).

Same letters indicate no significant difference ($P > 0.05$).

The α_2 -adrenergic antagonists were administrated at T60 in the MA and XA groups.

Table 3 - Means and standard deviations (Means \pm SD) of the variable glucose, according to the different intervals of time (in minutes).

Variable	Group	Time (minutes)			
		T0	T60	T120	T180
Glucose	M	75.8 \pm 21.1 Aa	168.3 \pm 170.7Bb	223.0 \pm 108.8 Bc	249.7 \pm 170.4 Bc
	MA	73.1 \pm 9.9 Aa	137.7 \pm 57.6 Cb	91.0 \pm 30.7 Dc	66.7 \pm 8.5 Aa
	X	72.9 \pm 13.0 Aa	132.8 \pm 37.1 Cb	141.0 \pm 52.3 Cb	110.1 \pm 46.3 Cb
	XA	74.3 \pm 10.1 Aa	141.0 \pm 35.3 Cb	79.2 \pm 25.8 Aa	63.2 \pm 9.7 Aa

Reference values: glucose (73-134 mg/dL)⁴².

Upper-case letters compare groups at each time (Kruskal-Wallis test).

Lower-case letters compare times within each group (Friedman test).

Same letters indicate no significant difference ($P > 0.05$).

The α_2 -adrenergic antagonists were administrated at T60 in the MA and XA groups.

Table 4 - Means and standard deviations (Means \pm SD) of the mean interval for sedation return (MISR).

Group	MISR
Medetomidine (M)	123.5 \pm 40.1 A
Medetomidine + Atipamezole (MA)	2.0 \pm 1.0 B
Xylazine (X)	87.5 \pm 35.9 C
Xylazine + Atipamezole (XA)	2.5 \pm 1.2 B

MISR: was considered the time (min) necessary for the animal to recover protective pupillary, palpebral, and interdigital reflexes, and also to stand up without ataxia after the atipamezole administration

Upper-case letters compare groups at a same time (Kruskal-Wallis test).

Same letters indicate no significant difference ($P > 0.05$).

ANEXO

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA

Journal of Feline Medicine and Surgery

Guide for Authors

Official Journal of [the European Society of Feline Medicine](#) and [the American Association of Feline Practitioners](#)

The *Journal of Feline Medicine and Surgery* is an international journal that is published monthly in two formats. The 'classic' editions (published in February, April, June, August, October and December) contain high quality original papers on all aspects of feline medicine and surgery, including relevant basic research. Manuscripts can be submitted as full papers, short communications, case series, individual case reports or letters to the editor. The 'clinical practice' editions (published in January, March, May, July, September and November) primarily contain commissioned opinionated review articles of direct relevance to feline clinical work, along with other relevant clinical articles such as case reports. Offers of reviews and topics for consideration should be directed to the Editors, via the editorial office (jfmsclinical@fabcats.org), for initial editorial approval. All submissions (including commissioned reviews and letters) are subject to peer review by the Editors and selected referees. All published articles - in both the 'classic' and 'clinical' editions - are abstracted on PubMed and citable as the *Journal of Feline Medicine and Surgery*.

Submission of a paper will be held to imply that it has not been, and will not be, published elsewhere in whole or in part, in any language, without the consent of the Editors. Manuscripts are accepted on the understanding that all authors agree to the submission. The copyright of papers accepted for publication belongs to the European Society of Feline Medicine and the American Association of Feline Practitioners, although authors retain the right to use the paper in various ways subsequent to publication (see Authors' Rights later).

Circumstances relating to animal experimentation must meet the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals as issued by the Council for the International Organizations of Medical Sciences. They are obtainable from: Executive Secretary C.I.O.M.S., c/o WHO, Via Appia, CH-1211 Geneva 27, Switzerland, or at the following URL: http://www.cioms.ch/frame_1985_texts_of_guidelines.htm. The Editors reserve the right to reject papers on ethical grounds when, in their opinion, the severity of experimental procedures is not justified by the scientific value or originality of the information being sought by the author(s). In general, the Editors would not support publication of experiments resulting in euthanasia.

Manuscript submission

The editors encourage electronic submission of manuscripts via e-mail to the addresses below. These must be submitted as MS Word documents, with figures/illustrations preferably in TIFF or JPEG format (as outlined later). Only where this is not possible, a hard copy of the manuscript should be sent to the appropriate address below along with an electronic copy (on disc or CD-ROM). The electronic version must match the hard copy exactly.

All papers from the Americas and Japan should be submitted to the Canadian office, other papers to the UK office:

The Editor
Journal of Feline Medicine and Surgery
 Taeselbury, High Street
 Tisbury, Wiltshire SP3 6LD
 UK
 e-mail: jfms@fabcats.org

The Editor
Journal of Feline Medicine and Surgery
 4381 Gladstone Street

Vancouver, B.C.
Canada V5N 4Z4
e-mail: hypurr@aol.com

Manuscripts should be double-spaced, and if a hard copy is sent, printed on one side of paper only. Where cited papers appear as 'in press', copies of these papers should be sent with the submitted manuscript (again, via e-mail where possible).

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Conflict of interest

At the end of the text, under a subheading Conflict of interest statement, all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding.

Role of the funding source

All sources of funding should be declared as an acknowledgement at the end of the text. Authors should declare the role of study sponsors, if any, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the study sponsors had no such involvement, the authors should so state.

Format of manuscripts

Manuscripts should be written in English or American-English, and the Editors reserve the right to make any literary corrections. Should the use of English be inadequate for journal publication, the author may be requested to solicit linguistic help from someone more proficient in English. [Elsevier's Authors Home](#) (on 'Authors Home Page' click on 'Language services') provides details of some companies who can provide English language and copyediting services to authors who need assistance *before* they submit their article or *before* it is accepted for publication. Authors should contact these services directly. For more information about language editing services, please email: authorsupport@elsevier.com

All submissions should have a title page containing the full paper title and the first name, middle initial, and last name of each author, along with each author's professional degree, highest earned academic degree, and diplomate status (for authors who are diplomates of recognized specialty organizations). An e-mail address should be provided for the corresponding author but, if requested, this will appear in the final manuscript.

All pages should be numbered, and in addition line numbers should be included in the margin of the manuscript.

Original Papers

Papers should be as concise as possible, and generally not exceed 3000 words (excluding references and footnotes). Each paper should have a self-contained Summary (of up to 150 words) embodying the main conclusions, followed by Introduction, Materials and Methods,

Results, Discussion, Acknowledgements, References and Conflict of Interest Statement.

Review Articles

Review articles on relevant topics are invited for publication. They should provide an update on recent advances in a particular field and the length should not generally exceed 4000 words. Authors wishing to submit review articles should contact one of the Editors at the above addresses, with an outline of the proposed paper prior to submission, to allow consideration by the Editors.

Short Communications and Case Reports

Short communications and case reports should not exceed 1500 words, and include no more than two tables or figures. They should include a brief Summary but generally no other divisions. Manuscripts should be clearly labelled 'Short Communication' or 'Case Report'.

Letters to the Editor

Letters describing case studies or original material will be considered for publication in the *Journal of Feline Medicine and Surgery* and will be peer-reviewed prior to publication. Letters containing critical comments on papers recently published in the *Journal of Feline Medicine and Surgery* will also be considered for publication in the correspondence section of the journal. Letters should not exceed 1000 words (including references and one table or figure). Where commenting on published papers, the Editors may send a letter to the authors of the original paper for comment so that both letter and reply may be published together.

Additional Guidelines

Tables

These should contain only essential data. They should be on separate sheets in the manuscript. If tables contain laboratory data, wherever possible, both SI and conventional (American) units should be quoted and reference ranges should be provided.

Abbreviations, symbols and drug names

Each scientific abbreviation must be explained at its first occurrence in the paper; for example:

- complement fixation test (CFT).

Medications should be referred to by their recommended International Nonproprietary Name

(rINN). A list of these generic names is coordinated by the World Health Organization at <http://www.who.int/medicines/services/inn>. The proprietary name and the manufacturer should be given in parentheses when first mentioned; for example:

- carprofen (Rimadyl; Pfizer).

Measurements

Units of measurement may be expressed in either SI or conventional American units. Reference ranges should always be included for laboratory data, and wherever possible, for ease of understanding by the international community, laboratory data should be quoted in both SI and conventional (American) units.

References

Only papers closely related to the author's work should be referenced and exhaustive lists should be avoided. Cite references in the text sequentially in the order in which they are first mentioned in the text using the Vancouver style, as a superscripted number after any punctuation mark. The referencing style conforms to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), and as used in *The Lancet*. Maintain the sequence of citation between text, tables and figures.

The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus and Medline (see <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>).

Journal references:

15 Jones A, Smith BC, Simons D, Laker EF. Coronavirus biology and FIP in domestic cat populations. *J Feline Med Surg* 2002; 4: 387-92.

For references with up to six authors, list all the authors. If the reference has more than six authors, list the first three followed by 'et al.'

Non-standard references, for example letters or abstracts, are denoted as such '[letter]' or '[abstract]' after the reference title and before the year of publication.

15 Jones A, Smith BC, Simons D, Laker EF. Coronavirus biology and FIP in domestic cat populations [abstract]. *J Feline Med Surg* 2002; 4: 387-92.

Articles in press:

15 Jones A, Smith BC, Simons D, Laker EF. Coronavirus biology and FIP in domestic cat populations. *J Feline Med Surg*. In Press 2002.

Articles in journals where an organisation is author:

15 European Feline Coronavirus Consortium. Coronavirus biology and FIP in domestic cat populations. *J Feline Med Surg* 2002; 4: 387-92.

Articles in a supplement:

15 Jones A, Smith BC, Simons D, Laker EF. Coronavirus biology and FIP in domestic cat populations. *J Feline Med Surg* 2002; 4 (suppl 1): 387-92.

Book references with single author(s):

15 Jones A, Smith BC. Coronavirus biology and FIP in domestic cat populations. 2nd edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.

Chapters within a book:

15 Simons D, Laker EF. Feline infectious peritonitis. In: Jones A, Smith BC, eds. Coronavirus biology and FIP in domestic cat populations. 2nd edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2002: 211-34.

Electronic material:

Jones A, Smith BC. Feline infectious peritonitis. Feline Advisory Bureau FactSheet, 2002. <http://www.fabcats.org/owners/fip/info.html> (accessed Sept 15, 2007).

Conference proceedings:

Jones A, Smith BC. Feline infectious peritonitis. Proceedings of the 10th International Feline Coronavirus Congress; 2000 Sept 15-19; London, England. Amsterdam: Elsevier, 2001: 1561-63.

Avoid citing a 'personal communication' unless it provides essential information not available from a public source, in which case the initials and surname name of the person and date of communication should be cited in parentheses in the text.

Preparation of illustrations

Colour, and black and white illustrations

Colour illustrations are included at no cost to the authors, providing the Editors approve them. Remove non-essential areas of an illustration. Where necessary, insert a scale bar in the illustration (not below it), as opposed to giving a magnification factor in the caption.

Preparation of electronic illustrations

Submitting artwork in an electronic format helps reproduction to the best possible standards, ensuring accuracy, clarity and a high level of detail.

General points

- High-quality printouts of artwork may be requested where conversion or use of electronic artwork is problematic.
- Uniform lettering and sizing should be used, with a preference for the following fonts in illustrations: Arial, Courier, Helvetica, Times, Symbol.
- Illustrations should be numbered according to their sequence in the text.
- A logical naming convention should be used for artwork files - each illustration should be provided as a separate file, and a complete list of the files provided should be given.
- Captions to illustrations should be provided separately in the manuscript.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website: <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>

Authors are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Regardless of the application used, when electronic artwork is finalised, please use one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations):

EPS: Vector drawings. Embed the font or save the text as 'graphic'.

TIFF/JPEG: Colour or greyscale photographs (halftones): always use a minimum of 300 dpi.

TIFF: Bitmapped line drawings: use a minimum of 1000 dpi.

TIFF: Combinations bitmapped line/half-tone (colour or greyscale): a minimum of 500 dpi is required.

DOC, XLS or PPT: If your electronic artwork is created in any of these Microsoft Office applications please supply 'as is'.

Please do not:

- Supply embedded graphics in your word processor document;
- Supply files that are optimised for screen use (like GIF, BMP, PICT, WPG); the resolution is too low;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Non-electronic illustrations

If electronic submission is not possible, or if hard copies are required, these can be submitted as original photographs (supplied on glossy paper), high-quality computer prints or transparencies suitable for reproduction without retouching. Illustrations should be numbered consecutively in the order in which they are referred to in the text. They should accompany the

manuscript, but not be included within the text. Clearly mark all illustrations on the back with the figure number, the Author's name and, in cases of ambiguity, the correct orientation. Ensure that each illustration has a caption. Supply captions on a separate sheet in the manuscript (not attached to the figure).

Line drawings

Supply high-quality printouts on white paper produced with black ink. The lettering and symbols, as well as other details, should have proportionate dimensions, so as not to become illegible or unclear after possible reduction. Photocopies are not suitable for reproduction. Do not use any type of shading on computer-generated illustrations.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors who publish in journals published by Elsevier to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

Preparation of supplementary data

Elsevier now accepts electronic supplementary material (e-components) to support and enhance your scientific data. Supplementary files offer the Author additional possibilities to publish supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please ensure that data is provided in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Copyright

If excerpts from other copyrighted works are included, the Author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by Authors in these cases: contact Elsevier's Rights Department, Oxford, UK: phone (+1) 215 239 3804 or +44(0)1865 843830, fax +44(0)1865 853333, e-mail: healthpermissions@elsevier.com. Requests may also be completed online via the Elsevier homepage at: <http://www.elsevier.com/permissions>.

Material in unpublished letters and manuscripts is also protected and must not be published unless permission has been obtained.

Upon acceptance of an article, authors will be asked to sign a "Journal Publishing Agreement" (for more information on this and copyright see: <http://www.elsevier.com/authors>). Acceptance of the agreement will ensure the widest possible dissemination of information. An e-mail (or letter) will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a Journal Publishing Agreement form.

Authors' Rights

As an author you (or your employer or institution) may do the following:

- make copies (print or electronic) of the article for your own personal use, including for your own classroom teaching use
- make copies and distribute such copies (including through e-mail) of the article to research colleagues, for the personal use by such colleagues (but not commercially or systematically, e.g., via an e-mail list or list server)
- post a pre-print version of the article on Internet websites including electronic pre-print servers, and to retain indefinitely such version on such servers or sites

- post a revised personal version of the final text of the article (to reflect changes made in the peer review and editing process) on your personal or institutional website or server, with a link to the journal homepage (on elsevier.com)
- present the article at a meeting or conference and to distribute copies of the article to the delegates attending such a meeting
- for your employer, if the article is a 'work for hire', made within the scope of your employment, your employer may use all or part of the information in the article for other intra-company use (e.g., training)
- retain patent and trademark rights and rights to any processes or procedure described in the article
- include the article in full or in part in a thesis or dissertation (provided that this is not to be published commercially)
- use the article or any part thereof in a printed compilation of your works, such as collected writings or lecture notes (subsequent to publication of your article in the journal)
- prepare other derivative works, to extend the article into book-length form, or to otherwise re-use portions or excerpts in other works, with full acknowledgement of its original publication in the journal

Proofs

One set of page proofs in PDF format will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post). Elsevier now sends PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 available free from <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs. The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/acrrsystemreqs.html#70win>. If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

1. The corresponding author will, at no cost, be provided with a PDF file of the article via e-mail or, alternatively, 25 free paper offprints. The PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use.
2. Additional paper offprints can be ordered on an offprint order form, which is included with the proofs.
3. UNESCO coupons are acceptable in payment of extra paper offprints.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)