Efeito da ioimbina como antagonista da xilazina em cães e gatos

Antagonist effect of yohimbine on xylazine sedation in dogs and cats

Claudia Rodrigues Emilio¹, Daniela Desgualdo Pires Osório¹, Andrea Piucci Mariano¹,
Stelio Pacca Loureiro Luna¹, Raquel Cristina Gonçalves¹, Rodrigo Mannarino¹ &
Vanessa de Souza Foloni¹

RESUMO

O possível efeito antagonista da ioimbina sobre a sedação e efeitos cardiorrespiratórios produzidos pela xilazina foi avaliado em cães e gatos. Seis cães e seis gatos foram controles deles mesmos em experimento aleatório e duplo cego. Todos os animais foram sedados com 1,0 mg/kg de xilazina IV, sendo 15 minutos após, tratados com ioimbina (0,1 mg/kg IV) ou solução fisiológica em intervalo de uma semana. Observou-se hipotensão, bradicardia, redução da frequência respiratória e da temperatura nos cães tratados com xilazina. Todos estes efeitos foram revertidos apenas nos animais tratados com ioimbina, em relação ao grupo controle. Não houve alteração no tempo de sangramento em nenhum dos grupos dos cães. Nos gatos, houve uma discreta redução da frequência cardíaca e da temperatura em ambos os grupos. Não houve diferença significativa nem ao longo do tempo em cada grupo, nem entre os grupos para a frequência respiratória, ETCO_2 e pressão arterial sistólica, nos gatos. A ioimbina também reverteu qualitativamente a sedação produzida pela xilazina, bem como causou recuperação mais rápida, demonstrando que a ioimbina antagoniza rapidamente os efeitos sedativos causados pela xilazina em cães e gatos.

Descritores: xilazina, ioimbina, gato, cão.

ABSTRACT

The possible antagonist effect of yohimbine on the cardiorespiratory and sedative effects, which are produced by xylazine, was investigated in dogs and cats. Six dogs and six cats acted as control of themselves in a randomized double blind study. All animals were sedated with xylazine (1.0 mg/kg IV), followed 15 minutes later by yohimbine (0.1 mg/kg IV) or saline in one-week interval. Hypotension, bradycardia, reduced respiratory rate and temperature developed after xylazine, when compared to the control group, in dogs. All effects were reversed only in the animals, which were treated with yohimbine, when compared to the control group. There was no change in bleeding time in any group. Heart rate and temperature reduced slightly in both groups of cats. There were no meaninfull differences either in time or between the groups of cats in respiratory rate, ETCO_2 , and systolic arterial blood pressure. Yohimbine also reversed qualitatively the sedation produced by xylazine and recovery was also quicker, showing that yohimbine antagonizes quickly the sedative effects produced by xylazine in dogs and cats.

Key words: yohimbine, xylazine, dog, cat.

INTRODUÇÃO

A xilazina deprime o S.N.C, por estímulo dos alfa-2-adrenoceptores, causando redução da liberação de noradrenalina tanto central como periféricamente [6]. Possui boa margem de segurança, sendo a dose no cão de 1,0 mg/kg [2]. É um fármaco que promove sedação, miorelaxamento por inibição da transmissão inter-neural medular [1] e analgesia. Entretanto, a xilazina e outros alfa-2 adrenorreceptores agonistas, podem causar efeitos farmacológicos indesejáveis, tais como depressão cardiorrespiratória, salivação e vômito.

No sistema cardiovascular causa vasoconstrição inicial com aumento transitório da pressão arterial, seguido de hipotensão arterial. O fármaco também produz bloqueio átrio-ventricular [5], redução da frequência respiratória, relaxamento laríngeo e supressão do reflexo da tosse [5]. A xilazina pode sensibilizar o miocárdio à ação das catecolaminas e deprimir a termorregulação central [5,6].

Desta forma, o uso de antagonistas passa a ser uma necessidade em certas ocasiões. Seus antagonistas são a ioimbina, a 4-aminopiridina, piperexam, atipamezol e tolazolina [6], porém nenhum destes fármacos está disponível no mercado nacional.

A iombina é facilmente encontrada em farmácias de manipulação e por ser disponibilizada sob a forma de cloridrato e portanto ser hidrossolúvel, pode ser diluída facilmente em água destilada e autoclavada para uso em veterinária. É um fármaco que tem sido utilizado com sucesso para reverter os efeitos da xilazina, reduzindo sobremaneira os efeitos farmacológicos e o tempo de recuperação após administração desta última. A ioimbina antagoniza com eficácia a sedação e analgesia causadas pela xilazina, em cães, gatos, coelhos, bovinos, ovelhas e camundongos [3].

O objetivo deste trabalho foi investigar o efeito antagonista da ioimbina sobre a sedação e efeitos farmacológicos da xilazina, em cães e gatos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 6 cães e 6 gatos sem raça definida, clinicamente saudáveis, de sexo e idade variáveis. Esses animais foram mantidos em canis individuais durante o período de experimentação, sendo submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas anteriormente ao mesmo.

Estes animais receberam dois tratamentos de forma aleatória, em experimento duplo cego e com uma semana de intervalo. Em ambos os protocolos os animais foram sedados com 1 mg/kg de xilazina¹ IV. Quinze minutos após, os animais do grupo 1 receberam solução fisiológica² IV e os do grupo 2, 0,1 mg/kg de cloridrato de ioimbina³ a 0,1% IV.

Em todos os animais foram mensurados os seguintes parâmetros⁴: frequências cardíaca (FC) e respiratória (*f*), concentração final expirada de CO₂ (ETCO₂), e pressão arterial sistólica (PAS). A temperatura corpórea (*T*) foi mensurada através da introdução do termômetro clínico digital (Benton Dickson) no reto dos animais. O tempo de sangramento (TS) foi aferido somente em cães realizando-se “pics” em vasos do pavilhão auricular dos animais seguindo a contagem de tempo até a parada total do sangramento.

Tanto para os gatos como para o cães todos os parâmetros citados foram mensurados imediatamente antes da aplicação de xilazina, 15 minutos após a aplicação de xilazina e aos 5, 15, 30, 45 e 60 minutos, após a aplicação de ioimbina ou salina.

Também foram avaliados os períodos de recuperação, grau de sedação na escala (0) bem alerta, (1) levanta-se ou movimenta-se quando estimulado, (2) reage ao estímulo, mas não levanta ou se movimenta e (3) não reage ao estímulo.

Para as variáveis paramétricas foi utilizada a Análise de Variância para comparação das diferenças dentro do mesmo grupo e entre os grupos, seguido pelo teste de Student Newman Keuls.

Para as variáveis não paramétricas, foi realizada a prova de Friedman para amostras dependentes, quando comparados momentos de um mesmo grupo e a prova de Wilcoxon quando comparados diferentes grupos a cada momento. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0.05$.

RESULTADOS

A xilazina causou redução das frequências cardíaca e respiratória, sendo que em cães tratados com solução salina, essa redução foi bem evidente, enquanto que em cães tratados com a ioimbina, houve o aumento dessas frequências aproximando-se do valor inicialmente aferido (Tabela 1).

Tabela 1. Médias $\pm$ desvios padrão da FC (bpm) , f (mpm), $ETCO_2$ (mmHg) PAS (mmHg), T ($^{\circ}C$), TS (min) dos cães tratados com xilazina (1,0 mg/kg IV) e solução fisiológica (controle - C) ou ioimbina (0,1 mg/kg IV).

Parâmetros /momentos	Antes da xilazina	15' após xilazina	5' após ioimbina	15' após ioimbina	30' após ioimbina	45' após ioimbina	60' após ioimbina
FC-controle	106 $\pm$ 27 ^a	56 $\pm$ 18 ^b	50 $\pm$ 13 ^{b*}	50 $\pm$ 14 ^{b*}	56 $\pm$ 14 ^{b*}	53 $\pm$ 12 ^{b*}	64 $\pm$ 22 ^{b*}
ioimbina	108 $\pm$ 22 ^a	49 $\pm$ 10 ^b	105 $\pm$ 34 ^a	107 $\pm$ 28 ^a	102 $\pm$ 34 ^a	108 $\pm$ 39 ^a	121 $\pm$ 46 ^a
f -controle	21 $\pm$ 6 ^a	9 $\pm$ 4 ^b	9 $\pm$ 3 ^b	11 $\pm$ 3 ^b	10 $\pm$ 3 ^b	11 $\pm$ 4 ^b	13 $\pm$ 3 ^b
ioimbina	22 $\pm$ 10 ^a	11 $\pm$ 3 ^b	18 $\pm$ 6 ^{a*}	17 $\pm$ 5 ^{a*}	21 $\pm$ 6 ^{a*}	19 $\pm$ 5 ^{a*}	18 $\pm$ 5 ^{a*}
$ETCO_2$ - C	28 $\pm$ 8 ^a	32 $\pm$ 6 ^a	32 $\pm$ 5 ^a	32 $\pm$ 7 ^a	32 $\pm$ 6 ^a	33 $\pm$ 5 ^a	33 $\pm$ 5 ^a
ioimbina	27 $\pm$ 11 ^a	31 $\pm$ 6 ^a	34 $\pm$ 7 ^a	29 $\pm$ 12 ^a	32 $\pm$ 17 ^a	29 $\pm$ 10 ^a	30 $\pm$ 9 ^a
PAS - controle	116 $\pm$ 8 ^a	115 $\pm$ 21 ^{ab}	109 $\pm$ 15 ^{ab}	89 $\pm$ 8 ^{b*}	96 $\pm$ 22 ^{ab}	87 $\pm$ 17 ^{ab*}	94 $\pm$ 18 ^{ab*}
ioimbina	132 $\pm$ 29 ^a	113 $\pm$ 17 ^b	123 $\pm$ 39 ^a	129 $\pm$ 36 ^a	123 $\pm$ 32 ^a	132 $\pm$ 37 ^a	128 $\pm$ 17 ^a
T-controle	39,1 $\pm$ 0,3 ^a	38,9 $\pm$ 0,7 ^a	8,5 $\pm$ 0,9 ^a	38,2 $\pm$ 0,9 ^a	37,9 $\pm$ 0,9 ^a	37,8 $\pm$ 0,9 ^a	37,7 $\pm$ 0,8 ^a
ioimbina	39,0 $\pm$ 0,3 ^a	39,1 $\pm$ 0,6 ^a	38,4 $\pm$ 0,8 ^a	38,6 $\pm$ 0,6 ^a	38,7 $\pm$ 0,5 ^a	38,8 $\pm$ 0,4 ^a	38,8 $\pm$ 0,5 ^a
Sedação - C	0	1,8 $\pm$ 0,9 ^a	1,8 $\pm$ 0,7 ^a	1,6 $\pm$ 0,5 ^a	1,5 $\pm$ 0,8 ^a	0,8 $\pm$ 0,9 ^b	0,5 $\pm$ 0,5 ^b
ioimbina	0	2,5 $\pm$ 0,5 ^a	0,5 $\pm$ 0,8 ^b	0	0	0	0
TS-controle	1,57 $\pm$ 1,17 ^a	1,27 $\pm$ 1,05 ^b	1,22 $\pm$ 1,01 ^b	1,32 $\pm$ 1,19 ^b	1,55 $\pm$ 1,11 ^a	0,96 $\pm$ 0,79 ^c	1,06 $\pm$ 0,32 ^b
ioimbina	1,34 $\pm$ 0,28 ^a	0,89 $\pm$ 0,16 ^b	1,13 $\pm$ 0,52 ^{ab}	1,11 $\pm$ 0,47 ^{ab}	1,26 $\pm$ 0,64 ^a	1,53 $\pm$ 1,13 ^{ab}	1,24 $\pm$ 0,66 ^a

Letras minúsculas indicam diferença significativa ao longo do tempo dentro do mesmo grupo (a>b>c) e asterisco indica diferença significativa entre os grupos em cada momento.

Em gatos, a depressão cardiorrespiratória característica da administração da xilazina manifestou-se principalmente por discreta bradicardia, que não foi revertida pela aplicação de ioimbina (Tabela 3). Como não houve outras alterações significantes na frequência respiratória, concentração final expirada de CO_2 e pressão arterial sistólica, não foi possível observar um provável efeito antagonista da iombina sobre os efeitos da xilazina nestes parâmetros em gatos (Tabela 3).

Quanto ao tempo de sangramento e a $ETCO_2$, não houveram alterações significativas entre o grupo tratado com a solução controle e o grupo tratado com a ioimbina (Tabelas 1 e 3).

A temperatura reduziu ao longo do tempo nos cães tratados apenas com xilazina. Em cães tratados com a ioimbina, este parâmetro foi mantido até o término do experimento (Tabela 1).

Os animais não apresentaram alteração no grau de sedação após o uso da solução controle, contudo, no grupo da ioimbina, pode-se observá-la claramente.

Os animais tratados com a ioimbina apresentaram um tempo bem menor para ficarem em posição quadrupedal ou para se locomoverem quando comparados aos animais tratados com a solução controle (Tabelas 2 e 4).

Tabela 2. Médias e desvios padrão do tempo (min) desde a aplicação da salina (Grupo Controle) e da ioimbina (Grupo Ioimbina) após a sedação com xilazina em cães.

Grupos	Decúbito Estral	Posição quadrupedal	Locomoção
Controle	44,00 $\pm$ 23,80b	58,83 $\pm$ 15,41a	66,83 $\pm$ 14,35a
ioimbina	3,75 $\pm$ 3,02b	4,83 $\pm$ 3,25b*	8,33 $\pm$ 6,47a*

Letras minúsculas indicam diferença significativa ao longo do tempo dentro do mesmo grupo (a>b>c) e asterisco indica diferença significativa entre os grupos em cada momento.

Tabela 3. Médias $\pm$ desvios padrão da FC (bpm), f (mpm), ETCO_2 (mmHg) PAS (mmHg), T ($^{\circ}\text{C}$) e sedação dos gatos tratados com xilazina (1,0 mg/kg IV) e solução fisiológica (controle - C) ou ioimbina (0,1 mg/kg IV).

Parâmetros /momentos	Antes da xilazina	15' após xilazina	5' após ioimbina	15' após ioimbina	30' após ioimbina	45' após ioimbina	60' após ioimbina
FC-controle	206 $\pm$ 44	140 $\pm$ 29	141 $\pm$ 37	132 $\pm$ 30	132 $\pm$ 33	150 $\pm$ 44	150 $\pm$ 35
ioimbina	194 $\pm$ 33 ^a	106 $\pm$ 27 ^b	131 $\pm$ 44 ^b	133 $\pm$ 39 ^b	142 $\pm$ 46 ^b	139 $\pm$ 35 ^b	153 $\pm$ 39 ^a
f -controle	26 $\pm$ 8	23 $\pm$ 9	22 $\pm$ 5	23 $\pm$ 6	23 $\pm$ 6	21 $\pm$ 6	19 $\pm$ 8
ioimbina	36 $\pm$ 24	28 $\pm$ 15	23 $\pm$ 11	23 $\pm$ 10	22 $\pm$ 9	26 $\pm$ 12	27 $\pm$ 8
ETCO_2 -controle	32 $\pm$ 6	36 $\pm$ 15	38 $\pm$ 13	34 $\pm$ 15	40 $\pm$ 12	36 $\pm$ 9	36 $\pm$ 8
ioimbina	35 $\pm$ 4	38 $\pm$ 8	35 $\pm$ 9	37 $\pm$ 4	36 $\pm$ 7	35 $\pm$ 7	36 $\pm$ 5
PAS-controle	128 $\pm$ 43	146 $\pm$ 44	128 $\pm$ 18	133 $\pm$ 34	128 $\pm$ 25	146 $\pm$ 62	138 $\pm$ 43
ioimbina	112 $\pm$ 30	120 $\pm$ 42	102 $\pm$ 43	98 $\pm$ 51	101 $\pm$ 34	102 $\pm$ 53	101 $\pm$ 40
T-controle	38,4 $\pm$ 0,5	38,3 $\pm$ 0,7	38,1 $\pm$ 0,9	37,8 $\pm$ 0,6	37,4 $\pm$ 0,8	37,3 $\pm$ 1,0	37,2 $\pm$ 1,1
ioimbina	38,7 $\pm$ 0,4 ^a	38,2 $\pm$ 0,5 ^{ab}	37,6 $\pm$ 0,5 ^{bc}	37,4 $\pm$ 0,5 ^c	37,3 $\pm$ 0,5 ^c	37,0 $\pm$ 0,6 ^c	37,1 $\pm$ 0,6 ^c
Sedação-C	0	2,2 $\pm$ 1,3	1,8 $\pm$ 1,5	1,5 $\pm$ 1,4	1,3 $\pm$ 1,2	0,7 $\pm$ 1,0	0,7 $\pm$ 1,0
ioimbina	0	2,5 $\pm$ 0,8 ^b	1,5 $\pm$ 1,0 ^a	0,5 $\pm$ 0,5 ^a	0,2 $\pm$ 0,4 ^{a*}	0,2 $\pm$ 0,4 ^a	0,2 $\pm$ 0,4 ^a

Letras minúsculas indicam diferença significativa ao longo do tempo dentro do mesmo grupo (a>b>c) e asterisco indica diferença significativa entre os grupos em cada momento.

Tabela 4. Médias e desvios padrão do tempo (min) desde a aplicação da salina (Grupo Controle) e da ioimbina (Grupo Ioimbina) até os gatos atingirem o decúbito esternal, posição quadrupedal e locomoção.

Grupos	Decúbito Esternal	Posição quadrupedal	Locomoção
Controle	43 $\pm$ 27*	52 $\pm$ 32*	61 $\pm$ 42*
ioimbina	15 $\pm$ 12	22 $\pm$ 16	24 $\pm$ 17

*asterisco indica diferença significativa entre os grupos em cada momento.

DISCUSSÃO

A depressão cardiorrespiratória característica da administração da xilazina devido ao seu efeito α -2 agonista adrenérgico [5], manifestada por bradicardia, hipotensão arterial e redução da frequência respiratória, nos cães foi revertida pela ioimbina, que causou retorno destes parâmetros aos valores basais, como demonstrado previamente [3,4]. Nos gatos, manifestou-se principalmente por discreta bradicardia, que não foi revertida pela aplicação de ioimbina. Não houve outras alterações significantes na f e PAS em gatos.

A depressão cardiorrespiratória produzida pela xilazina é mais proeminente na espécie canina do que na felina, daí a possível explicação da melhor reversão destes efeitos com o uso da ioimbina em cães.

Não houve diferença entre os grupos para a ETCO_2 e tempo de sangramento, demonstrando que a iombina é aparentemente segura, para ser usada no pós-operatório, não acarretando risco de hemorragia.

O efeito depressor da termorregulação provocado pela xilazina [7], também foi evitado com o uso de ioimbina, em cães, demonstrando mais uma vantagem do antagonismo, já que a hipotermia pode aumentar o tempo de recuperação e interferir na coagulação. Nos cães tratados com a ioimbina, a temperatura foi mantida até o término do experimento. Já nos gatos, este efeito depressor da termorregulação não foi evitado com o uso de ioimbina, sendo que a hipotermia pode aumentar o tempo de recuperação.

Os animais não apresentaram alteração significativa no grau de sedação após o uso da solução controle. No grupo da iombina, a reversão deste efeito foi bem evidente, logo aos 5 minutos, demonstrando a rapidez de ação [3,4].

Os animais tratados com iombina apresentaram menor tempo de recuperação. Os cães se locomoveram a partir de 8 minutos, contra 67 minutos no grupo placebo, e os gatos se locomoveram já a partir de 2 minutos, contra 19 minutos no grupo placebo.

CONCLUSÕES

Conclui-se que a iombina antagoniza de uma forma rápida e duradoura, tanto os efeitos cardiorrespiratórios e de temperatura, como os efeitos sedativos provocados pela xilazina em cães, sem inter-

ferir no tempo de sangramento. Em gatos, a xilazina não altera os parâmetros fisiológicos de forma considerável, mas a sedação é antagonizada pela iombina, fazendo com que os gatos se recuperassem mais precocemente.

Agradecimento. À FAPESP pela concessão de Bolsa de Iniciação Científica.

Notas Informativas

- ² Coopazine – Coopers para cães - Schering - São Paulo - BR- Rompun – Bayer para gatos – São Paulo – SP - Brasil
- ² Solução Fisiológica de Cloreto de Sódio 0,9% - JP Ind Farm Ltda – Ribeirão Preto – SP - Brasil
- ³ Cloridrato de iombina 0,1% - Laboratório Climax – São Paulo – SP - Brasil
- ⁴ Multigas Analyser, Space Labs Medical, USA

REFERÊNCIAS

- 1 **Gleed R. D. 1987.** Tranquilizers and sedatives. In: Short C.E. (Ed). *Principles and practice of veterinary anesthesia*. Los Angeles: Williams e Wilkins, pp. 16-27.
- 2 **Green C. J. 1979.** *Animal anaesthesia*. London: Laboratory Animals Ltda., pp. 29-43.
- 3 **Hatch R. C., Kitzman J. V., Zahner J. M. & Clark J. D. 1985.** Antagonism of xylazine sedation with yohimbine 4-aminopyridine, and doxapram in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 46: 371-375.
- 4 **Hatch R. C., Wilson R. C., Jernigan A. D., Clark J. D. & Brown J. 1985.** Reversal of thiopental-induced anesthesia by 4-aminopyridine, yohimbine, and doxapram in dogs pretreated with xylazine or acepromazine. *American Journal of Veterinary Research*. 46: 1473-1478.
- 5 **Klide A. M., Calderwood H. W. & Soma L. R. 1975.** Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 36: 931-935.
- 6 **Muir W. W. & Hubbel J. A. E. 1995.** *Handbook of Veterinary Anesthesia*. 2nd edn. Missouri: Mosby, 510p.