

Efeitos hemogasométricos da xilazina e da romifidina em cabras tratadas por ioimbina

[*Haemogasometric effects of xylazine and romifidine in goats treated with yohimbine*]

J.A.B. Bastos¹, F.O. Paes Leme², G.E.S. Alves^{3*}

¹Médico Veterinário - MS

²Faculdade de Jaguariúna – Jaguariúna, SP

³Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais
Caixa Postal 567
30123-970 – Belo Horizonte, MG

RESUMO

Estudaram-se as alterações produzidas por doses equipotentes de xilazina e romifidina e os efeitos da administração subsequente de ioimbina em oito cabras mestiças. Respeitou-se um intervalo de sete dias entre os seguintes tratamentos: A- 250µg/kg/IM de xilazina e 0,1ml/kg/IV de solução fisiológica, B- 250µg/kg/IM de xilazina e 250µg/kg/IV de ioimbina, C- 25µg/kg/IM de romifidina e 0,1ml/kg/IV de solução fisiológica, D- 25µg/kg/IM de romifidina e 250µg/kg/IV de ioimbina. Foram mensurados a frequência respiratória, o pH, as pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono, a concentração de íon bicarbonato, o excesso de bases e a saturação de oxigênio no sangue arterial. Utilizou-se um delineamento experimental *crossover*, e as médias foram comparadas pelo teste Duncan ($P \leq 0,05$). Xilazina e romifidina reduziram a pressão parcial de oxigênio e aumentaram a pressão parcial de dióxido de carbono. A ioimbina reverteu os efeitos da xilazina e da romifidina sobre as pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono no sangue arterial.

Palavras-chave: cabra, xilazina, romifidina, ioimbina

ABSTRACT

With the purpose to assess some of the clinical and laboratorial features induced by xylazine and romifidine, at equipotent sedative doses, followed by the use of yohimbine, eight crossbred female goats were assigned randomly to four treatments at the following dose rates: A- 250µg/kg/IM xylazine plus 0.1ml/kg/IV saline solution, B- 250µg/kg/IM xylazine plus 250µg/kg/IV de yohimbine, C- 25µg/kg/IM romifidine plus 0.1ml/kg/IV saline, D- 25µg/kg/IM romifidine plus 250µg/kg/IV yohimbine. Breath rate, pH, oxygen and carbon dioxide tensions, concentration of hydrogen carbonate, base excess and fraction of oxyhemoglobin of arterial blood were measured. A crossover experimental design was used and the comparisons of treatment means were performed by Duncan test ($P \leq 0.05$). Xylazine and romifidine induced a decrease in partial pressure of oxygen and an increase in partial pressure of carbon dioxide in arterial blood. Yohimbine reversed the effects of xylazine and romifidine on arterial oxygen carbon partial pressures.

Keywords: goat, xylazine, romifidine, yohimbine

Recebido para publicação em 29 de agosto de 2004.

Recebido para publicação, após modificações, em 10 de dezembro de 2004.

*Autor para correspondência (*corresponding author*).

E-mail: geraldo@vet.ufmg.br

INTRODUÇÃO

Sintetizada em 1962, a xilazina (2-(2, 6-dimetilfenilamino) 5-6 dihidro-4H-1, 3-tiazina) tem sido efetiva 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 nos animais medicados (Maze e Tranquilli, 1991). Esses efeitos se devem principalmente à ativação de receptores α_2 adrenérgicos (Gasthuys et al., 1990).

A romifidina (2-[(2-bromo-6-fluorofenil) imino] monoidrocloridrato de imidazolidina) é um potente agonista α_2 -adrenérgico empregado na sedação de equínos, caninos e ovinos, apresentando maior especificidade para os adrenoceptores do tipo α_2 (Gasthuys et al., 1990; Celly et al., 1997; England e Thompson, 1997). Como os agonistas α_2 adrenérgicos podem causar depressão respiratória dose-dependente, a redução da frequência respiratória, associada ao emprego da xilazina, pode ser comum (England e Clarke, 1996). Além da depressão respiratória, Doherty et al. (1986), Hsu et al. (1989) e Celly et al. (1997) verificaram a ocorrência de taquipnéia e ritmo respiratório paradoxal relacionados ao emprego da xilazina em ovinos, e Smith e Sherman (1994), em caprinos.

A redução da pressão parcial de oxigênio (paO_2) e o aumento na pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ($paCO_2$) foram avaliados após a administração de xilazina a equínos (Kollias-Baker et al., 1993) e caprinos (Stegmann, 1999). Os valores médios de $paCO_2$ superior a 45mmHg e de pH menor que 7,5, após a administração de xilazina, caracterizaram a presença de hipoventilação e acidose respiratória (Haskins, 1983). O posicionamento do animal pode interferir na avaliação dos efeitos dos agonistas α_2 adrenérgicos, no que se refere à $paCO_2$, por limitar a expansão e a perfusão pulmonares (McDonell, 1996). Segundo o autor, ovinos não sedados desenvolveram hipóxia quando colocados em decúbito lateral.

A ioimbina (17-hidroxiioimban-16-ácido carboxílico metilester), um alcalóide indólico

encontrado em algumas plantas, é um antagonista dos receptores adrenérgicos do tipo α_2 , capaz de reverter competitivamente parte dos efeitos da xilazina (Doherty et al., 1986; Thurmon et al., 1996). A reversão dos efeitos dos agonistas α_2 adrenérgicos torna-se relevante em animais de grande porte, por evitar complicações decorrentes do decúbito prolongado (Thurmon et al., 1996). Em estudos com ovinos sedados com xilazina, Doherty et al. (1986) relataram que a ioimbina melhorou a condição respiratória quanto à paO_2 e à $paCO_2$ e aboliu o ritmo respiratório paradoxal.

A espécie caprina é, dentre os ruminantes, a espécie mais sensível aos efeitos da xilazina (Hall e Clarke, 1987), sendo de interesse clínico a avaliação relativa ao emprego de seus antagonistas, e de outros agonistas, com maior especificidade para receptores α_2 adrenérgicos. O objetivo deste estudo foi comparar as alterações respiratórias e hemogasométricas produzidas pela xilazina e pela romifidina, empregadas em doses equipotentes, e avaliar a eficácia da ioimbina em reverter os efeitos produzidos por esses fármacos na espécie caprina.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas oito cabras mestiças, híidas, entre 2,5 e 4 anos de idade e pesos de 25 a 35kg, mantidas em baias individuais, alimentadas com feno de capim *coast-cross* (*Cynodon dactylon*), ração concentrada (16% de proteína bruta), sal mineralizado e água *ad libitum*. Após sete dias para adaptação ao meio ambiente experimental, os animais foram sedados com cloridrato de xilazina (Rompum 20mg/ml- Bayer S.A.) na dose de 2,5mg/kg. Após anestesia local infiltrativa, foram submetidos à translocação cirúrgica de um segmento da artéria carótida comum esquerda para o plano subcutâneo, com o propósito de facilitar a colheita de amostras de sangue arterial. Os animais foram observados por seis semanas antes do início do experimento para assegurar a completa recuperação do trauma cirúrgico.

Foram constituídos quatro tratamentos, conforme esquema apresentado na Tab. 1.

Efeitos hemogasométricos da xilazina...

Tabela 1. Discriminação dos fármacos e respectivas doses administradas aos caprinos, segundo os tratamentos

Tratamento	Xilazina	Romifidina	Ioimbina	Sol. fisiológica
A (n=8)	250µg/kg/IM	-----	-----	0,1ml/kg/IV
B (n=8)	250µg/kg/IM	-----	250µg/kg/IV	-----
C (n=8)	-----	25µg/kg/IM	-----	0,1ml/kg/IV
D (n=8)	-----	25µg/kg/IM	250µg/kg/IV	-----

A- cloridrato de xilazina a 2%; B- cloridrato de romifidina a 1% (, diluído a 0,1% em solução fisiológica¹; C- cloridrato de ioimbina a 0,5%²; D- solução fisiológica a 0,9%. IM- intramuscular, IV- intravenosa.

O volume de solução fisiológica foi o mesmo do aplicado para o cloridrato de ioimbina. A reversão da sedação pelo cloridrato de ioimbina foi feita 40 minutos após a aplicação dos sedativos. Todas as cabras passaram por um dos tratamentos a cada sete dias.

Foram mensuradas frequência respiratória, pH, pressões parciais de dióxido de carbono ($paCO_2$) e de oxigênio (paO_2), concentração de íon bicarbonato ($cHCO_3^-$), excesso de bases ($cBase$) e saturação de oxigênio (sO_2) no sangue arterial.

As cabras, submetidas a jejum alimentar e hídrico por 24 e 12 horas, respectivamente, foram contidas, colocadas em decúbito lateral direito sobre uma mesa e mantidas por cinco minutos para adaptação à posição. Em seguida, contou-se a frequência respiratória e colheu-se sangue arterial para o estabelecimento de valores basais. Foram definidos intervalos de tempo (momentos) a partir da aplicação dos sedativos, para padronização do tempo de avaliação das variáveis (Tab. 2).

Tabela 2. Momentos padronizados para avaliação da frequência respiratória e colheita de amostras de sangue arterial de cabras sedadas com xilazina ou romifidina e tratadas com ioimbina ou solução fisiológica

Momento	Tempo após a aplicação do sedativo
MB	
M1	5-15 minutos
M2	30-40 minutos
M3	45-55 minutos
M4	70-80 minutos

40 minutos após a aplicação do sedativo, foi administrada ioimbina ou solução fisiológica.

¹ Cloreto de sódio a 0,9%- Sanobiol Ltda.

² Antagonil 5mg/ml- Wildlife Pharmaceuticals Inc.

A frequência respiratória foi avaliada por inspeção dos movimentos torácicos, antes da administração dos sedativos e nos momentos 1, 2, 3 e 4.

Para as colheitas, amostras seriadas, de sangue arterial, praticou-se uma incisão na pele com bisturi sobre a carótida translocada e introduziu-se um cateter de teflon 20G⁵, conectado por meio de um tubo extensor com conexão rotativa⁶ a uma torneira de três vias⁷ e a uma seringa de 20ml, contendo solução fisiológica com heparina⁸, na concentração de 10UI/ml, empregada para lavagem do sistema a cada colheita de sangue.

As amostras foram colhidas de forma anaeróbica, em seringas de 3ml previamente heparinizadas, e acondicionadas (por no máximo duas horas) em recipiente com isolamento térmico, contendo água e gelo. As análises foram realizadas em gasômetro⁹ com calibração automática.

As médias dos tratamentos foram comparadas pelo teste Duncan. Os resultados foram analisados como um conjunto de dois quadrados latinos 4×4. O nível de significância para todos os resultados foi de 5%.

RESULTADOS

Segundo Sampaio (2002), no planejamento estatístico *crossover* não é possível a comparação estatística entre os diferentes momentos de avaliação, pois os resultados de um momento são influenciados pelos dos momentos anteriores. Dessa forma, a análise estatística foi feita apenas entre os tratamentos.

Não houve diferença ($P>0,05$) entre os tratamentos (Tab. 3) com relação à frequência respiratória, em nenhum momento de avaliação.

Os valores médios das variáveis pH, paO_2 e sO_2 foram menores nos tratamentos A e B em relação aos tratamentos C e D (Tab. 3), retornando a valores próximos da normalidade no tratamento

⁵ Cateter iv 20G x 1,16in- Becton Dickinson Ind. Cir. Ltda.

⁶ Tubo extensor com conexão rotativa de 20 cm- Becton Dickinson Ind. Cir. Ltda.

⁷ Torneira de três vias- Becton Dickinson Ind. Cir. Ltda.

⁸ Liquemine- Roche S.A.

⁹ ABL5- Radiometer A/S.

B, a partir de M3, em resposta à administração da ioimbina. As três variáveis comportaram-se de forma semelhante ao longo do tempo, nos quatro tratamentos (Tab. 3). Houve aumento significativo da $paCO_2$ desde M1 nos

tratamentos A e B e redução no tratamento B desde M3, faixa a partir da qual pôde se avaliar o efeito da ioimbina. Não foram verificadas diferenças ($P>0,05$) entre os tratamentos quanto à $cHCO_3^-$ e ao $cBase$.

Tabela 3. Valores médios da frequência respiratória, do pH, das pressões parciais de CO_2 e O_2 , da concentração de ion bicarbonato, do excesso de bases e da saturação de O_2 no sangue arterial de caprinos, segundo o tratamento e o momento

	Tratamento n=8	Valor basal (MB)	Momento			
			M1	M2	M3	M4
Frequência respiratória (mov/min)	A	17,9±5,6 ^a	15,4±6,6 ^a	14,6±6,4 ^a	9,8±3,0 ^a	10,0±3,7 ^a
	B	19,0±10,5 ^a	15,8±6,5 ^a	12,1±7,4 ^a	12,9±5,5 ^a	11,8±5,0 ^a
	C	20,3±6,9 ^a	15,4±5,5 ^a	10,4±2,6 ^a	10,3±4,8 ^a	9,9±5,3 ^a
	D	19,1±11,8 ^a	17,3±7,9 ^a	11,8±5,7 ^a	16,1±8,7 ^a	13,3±6,8 ^a
pH	A	7,43±0,03 ^a	7,36±0,06 ^{bc}	7,37±0,07 ^b	7,38±0,05 ^b	7,39±0,03 ^b
	B	7,43±0,03 ^a	7,33±0,05 ^c	7,34±0,05 ^b	7,43±0,02 ^a	7,44±0,02 ^a
	C	7,42±0,03 ^a	7,40±0,04 ^{ab}	7,42±0,05 ^a	7,44±0,05 ^a	7,44±0,04 ^a
	D	7,42±0,03 ^a	7,42±0,02 ^a	7,42±0,04 ^a	7,46±0,03 ^a	7,48±0,05 ^a
$paCO_2$ (mmHg)	A	33,4±3,1 ^a	52,3±6,3 ^b	53,8±7,3 ^b	53,5±7,3 ^b	54,4±5,5 ^b
	B	36,0±3,0 ^a	52,6±7,6 ^b	55,1±5,9 ^b	45,1±2,7 ^a	46,4±3,2 ^a
	C	38,4±3,4 ^a	46,0±4,9 ^a	45,5±7,4 ^a	45,8±7,2 ^a	46,3±5,9 ^a
	D	38,5±2,8 ^a	43,5±2,5 ^a	45,6±3,6 ^a	43,4±4,2 ^a	42,4±6,4 ^a
paO_2 (mmHg)	A	83,0±13,1 ^a	51,9±14,0 ^b	55,0±15,1 ^b	61,6±13,5 ^a	59,4±6,9 ^a
	B	84,6±13,8 ^a	55,1±23,8 ^b	56,9±21,1 ^b	68,5±11,7 ^a	68,1±10,6 ^{ab}
	C	81,6±8,6 ^a	60,5±17,9 ^{ab}	67,3±23,0 ^a	69,8±19,9 ^a	73,9±19,3 ^a
	D	82,6±4,8 ^a	67,5±15,2 ^a	68,8±13,1 ^a	73,4±12,6 ^a	76,0±15,4 ^a
$cHCO_3^-$ (mmol/l)	A	25,0±3,0 ^a	28,0±2,1 ^a	29,3±2,1 ^a	30,0±1,9 ^a	31,3±1,7 ^a
	B	22,3±2,6 ^a	26,1±2,4 ^a	28,0±2,3 ^a	29,0±2,2 ^a	30,3±2,7 ^a
	C	23,8±1,8 ^a	26,9±1,6 ^a	28,1±2,0 ^a	29,3±1,5 ^a	29,9±1,5 ^a
	D	24,1±1,1 ^a	26,8±1,8 ^a	28,5±1,6 ^a	29,6±2,0 ^a	30,6±3,1 ^a
$cBase$ (mmol/l)	A	1,8±2,8 ^a	3,1±2,5 ^a	4,6±2,4 ^a	5,5±1,9 ^a	6,4±1,7 ^a
	B	0,4±2,8 ^a	1,0±2,6 ^a	2,6±2,4 ^a	4,9±2,0 ^a	6,1±2,6 ^a
	C	0,4±1,7 ^a	2,8±1,7 ^a	4,4±1,6 ^a	5,4±0,9 ^a	5,9±0,8 ^a
	D	0,5±1,4 ^a	3,0±1,5 ^a	4,8±1,8 ^a	6,0±1,9 ^a	7,4±2,8 ^a
sO_2 (%)	A	94,6±3,1 ^a	74,6±12,9 ^{bc}	78,8±12,2 ^{bc}	85,4±7,1 ^b	86,4±4,6 ^b
	B	95,3±2,3 ^a	71,1±22,7 ^c	75,8±20,3 ^c	91,1±4,6 ^a	91,9±3,0 ^a
	C	94,6±2,2 ^a	81,1±16,7 ^{ab}	85,1±13,8 ^{ab}	88,6±10,8 ^{ab}	91,1±6,6 ^a
	D	95,0±0,9 ^a	89,3±5,6 ^a	90,5±4,2 ^a	92,8±3,8 ^a	93,6±3,5 ^a

Valores expressos em médias ± desvio-padrão. A= xilazina (250µg/kg) + solução fisiológica; B= xilazina (250µg/kg) + ioimbina (250µg/kg); C= romifidina (25µg/kg) + solução fisiológica; D= romifidina (25µg/kg) + ioimbina (250µg/kg).

Momentos estabelecidos a partir da aplicação dos sedativos: M1= 5 a 15 minutos; M2= 30 a 40 minutos; M3= 45 a 55 minutos; M4=70 a 80 minutos.

Médias com letras distintas na mesma coluna, para cada variável, diferem entre si pelo teste Duncan ($P\leq0,05$).

DISCUSSÃO

Xilazina e romifidina não produziram alterações relevantes na frequência respiratória. Nos gases sanguíneos as alterações de maior magnitude foram relacionadas ao emprego da xilazina, isto é, observou-se aumento da $paCO_2$ e diminuição

da paO_2 e sO_2 entre os momentos 1 e 2. Os valores médios de $paCO_2$ acima de 45mmHg e de pH abaixo de 7,5, após a administração de xilazina, caracterizaram a ocorrência de hipoventilação e acidose respiratória, como observado por Haskins (1983). Uma justificativa possível para essa ocorrência é o fato de a

xilazina aumentar a resistência das vias aéreas (McDonell, 1996). Aumento na $paCO_2$ também pôde ser observado após a administração de romifidina, quando os valores foram comparados aos basais, embora os valores tenham permanecido próximos ao limite superior da variação considerada fisiológica (35 a 45mmHg), segundo Muir et al. (1995).

Redução dos valores de paO_2 foi verificada nos quatro tratamentos, mas a exemplo da $paCO_2$, as oscilações foram mais acentuadas nos tratamentos com xilazina. Nestes, os valores de paO_2 foram inferiores a 60mmHg, o que pode caracterizar hipoxemia, assemelhando-se às observações feitas em ovinos sedados com xilazina por Doherty et al. (1986) e Hsu et al. (1989). Podem ser causas dessa alteração a hipoventilação, atribuída ao aumento verificado na $paCO_2$, o estabelecimento de *shunts* artério-venosos na vasculatura pulmonar e a existência de áreas alveolares colabadas ou hipofuncionais (Haskins, 1983). Independente da causa, a redução dos valores de paO_2 , observada nos quatro tratamentos, parece estar associada ao efeito agonista dos medicamentos utilizados sobre os receptores adrenérgicos, já que houve uma resposta positiva após a tentativa de reversão pelo emprego da ioimbina.

As diferenças entre o emprego de xilazina e romifidina puderam ser observadas quanto ao pH, à $paCO_2$, à paO_2 e à sO_2 no sangue, o que difere das observações feitas em ovinos por Celly et al. (1997). Embora esses fármacos sejam diferentes quanto à especificidade por receptores α_2 - adrenérgico (England e Clarke, 1996), eles foram empregados em doses de potência aproximada, portanto, as diferenças podem estar relacionadas ao efeito agonista mais intenso da xilazina em receptores α_1 - adrenérgico ou a critérios na seleção de doses equipotentes (Massone et al., 1993). O decúbito dos animais foi considerado agravante em diversas pesquisas (McDonell, 1996), mas neste estudo o posicionamento não interferiu na comparação entre os tratamentos.

$cHCO_3^-$ e $cBase$, cujos valores normais são 24 ± 3 mmol/l e 0 mmol/l, respectivamente (Haskins, 1983), são componentes metabólicos do equilíbrio ácido-base. Neste estudo não houve diferença entre os tratamentos, e o aumento de ambas as variáveis ao longo do tempo de

avaliação foi uma resposta metabólica compensatória às alterações do pH e da $paCO_2$.

CONCLUSÕES

Nas condições deste experimento, pode-se concluir que: a xilazina produz alterações mais significativas no pH, na $paCO_2$ e na paO_2 , do que a romifidina; a ioimbina reverte as alterações na pressão parcial de O_2 e CO_2 produzidas pela xilazina.

AGRADECIMENTOS

A Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda e a Wildlife Pharmaceuticals Incorporated pela doação de parte do material utilizado neste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CELLY, C.S.; McDONELL, W.N.; YOUNGS, S.S. et al. The comparative hypoxemic effect of four α_2 - adrenoceptor agonists (xylazine, romifidina, detomidine and medetomidine) in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, v.20, p.464-471, 1997.
- DOHERTY, T.J.; PASCOE, P.J.; McDONELL, W.N. et al. Cardiopulmonary effects of xylazine and yohimbine in laterally recumbent seep. *Can. J. Vet. Res.*, v.50, p.517-521, 1986.
- ENGLAND, G.C.W.; THOMPSON, S. The influence of route of administration upon the sedative effect of romofidine in dogs. *J. Vet. Anaesth.*, v.24, p.21-24, 1997.
- ENGLAND, G.C.W.; CLARKE, K.W. Alpha₂ adrenoceptor agonists in the horse- a review. *Br. Vet. J.*, v.152, p.641-657, 1996.
- GASTHUYS, F.; PARMENTIER, D.; GOOSSENS, L. et al. A preliminary study on the effects of atropine sulphate on bradycardia and heart blocks during romifidine sedation in horse. *Vet. Res. Commun.*, v.14, p.489-502, 1990.
- HAL, L.W.; CLARKE, K.W. *Anestesia veterinária*. 8.ed. São Paulo: Manole, 1987, p.51-76: Principles of sedation, analgesia and premedication.

- HASKINS, S.C. Blood gases and acid- base balance: clinical interpretation and therapeutical implications. In: KIRK, R. W. (Ed.). *Current veterinary therapy*. v.8. Philadelphia: W.B. Saunders, 1983. v.8, p.201-215.
- HSU, W.H.; HANSON, C.E.; HEMBROUGH, F.B. et al. Effects of iadoxan, tolazoline, and yohimbine on xylazine- induced respiratory changes and central nervous system depression in ewes. *Am J. Vet. Res.*, v.50, p.1570-1573, 1989.
- KOLLIAS- BAKER, C.A.; COURT, M.H.; WILLIAMS, L.L. Influence of yohimbine and tolazoline on the cardiovascular, respiratory and sedative effects of xylazine in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, v.16, p.350-358, 1993.
- MASSONE, F.; LUNA, S.P.; CASTRO, G.B. et al. Sedation with romifidine or xylazine in cattle, is the same? *Anaesthesiology*, v.20, p.55, 1993.
- MAZE, M.; TRANQUILI, W. Alpha₂ adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, v.74, p.581-605, 1991.
- McDONELL, W. Respiratory system. In: THURMON, J.C.; TRANQUILI, W.J., BENSON, G.J. *Lumb e Jone's veterinary anesthesia*. 3.ed. Urbana: Williams e Wilkins, 1996. p.115-147.
- MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E.; SKARDA, R.T. et al. *Handbook of veterinary anesthesia*. 2.ed. St. Louis: Mosby, 1995. p.227-261: Patient monitoring during anesthesia.
- SAMPAIO, I.B.M.; Estatística aplicada à experimentação animal. 2.ed. Belo Horizonte: FEPMVZ, 2002. 265p.
- SMITH, M.C.; SHERMAN, D.M. *Goat medicine*. Philadelphia: Lea e Febiger, 1994. p.509-517: Anesthesia.
- STEGMANN, G.F. Observations on some cardiopulmonary effects of midazolam- xylazine and midazolam- ketamine combination in the goat. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, v.70, p.122-126, 1999.
- THURMON, J.C.; TRANQUILI, W.J.; BENSON, G.J. *Lumb e Jone's veterinary anesthesia*. 3.ed. Urbana: Williams e Wilkins, 1996. p.183-209: Preanesthetics and anesthetic adjuncts.