

SOBRE OS EFEITOS FARMACOLÓGICOS DA XILAZINA

HELENICE DE SOUZA SPINOSA

FLÁVIO ROBERTO NUNES SPINOSA

Departamento de Patologia. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo. Av. Corifeu de Azevedo Marques, 2720. CEP 05340 - São Paulo - SP.

RESUMO

A xilazina é uma droga muito usada em Medicina Veterinária para produção de sedação, hipnose e analgesia em várias espécies animais. São apresentadas suas propriedades farmacológicas e alguns efeitos comportamentais.

UNITERMOS: Xilazina, farmacologia, adrenoceptores.

ABSTRACT

Xylazine is a drug extensively used in veterinary medicine as sedative, hypnotic and analgesic for a great number of animal species. Its pharmacological properties and some behavioral effects are discussed.

KEY WORDS: Xylazine, pharmacology, adrenoreceptor.

Introdução

Desde os tempos mais remotos vem o homem se utilizando de substâncias químicas encontradas em minerais, vegetais ou animais para modificar tanto seu estado de espírito, como seu modo de agir. Assim, o ópio, o álcool etílico e outras substâncias euforizantes e alucinógenas são exemplos de agentes há muito conhecidos por povos primitivos e que os empregavam em rituais religiosos, de magia ou de cura. Só recentemente, porém, conseguiu-se a síntese de compostos mais eficazes e seletivos em alterar o comportamento. Estas substâncias tem sido empregadas tanto para corrigir distúrbios mentais ou de comportamento, como para produzir alterações no estado de humor, na sensação e percepção dos estímulos do meio ambiente modificando, até mesmo, funções mais sutis atribuídas à espécie humana, como o pensamento e a representação consciente do mundo e de si mesmo.

Nos meados da década de 1950 foram introduzidas na terapêutica dos distúrbios comportamentais e de funções psicológicas um alcalóide chamado reserpina — extraído de uma planta (*Rauwolfia serpentina*) usada na primitiva medicina hindu — e, também, os derivados fenotiazínicos. A este respeito, observou-se que a clorpromazina, um derivado fenotiazínico utilizado em misturas pré-anestésicas, produzia no paciente pré-operatório um estado peculiar de indiferença ao ambiente, permanecendo o mesmo consciente e alerta. Esta observação ocasional motivou o emprego da mesma em pacientes com distúrbios psiquiátricos, beneficiando-os sensivelmente e permitindo a aplicação de outras formas de tratamento como a psicoterapia. Com a introdução de drogas como esta observou-se profunda alteração no tratamento das doenças e dos doentes mentais, sendo este fato chamado por alguns autores de Revolução Farmacológica da Psiquiatria; de fato até então, a única maneira que se dispunha para tratar os doentes psicóticos era confiná-los em grandes hospitais ou asilos. Com o emprego destas drogas, tornou-se possível obter-se efeito sedativo sem perda da consciência e com nítida falta de interesse e resposta aos estímulos do meio ambiente. Este fato caracterizado como tranquilização, fez com que estas drogas fossem chamadas de tranquilizantes, antipsicóticos, neurolépticos ou ataráxicos, dentre outras denominações.

EFEITOS DA XILAZINA

Produzindo a tranquilização de animais, estas substâncias e outras mais recentemente sintetizadas tem desempenhado papel relevante na prática veterinária; são, assim, de grande valor na chamada "contenção química" dos animais, pois facilitam vários procedimentos clínicos, o diagnóstico, o manejo de animais hostis e a pré-anestesia. Neste sentido, a xilazina tem se destacado como medicamento amplamente utilizado com estas finalidades em grande variedade de espécies animais, tanto domésticas como selvagens.

Xilazina, cujo nome químico é 2 — (2,6 - dimetilfenilamino) — 4H - 5,6 dihidro — 1,3 - tiazina, foi sintetizada por Behner et al., em 1962, nos laboratórios da Bayer alemã (Kroneberg et al., 1967). Na forma de cloridrato de xilazina a 2% é comercializada, no Brasil, como o nome de Rompun.

Propriedades farmacológicas

Atualmente, considerando-se a prática veterinária, vem a xilazina sendo colocada no grupo dos analgésicos e sedativos, não sendo considerada quer neuroléptico ou tranquilizante clássico, quer anestésico (Booth, 1983b). Desde a década da descoberta desta droga, vários estudos realizados tanto com animais como com seres humanos atribuíram à mesma propriedade analgésica, sedativa e relaxante muscular de ação central (Wirth et al., 1965; Kroneberg et al., 1966; Oberdorf et al., 1967; Hoffmeister, 1968; Sagner et al., 1968).

Quanto à analgesia produzida pela xilazina, foi comparada àquela desencadeada pelos analgésicos narcóticos utilizando-se, para tal, vários testes comportamentais e diferentes espécies animais. Desta forma, empregavam-se, entre outros, o método da placa quente em camundongos, o método da estimulação da polpa dentária em coelhos, o método do calor radiante em camundongos, o método da indução do processo inflamatório pelo nitrato de prata em ratos, o teste de pressão da cauda em gatos, o método da introdução de agulhas em várias regiões do corpo de bovinos e outras avaliações subjetivas de comportamento animal associadas às manifestações dolorosas (Kroneberg et al., 1967; Hoffmeister, 1968; Sagner et al., 1968; Hopkins, 1972; Hoffman, 1974; Schmitt et al., 1974a, 1974b; Kalpravidh et al., 1984). Deve ser salientado, a este respeito, que a

resposta motora emitida pelos animais tem sido usada para avaliar o efeito analgésico de drogas em todos estes métodos. Portanto, as informações obtidas com o emprego destes métodos não tem considerado outros possíveis efeitos das drogas em estudo como, por exemplo, eventual capacidade das mesmas em produzir relaxamento muscular, fato este que pode levar a conclusões errôneas a respeito do potencial analgésico das substâncias estudadas.

Analgésicos narcóticos (como por exemplo, a morfina) produzem alterações comportamentais, características em algumas espécies animais. Assim, a morfina aumenta tanto a atividade motora de camundongos, como o tono da musculatura localizada próximo à base da cauda e ao redor do ânus, fazendo com que a cauda dos mesmos fique ereta — fenômeno de Straub — (Martin e Sloan, 1977). Excitação e alucinação aparentes são, também observadas em gatos e cavalos que recebem este analgésico (Booth, 1983a). Embora a xilazina produza analgesia tida como semelhante àquela da morfina, como anteriormente citado, tem efeito oposto aos narcóticos, visto que promove sedação tanto em camundongos, quanto em gatos e cavalos (Hoffmeister, 1968; Sagner *et al.*, 1968; Booth, 1983b).

Com relação a sedação, sabe-se que em seres humanos e mamíferos superiores a xilazina produz analgesia combinada a um estado de depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) tido como sedativo e/ou hipnótico (Kroneberg *et al.*, 1967; Booth, 1983b; Lewis *et al.*, 1983). Neste sentido, estudos eletroencefalográficos mostraram que o estado de hipnose produzido pela xilazina é similar ao do sono-fisiológico (Hoffmeister e Bente, 1965; Hoffmeister, 1968; Sagner *et al.*, 1968; Loc *et al.*, 1974).

Finalmente, a xilazina atuando no SNC exerce efeito relaxante muscular. Este efeito é atribuído à supressão da transmissão neuronal de impulsos, não tendo, desta forma, ação semelhante àquela dos curares, isto é, na junção neuro-muscular (Kroneberg *et al.*, 1967; Sagner *et al.*, 1968; Aziz e Martin, 1978). Os mecanismos íntimos envolvidos com este efeito da xilazina são desconhecidos. No entanto, acredita-se, atualmente, que os miorrelaxantes de ação central possam ser classificados em três grupos: a) drogas de ação extrapiramidal — antiparkinsoniana como os anticolinérgicos e dopaminérgicos; b) drogas de ação mesencefálica que caracterizam-se pelo poder de inibir as hipertônias musculares produzidas pela hiperatividade do

EFEITOS DA XILAZINA

sistema do GABA; e c) drogas de ação medular, cujo efeito predominante parece ser o de reprimir os reflexos medulares, de preferência os polissinápticos flexores (Bastos, 1960).

Além destes efeitos centrais, a xilazina apresenta, também, efeitos autonômicos de origem central e periférica. Neste sentido, os primeiros trabalhos publicados indicavam ser a xilazina capaz tanto de aumentar a pressão arterial de cães e gatos, como de produzir efeitos opostos, isto é, queda da pressão arterial tanto no homem normotenso e hipertenso, como no rato com hipertensão experimental (Kroneberg *et al.*, 1967; Hoffmeister, 1968). Mais tarde, observou-se que a xilazina produzia hipertensão transitória seguida de hipotensão e bradicardia duradouras (Schmitt *et al.*, 1970; Antonaccio *et al.*, 1973; Aziz e Martin, 1978).

Ações em receptores

Os efeitos, centrais ou periféricos da xilazina tem sido atribuídos principalmente a uma ação agonista em receptores alfa adrenérgicos (Timmermans e van Zwieten, 1982; Tranquilli e Thurmon, 1984; Greene e Thurmon, 1988).

Sucintamente, o receptor adrenérgico, ou adrenoceptor é uma estrutura de natureza protéica através da qual as catecolaminas (noradrenalina e adrenalina) agem resultando este fato em uma seqüência de alterações químicas e/ou conformacionais que causam ou inibem reações biológicas. Foi Ahlquist, em 1948, quem primeiro sugeriu a classificação dos receptores adrenérgicos em alfa e beta baseando-se nos efeitos de uma série de potências relativas de algumas catecolaminas em vários tecidos sensíveis. Esta classificação mostrou-se conveniente, pois agrupava e quantificava respostas fisiológicas eliciadas pela interação do receptor com o neurotransmissor. Mais tarde, Furchgott (1967) e Lands *et al.* (1967) sugeriam a subdivisão dos beta adrenoceptores em β_1 e β_2 , revelando-se esta classificação de relevância, até mesmo, em terapêutica. A necessidade de uma subdivisão análoga para os alfa adrenoceptores surgiu em consequência de achados farmacológicos, funcionais e/ou anatômicos. Assim, inicialmente, identificou-se o receptor α_1 como pós-sináptico, sendo responsável por respostas excitatórias (vasoconstricção)

e o receptor α_2 como pré-sináptico mediando respostas inibitórias (Langer, 1974; Timmermans e van Zwieten, 1982). Posteriormente verificou-se que alguns sítios pós-sinápticos possuíam características gerais semelhantes àsquelas encontradas em receptores pré-sinápticos, tornando-se necessário rever esta subdivisão (Langer, 1980; Timmermans e van Zwieten, 1982). Atualmente os α adrenoreceptores são subdivididos em α_1 e α_2 baseando-se esta classificação na seletividade relativa de agonistas e antagonistas, independentemente da localização ou função destes receptores (Langer, 1980; Timmermans e van Zwieten, 1982; Tranquilli e Turmon, 1984; Drew, 1985).

Além do receptor α adrenérgico vários outros receptores e mecanismos sinápticos podem também, ser considerados quando da análise das ações da xilazina e da clonidina. Esta última é uma substância química e farmacologicamente relacionada à xilazina (Schmitt et al., 1974a, 1974b; Timmermans e van Zwieten, 1982; Tranquilli e Thurmon, 1984), bastante estudada e com maior número de citações na literatura. Assim, são mencionadas, entre outras, ações destas drogas em receptores colinérgicos (Delbarre e Schmitt, 1971; Schmitt et al., 1974b; Timmermans e van Zwieten, 1982; Goldberg e Robertson, 1983), serotoninérgicos (Kostowski et al., 1981; Timmermans e van Zwieten, 1982), beta adrenérgicos (Maggi et al., 1980), dopaminérgicos (Antelman e Caggiula, 1977; Goldberg e Robertson, 1983), histaminérgicos - H_2 (Audigier et al., 1976; Karppanen et al., 1976) e opióides (Farsang et al., 1980). Neste sentido, tem sido considerado que a clonidina, em particular, seja um agonista parcial e que seus efeitos em dado sítio sejam dependentes das concentrações de noradrenalina endógena (Rudd e Blaschke, 1985), tornando-se as ações da mesma e, por extensão, da xilazina de interpretação ainda mais complexa.

Assim, considerando-se o mecanismo de ação de ambas drogas, acredita-se que a sedação e a analgesia produzidas pelas mesmas sejam consequência, primariamente, da estimulação de receptores α_2 adrenérgicos no SNC (Starke e Altman, 1973; Starke, 1977; Hedler et al., 1981; Timmermans e van Zwieten, 1982; Timmermans et al., 1981; Mason, 1984). Estes receptores quando estimulados diminuíram a liberação de noradrenalina das terminações nervosa adrenérgicas pré-sinápticas (Starke, 1977, 1981; Langer, 1981; Timmermans e van

EFEITOS DA XILAZINA

Zwieten, 1982; Tranquilli e Thurmon, 1984), provavelmente pela inibição da entrada de cálcio que precede a liberação do neurotransmissor (McAfee *et al.*, 1981).

Sabe-se que os efeitos sedativos e analgésicos da xilazina e clonidina podem ser antagonizados, em diferentes espécies animais, por bloqueadores de receptores alfa₂ adrenérgicos, especialmente a ioimbina (Delbarre e Schmitt, 1973; HSU, 1981; Timmermans *et al.*, 1981; Cronin *et al.*, 1983; Kitzman *et al.*, 1984; Mason, 1984), fato que reforça a participação dos mesmos na manifestação das ações destas drogas.

Citou-se anteriormente, que a xilazina e a clonidina promovem aumento da pressão arterial, fato seguido de queda prolongada. Estes fatos podem ser interpretados à luz da existência dos adrenoceptores. Assim, a hipertensão inicial observada tem sido atribuída à estimulação de alfa adrenoceptores pós-sinápticos localizados nos vasos. A depressão generalizada do sistema cardiovascular que se segue — caracterizada por hipotensão, bradicardia e diminuição do rendimento cardíaco — foi considerada resultante da diminuição das descargas espontâneas dos nervos esplâncnicos e cardíaco provocada por estas drogas, quer via receptores alfa₂ adrenérgicos no SNC, quer via ativação vagal reflexa em resposta à hipertensão inicial (Timmermans e van Zwieten, 1982; Goldberg e Robertson, 1983; Kalpravidh *et al.*, 1984; Tranquilli e Thurmon, 1984; Rudd e Blaschke, 1985). Além disto, a estimulação de receptores alfa₂ adrenérgicos pré-sinápticos dos nervos adrenérgicos periféricos promove inibição da liberação de noradrenalina e, conseqüentemente, alterando as respostas fisiológicas dependentes deste mediador químico (Langer, 1980; Rudd e Blaschke, 1985).

Comportamento animal

O comportamento animal tem contribuído sobremaneira para a investigação de drogas que atuam no SNC, visto que pode auxiliar o entendimento tanto das ações como dos efeitos centrais decorrentes das mesmas. De fato, grande variedade de manifestações motoras tem sido relacionadas com manipulações de sistemas catecolaminérgicos centrais. Assim, drogas que aumentam a transmissão dopaminérgica central produzem aumento da atividade locomotora, comportamento este-

reotipado (CE) e hipercinesia, enquanto que drogas neurolépticas — que são bloqueadores de receptores dopaminérgicos centrais (Valzelli, 1972; Moore, 1974) — induzem hipocinesia, rigidez e catatonia (Bernardi e Palermo-Neto, 1980; Mason, 1984). No mesmo sentido, sistemas noradrenérgicos tem sido relacionados com a função motora, porém interações mais complexas parecem estar envolvidas. Desta forma, sabe-se que a noradrenalina injetada intraventricularmente causa aumento da atividade locomotora em doses pequenas, enquanto que doses grandes promovem sedação da mesma forma que o fazem tanto os agonistas e antagonistas alfa e beta adrenérgicos, como drogas que inibem a síntese de noradrenalina (Mason, 1984); portanto parece que tanto a estimulação como o bloqueio de adrenoceptores podem promover o mesmo resultado, isto é, sedação.

Pode-se, pois, constatar que modelos comportamentais envolvendo a função motora, tais como a atividade geral, CE, catatonia e comportamentos aprendidos são exemplos de modelos experimentais que podem ser empregados visando caracterizar e comparar efeitos de drogas que atuam em sistemas de neurotransmissão catecolaminérgica.

Assim, o estudo dos efeitos da xilazina sobre alguns modelos comportamentais pode contribuir para o aprimoramento do seu emprego terapêutico, uma vez que esta droga é amplamente utilizada em Medicina Veterinária e pouco se conhece a respeito de seus efeitos comportamentais. Nesse sentido, empregando-se metodologia comportamental, recentemente verificamos que a xilazina potencializou a convulsão por pentilenotetrazol, porém reduziu aquela induzidas por anfetamina e eletrochoque. Fica, pois, evidente a necessidade de ser a xilazina usada com cautela pelo veterinário clínico quando da vigência de manifestações convulsivas, visto que efeito oposto ao desejado tem possibilidade de ocorrer com o uso dessa droga.

Agradecimentos

Ao CNPq pelo auxílio financeiro (processo nº 401222-83). Este artigo faz parte da tese de livre-docência apresentada pela autora à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

EFEITOS DA XILAZINA

Referências Bibliográficas

- Ahlquist, R.P. (1948). A study of the adrenotropic receptors. *Amer. J. Physiol.*, 153:586-600.
- Antelman, S.M. e Caggiula, A.R. (1977). Norepinephrine-dopamine interactions and behavior. *Science*, 195:646-653.
- Antonaccio, M.J.; Robson, R.D. e Kerwin, L. (1973). Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor reflex activity after xylazine 2-(2,6)-dimethylphenyllalanino)- 4H - 5,6 - dihidro - 1,3 thiazine in anesthetized dogs. *Europ. J. Pharmacol.*, 23:311-315.
- Audiger, Y.; Virion, A. e Schwartz, J.C. (1976). Stimulation of cerebral histamine H₂ receptors by clonidine. *Nature*, London, 262:307-308.
- Aziz, M.A. e Martin, R.J. (1978). α -agonist and local anaesthetic properties of xylazine. *Zbl. Vet. Med. A.*, 25:181-188.
- Bastos, C.L. (1980). Miorrelaxantes de ação central. In: Silva, P. *Farmacologia*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan ed., pp.374-381.
- Bernardi, M.M. e Palermo-Neto, J. (1980). Dopamina e função motora. *Ci. e Cult.*, 32:857-863.
- Booth, N.H. (1983a). Hipnóticos, sedativos e anti-convulsivantes. In: Jones, L.M.; Booth, N.H. e Mc Donald, L.E. *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*. 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan ed., pp.224-247.
- Booth, N.H. (1983b). Analgésicos não narcóticos. In: Jones, L.M.; Booth, N.H.; Mc Donald, L.E. *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*. 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan ed., pp.248-263.
- Cronin, M.F.; Booth, N.H.; Hatch, R.C. e Brown, J. (1983). Acepromazine - Xylazine combination in dogs: antagonism with 4 - aminopyridine and yohimbine. *Amer. J. Vet. Res.*, 44:2037-2042.
- Delbarre, B. e Schmitt, H. (1973). A further attempt to characterize sedative receptors activated by clonidine in chickens and mice. *Europ. J. Pharmacol.*, 22:355-359.
- Drew, G.M. (1985). What do antagonists tell us about adrenoceptors? *Clin. Sci.*, 68:15s-19s.
- Farsang, C.; Ramirez-Gonzalez, M.D.; Mucci, L. e Kunos, G. (1980). Possible role of an endogenous opiate in the cardiovascular effects of central alpha-adrenoceptor stimulation in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 214:203-208.
- Furchgott, R.F. (1967). The pharmacological differentiation of adrenergic receptors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 139:553-570.

- Goldberg, M.R. e Robertson, D. (1983). Yohimbine: a pharmacological probe for study of the α_2 -adreno-receptor. **Pharmacol. Rev.**, 35:143-180.
- Greene, S.A. E Thurmon, J.C. (1988). Xylazine - a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. **J. Vet. Pharmacol. Therap.**, 11:295-313.
- Hedler, L.; Stamm, G.; Weitzell, R. e Starke, K. (1981). Functional characterization of central adrenoceptors by yohimbine diastereoisomers. **Europ. J. Pharmacol.**, 70:43-52.
- Hoffman, P.E. (1974). Clinical evaluation of xylazine as a chemical retraining agent, sedative and analgesic in horses. **J. Amer. Vet. Med. Assoc.**, 164:42-45.
- Hoffmeister, F. (1968). On the possible relations between postganglionic adrenergic and cholinergic neurones blockade demonstrable in the peripheral autonomous nervous system and central analgesia. In: Soulaire, A.; Cahn, J. e Chapentier, J. **PAIN**. New York, Academic Press, pp.281-296.
- Hoffmeister, F. e Bente, D. (1965). Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung Psychotroper Stoffe auf da EEG von Tier und Mensch. **Neuropsychopharmacology**, 4:386-391.
- Hopkins, T.J. (1972). The clinical pharmacology of Xylazine in cattle. **Aust. Vet. J.**, 48:109-112.
- Hsu, W.H. (1981). Xylazine - induced depression and its antagonism by alpha - adrenergic blocjing agents. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 218:188-192.
- Kalpravidh, M.; Lumb, W.V.; Wright, M. e Heath, R.B. (1984). Effects of butophanol, flunitrazepam, levorphanol, morphine and xylazine in ponies. **Amer. J. Vet. Res.**, 45:217-223.
- Karpanen, H.; Paakkari, I.; Paakkari, P.; Huotari, R. e Orma, A.L. (1976). Possible involvement of central histamine H_2 - receptors in the hypotensive effect of clonidine. **Nature**, London, 259: 587-588.
- Kostowski, W.M.K.; Plaznik, A. e Pucilowski, O. (1981). Lesion of serotonergic neurons antagonize clonidine induced suppression of avoidance behavior and locomotor activity in rats. **Psychopharmacology**, 73:261-264.
- Kroneberg, G.; Oberdorf, A.; Hoffmeister, F. e Wirth, W. (1966). Adrenergisch - Cholinergische Neuronenhemnstoffe. **Naturwissenschaften**, 53:502-503.
- Kroneberg, G.; Oberdorf, A.; Hoffmeister, F. e Wirth, W. (1967). Zur Pharmakologie von 2 - (2,6 - Dimethylphenylamino) - 4H - 5,6 dihydro - 1,3 - thiasin (Bayer 1470), eines Hemmstoffes adrenergischer und cholinergischer neurone. **Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol.**, 256:257-280.

EFEITOS DA XILAZINA

- Lands, A.M.; Arnold, A.; Mc Auliff, J.P.; Ludena, F.P. e Brown, T.G. (1967). Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. **Nature**, London, 214:597-598.
- Langer, S.Z. (1980). Presynaptic receptors and modulation of neurotransmission: pharmacological implication and therapeutic relevance. **Trends Neurosci.**, 3:110-112.
- Langer, S.Z. (1981). Presynaptic regulation of the release of catecholamines. **Pharmacol. Rev.**, 32:337-362.
- Langer, S.Z. (1974). Presynaptic regulation of catecholamine release. **Biochem. Pharmacol.**, 23:1793-1800.
- Lewis, S.; O'Callaghan, C.L.P. e Toghiani, P.J. (1983). Clinical curiosity: self medication with xylazine. **Brit. Med. J.**, 287:1369.
- Loc, T.Q.; Tsoucsris-Kufer, D.; Bogaievsky, Y.; Bogaievsky, D.; Delbarre, B. e Schmitt, H. (1974). Antagonisme de l'action sédatrice de la clonidine par quelques adréno-lytiques: étude électro-encéphalographique et comportementale chez le lapin et le chat. **J. Pharmacol.**, Paris, 5:51-62.
- Maggi, A.; U'Prichard, D.C. e Enna, S.J. (1980). β -adrenergic regulation of α_2 -adrenergic receptors in the central nervous system. **Science**, 207:645-647.
- Martin, W.R. e Sloan, J.W. (1977). Neuropharmacology and neurochemistry of subjective effects, analgesia, tolerance, and dependence produced by narcotic analgesics. In: Martin, W.R. **Drug Addiction I**. Berlin, Springer-Verlag, pp.48-49.
- Mason, S.T. (1984). **Catecholamines and behaviour**. Cambridge, Cambridge University Press, 464p.
- Mc Afee, D.A.; Henon, B.K.; Horn, J.P. e Yarowsky, P. (1981). Calcium currents modulated by adrenergic receptors in sympathetic neurons. **Gen. Proc.**, 40:2246-2249.
- Moore, K.E. (1974). Behavioral effects of direct and indirect acting dopaminergic agonists. **Psychopharmacol. Bull.**, 10:41-42.
- Oberdorf, A.; Hoffmeister, F. e Kroneberg, G. (1967). Zum Wirkungs-mechanismus neuartiger vegetativ und zentralnervös - wirksamer Pharmaka. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol.**, 257:48-49.
- Rudd, P. e Blaschke, T.F. (1985). Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In: Gilman, A.G.; Goodman, L.S.; Rall, T.W. e Murad, F. **Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics**. 7.ed. Nova York, McMillan Publishing Company, pp.784-805.
- Sagner, G.; Hoffmeister, F. e Kroneberg, G. (1968). Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen Präparates für die Analgesie, Sedation und Relaxation in der Veterinärmedizin (Bay Va 1470). **Dtsch. Tierärztl. Wschr.**, 75:565-572.

- Schmitt, H.; Fournadjiev, G. e Schmitt, H. (1970). Central and peripheral effects of 2 - (2,6 - dimethylphenylamino) - 4H - 5,6 Dihydro - 1,3 thiazin (Bayer 1470) on the sympathetic system. **Europ. J. Pharmacol.**, 10:230-238.
- Schmitt, H.; Le Dovarec, J.C. e Petillot, N. (1974a). Antinociceptive effects of some α -sympathomimetic agents. **Neuropharmacology**, 13:289-294.
- Schmitt, H.; Le Dovarec, J.C. e Petillot, N. (1974b). Antagonism of the antinociceptive action of xylazine an α -sympathomimetic agent by adrenoceptor and cholinoreceptor blocking agents. **Neuropharmacology**, 13:295-303.
- Starke, K. (1977). Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems. **Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.**, 77:1-124.
- Starke, K. (1981). Presynaptic receptors. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, 21:7-30.
- Starke, K. e Altman, K.P. (1973). Inhibition of adrenergic neurotransmission by clonidine: an action on prejunctional - receptors. **Neuropharmacology**, 12:339-347.
- Timmermans, P.B.M.W.M.; Schoop, A.M.C.; Kwa, H.Y. e van Swieten, P.A. (1981). Characterization of adrenoceptors participating in the central hypotensive and sedative effects of clonidine using yohimbine, rauwolscine and corynathine. **Europ. J. Pharmacol.**, 70:7-15.
- Timmermans, P.B.M.W.M. e van Zwieten, P.A. (1983). Alpha₂ adrenoceptors: classification, localization, mechanisms, and targets for drugs. **J. Med. Chem.**, 25:1389-1401.
- Tranquilli, W. e Thurmon, J.C. (1984). Alpha adrenoceptor pharmacology. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, 184:1400-1402.
- Valzelli, L. (1972). Psychoactive drugs and brain neurochemical transmitters. **Arch. Int. Pharmacodyn.**, 196(Suppl.):221-228.