

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DAS INJEÇÕES EPIDURAIS DE AMITRAZ OU
XILAZINA EM VACAS**

Ricardo Miyasaka de Almeida
Médico Veterinário

**Jaboticabal - São Paulo - Brasil
2003**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DAS INJEÇÕES EPIDURAIS DE AMITRAZ OU
XILAZINA EM VACAS**

Ricardo Miyasaka de Almeida

Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão

**Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias do Câmpus de Jaboticabal -
UNESP para obtenção do título de Mestre em
Cirurgia Veterinária - área de concentração Cirurgia
Veterinária**

**Jaboticabal - São Paulo
Março - 2003**

Almeida, Ricardo Miyasaka
A447e Efeitos das injeções epidurais de amitraz ou xilazina em vacas /
Ricardo Miyasaka de Almeida. – – Jaboticabal, 2003
ix, 73 f. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2003
Orientador: Carlos Augusto Araújo Valadão
Banca examinadora: Firmino Mársico Filho, Newton Nunes
Bibliografia

1. Amitraz. 2. Anestesiologia. 3. Bovinos. I. Título. II. Jaboticabal -
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616-089.5:636.21

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA – nascido em Santos, São Paulo, Brasil, aos 30 de abril do ano de 1975. Filho de Tércio Afonso de Almeida e Joana Miyasaka de Almeida, com documento de identidade número 24.571.134-X e registro número 11654 no CRMV-SP. Em 1989, concluiu o primeiro grau pelo Colégio do Carmo, Santos, SP. No ano de 1992, concluiu o segundo grau pelo Centro Escolar de 1º e 2º Graus do Litoral - Unidade I, Santos, SP. Em 1994, ingressou na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, câmpus de Jaboticabal, no curso de Medicina Veterinária. No período entre 1995 a 1996, assumiu o cargo de Vice-presidente do Diretório Acadêmico Fernando Costa, da mesma Faculdade. De 1995 a 1998, participou do Programa Especial de Treinamento da Capes, no curso de Medicina Veterinária. Em 1999, concluiu o curso de Medicina Veterinária. No período de 1999 a 2001, participou do Programa de Aprimoramento em Medicina Veterinária da Fundap, na área de Clínica Cirúrgica de Grandes Animais, junto ao Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, da mesma Faculdade. No ano de 2000 foi representante dos Aprimorandos no Conselho do Programa de Aprimoramento em Medicina Veterinária. Em 2001, ingressou no curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da mesma Faculdade. Nos anos de 2001 e 2002 foi representante discente do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária.

**meu Pai, minha Mãe e meus Irmãos
minhas Avós Maria Stella e Lúcia**

DEDICO

AGRADECIMENTOS

AGRADEÇO

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão e sua Família;

À Professora Maria Alice, pelo empréstimo dos animais;

À Renata, à Ana e ao Diego, do Laboratório de Pesquisa da Pós-graduação;

Aos professores Newton Nunes e Júlio Carlos Canola pelas correções e sugestões no exame de qualificação;

À FAPESP, pelo auxílio financeiro;

À TODOS que me ajudaram a realizar esse trabalho e me apoiaram durante esse período de pós-graduação;

À Gesiane, pelo carinho, companhia e ajuda;

Aos meus amigos e companheiros pós-graduandos: Anderson Farias e Juan Carlos Duque Moreno;

Aos meus amigos e amigas de Jaboticabal: Adriana Helena, Renata Linardi, Nara Benato, Guilherme Ferraz, Rodrigo Bazolli, Nílson Oleskovicz, Guilherme Godoy, Lorivaldo Landim, Andréa Aita, Mariângela Pinho, Luciane Rasera, Rita Campebell, Antônio Raphael, Márcio Leão, Jair Engrácia, Celso José, Carla Braga, Valéria Fraga, Rosângela Alves, Tiago Almeida, Daniela Mello, Danielli Parrilha, Paola Castro e Mário e Carlos Saquetti;

À Branca e ao Preto, “meus filhos” de Jaboticabal;

Aos meus eternos amigos da XXXV Turma de Medicina Veterinária;

À Maravilhosa Cidade de Jaboticabal, que me acolheu tão bem nesses 9 anos e;

Finalmente, às vaquinhas holandesas, que me ajudaram bastante e deram muito trabalho.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS	ix
RESUMO	1
ABSTRACT	Erro! Indicador não definido.
INTRODUÇÃO	3
REVISÃO DE LITERATURA.....	5
MATERIAL E MÉTODOS.....	14
Animais	14
Procedimento e delineamento experimentais	14
Grupos experimentais.....	14
Administração dos fármacos	15
Avaliação clínica	15
Avaliação comportamental	16
Avaliação da nocicepção	17
Análise estatística	21
RESULTADOS	22
Efeitos sobre a frequência cardíaca	22
Efeitos sobre a pressão arterial sistólica.....	25
Efeitos sobre a frequência respiratória	28
Efeitos sobre a motilidade ruminal	28
Efeitos sobre a temperatura retal	33
Efeitos sobre o tônus do esfíncter anal	33
Efeitos sobre a latência da resposta ao estímulo térmico na região da coxa.....	38
Efeitos sobre a latência da resposta ao estímulo térmico na região da coroa do casco.....	38
Efeitos comportamentais	43
DISCUSSÃO.....	46
CONCLUSÕES.....	53
REFERÊNCIAS.....	54

LISTA DE FIGURAS

	Página
1. Esquema representando o corno dorsal da medula espinhal e lâminas I a V de Rexed	6
2. Esquema demonstrando o possível mecanismo de ação dos fármacos agonistas α_2	9
3. Fotografia do aparelho empregado para avaliação da resposta ao estímulo térmico	18
4. Ilustração demonstrando o local de aplicação do estímulo térmico em região da coxa, empregando-se o dolorímetro	20
5. Ilustração demonstrando o local de aplicação do estímulo térmico em região da coroa do casco, empregando-se o dolorímetro	20
6. Variação média da frequência cardíaca de vacas, após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO anotada por 240 minutos	24
7. Variação média da pressão arterial sistólica de vacas, após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO anotada por 240 minutos	27
8. Variação média da frequência respiratória de vacas, após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO anotada por 240 minutos	30
9. Variação média dos movimentos ruminais de vacas, após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO anotada por 240 minutos	32
10. Variação média da temperatura retal de vacas, após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO anotada por 240 minutos	35
11. Variação média do tônus do esfíncter anal de vacas, após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO anotada por 240 minutos	37
12. Variação média da latência do estímulo cutâneo da coxa de vacas, após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO anotada por 240 minutos	40
13. Variação média da latência do reflexo de retirada do membro de vacas, após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO anotada por 240 minutos	42

- 14.** Variação média da altura da cabeça de vacas, após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO anotada por 240 minutos

LISTA DE TABELAS

	Página
1. Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO em vacas	23
2. Valores médios e desvios padrão da pressão arterial sistólica após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO em vacas	26
3. Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO em vacas	29
4. Valores médios e desvios padrão dos movimentos ruminais após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO em vacas	31
5. Valores médios e desvios padrão da temperatura retal após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO em vacas	34
6. Valores médios e desvios padrão do tônus do esfíncter anal após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO em vacas	36
7. Valores médios e desvios padrão da latência do estímulo cutâneo da coxa após injeção epidural de amitraz, xilazina ou de DMSO em vacas	39
8. Valores médios e desvios padrão da latência do reflexo de retirada do membro após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO em vacas	41
9. Valores médios e desvios padrão da altura da cabeça após injeção epidural de amitraz, xilazina ou DMSO em vacas	44

EFEITOS DAS INJEÇÕES EPIDURAIS DE AMITRAZ OU XILAZINA EM VACAS

RESUMO - O amitraz possui efeitos sistêmicos resultantes da atividade intrínseca com receptores adrenérgicos do tipo α -2. Nesse estudo, avaliaram-se os efeitos das injeções epidurais de amitraz (0,1 e 0,4 mg/kg), xilazina (0,05 mg/kg) ou DMSO 10 % (5,0 mL) sobre a frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), frequência respiratória (FR), motilidade ruminal (MR), temperatura retal (TR), tônus do esfíncter anal (TEA), altura de cabeça (AC) e as latências da resposta a estímulos nociceptivos nas regiões da coxa (LECC) e coroa do casco (LRRM) de vacas. Houve redução da FC nos grupos amitraz e xilazina, sendo que nessa última a diminuição foi mais acentuada até os 65 minutos. A MR foi inibida nos grupos amitraz até os 240 minutos e xilazina até 180 minutos. Somente a xilazina reduziu a FR, PAS e AC. A LECC foi maior no grupo xilazina até os 240 minutos e no grupo amitraz (0,4 mg/kg) até os 120 minutos. A LRRM foi maior no grupo xilazina dos 15 aos 55 minutos. No grupo amitraz (0,4 mg/kg) o incremento dessa latência ocorreu entre 25 e 120 minutos. A TR aumentou dos 45 aos 210 minutos após tratamento com xilazina e diminuiu nos outros grupos. Houve relaxamento do esfíncter anal no grupo xilazina durante os 240 minutos. Houve diminuição do TEA do momento 35 ao 120 no grupo amitraz (0,4 mg/kg), quando comparado ao grupo DMSO. Salivação excessiva foi observada após tratamento com xilazina. Os animais dos grupos DMSO e amitraz (0,1 mg/kg) apresentaram atividade de ruminação durante o período de observação. Concluiu-se que, em vacas, o amitraz epidural aumenta a latência de resposta a estímulo nociceptivo, sem induzir efeitos colaterais sistêmicos severos nas doses utilizadas, em comparação à dose de 0,05 mg/kg de xilazina epidural.

Palavras-chave: amitraz, analgesia, bovinos, epidural, vacas, xilazina

EFFECTS OF EPIDURAL INJECTION OF AMITRAZ OR XYLAZINE IN COWS

ABSTRACT - The amitraz is a formamidine compound widely used in the preventive veterinary medicine as an acaricide in small and large animals. Several reports showed that the effects caused by intravenous or epidural administration of this substance are result of its interaction with α -2 adrenoceptors. In the present study, the clinics, behavioral and antinociceptive effects of epidural injection of amitraz were assessed and compared with the effects caused by xylazine administered by the same route. Amitraz (0,1 or 0,4 mg/kg), xylazine (0,05 mg/kg) and 10% DMSO (5,0 mL) were injected epidurally in 4 cow groups and heart rate (HR), systolic arterial pressure (SAP), respiratory rate (RR), ruminal motility (RM), rectal temperature (RT), head height (HH), anal pressure (AP) and latency to heat-evoked reflexes (LSPR – skin of perineal region; LHWR – hoof withdrawal reflex) were evaluated. The HR decreased in amitraz and xylazine groups, but in this group this effect was more evident until 65 minutes. RM was inhibited by amitraz and xylazine until 240 and 180 minutes, respectively. Only xylazine diminished RR, SAP and HH. The LSPR was prolonged in xylazine group (T5-T240) and amitraz 0,4 group (T25-T120). The LHWR after xylazine treatment increased between 15 and 55 minutes, while in amitraz 0,4 group it was higher than basal values between 25 and 120 minutes. The xylazine raised RT. The values of AP decreased during all experimental period after xylazine injection. The animals that received epidural xylazine had ptialism. All the animals of DMSO and amitraz 0,1 group ruminated during the experiment. We concluded that amitraz (0,1 and 0,4 mg/kg) does not produce severe systemic effects after its epidural use, in cows. Xylazine (0,05 mg/kg) causes mild systemic effects following epidural administration. Amitraz (0,4 mg/kg) induces prolongation of the latency to heat-evoked reflexes, in cows.

Keywords: amitraz, analgesia, cattle, cows, epidural, xylazine

Introdução

A descoberta da anestesia geral, que tem como características ideais a imobilização, inconsciência, relaxamento muscular e analgesia foi um dos avanços da Medicina, sem a qual certas técnicas cirúrgicas nunca poderiam ser executadas. A Anestesiologia na Medicina Veterinária se desenvolveu durante essas últimas décadas com o intuito de alcançar dois objetivos essenciais: contribuição humanitária ao bem-estar animal e proteção do Médico Veterinário e equipe durante realização de atos cirúrgicos.

As primeiras tentativas relatadas sobre a indução de anestesia no Homem usaram opiáceos, álcool, asfixia, frio e até compressão das artérias carótidas na tentativa de aliviar a dor dos pacientes durante uma intervenção cirúrgica (THURMON et al., 1996a).

A hipótese do uso de fármacos anestésicos locais foi proposta após o isolamento da cocaína por Albert Niemann em 1860, na Alemanha. Em 1884, a cocaína foi utilizada em técnicas anestésicas no globo ocular, por Carl Köller. Na Medicina Veterinária, o uso desse fármaco foi popularizado pelo inglês Frederick Hobday e a primeira anestesia espinhal em cães foi praticada por Leonard Corning, em 1885. A síntese de outros anestésicos locais menos tóxicos, como a procaína (1904) e a lidocaína (1943) tornaram ainda mais difundidas essas técnicas na Medicina Veterinária (KEYS, 1942; SMITHCORS, 1957).

Atualmente, o uso de técnicas anestésicas e analgésicas locais e regionais para intervenções cirúrgicas tem sido muito comum em espécies de produção, como bovinos, suínos e pequenos ruminantes, por serem seguras, baratas e por dispensarem equipamentos especiais. Dessa forma, a anestesia regional aparece como uma alternativa à anestesia geral, pois produz menos depressão cardiorrespiratória e requer menor quantidade de material (SKARDA, 1996).

Nas anestésias regionais empregam-se os anestésicos locais, porém, a inativação dos canais de sódio reduz tanto a excitabilidade dos neurônios autonômicos como somáticos, resultando em efeitos colaterais dependentes da dose, como

hipotensão e ataxia (SKARDA, 1991).

Recentemente, outras classes de fármacos têm sido utilizadas nas técnicas de analgesia epidural, com destaque para os agonistas de receptores adrenérgicos do tipo α -2 (agonistas α -2). A substância mais utilizada dessa classe farmacológica é a xilazina [2[2,6-dimetil(fenilamina)]-4 -H- 5,6-diidro-1,3-tiazina hidrocloridrato], composto sintetizado na Alemanha em 1962. Desde então, esse fármaco foi aplicado em diversas espécies animais, produzindo efeitos sedativo, analgésico e relaxante muscular (HOPKINS, 1972; DAVIS, 1980; GARCIA-VILLAR, 1981; MUIR III, 1991; MACDONALD; VIRTAGEN, 1992; OLIVA, 1994; AMINKOV; PASCALEV, 1998; DART, 1999).

O amitraz [N(2,4-dimetilfenil) -N- {[2,4-dimetilfenil]imino}metil} -N-metilmetanimidamida], substância usada rotineiramente como acaricida veterinário, induz efeitos sistêmicos resultantes de atividade intrínseca nos receptores α -2 adrenérgicos (HSU; KAKUK, 1984; CULLEN; REYNOLDS, 1988; COSTA et al., 1989; CULLEN; REYNOLDS, 1990a; SCHAFFER et al., 1990; FLÓRIO et al., 1993). Recentemente, estudos conduzidos por Queiroz Neto et al. (1994, 1998), Valadão (1998) e Polimeno et al. (2000) demonstraram a ação antinociceptiva desse fármaco após a administração intravenosa ou epidural.

Como a literatura não apresenta dados relativos aos efeitos do amitraz utilizado pela via epidural em bovinos, objetivou-se verificar os efeitos clínicos e comportamentais e possível efeito antinociceptivo após a injeção epidural desse fármaco nessa espécie.

Revisão de literatura

“Experiência sensorial ou emocional desagradável, associada a lesões teciduais potenciais ou reais”; assim foi definida a dor, pela IASP (Associação Internacional para o Estudo da Dor), mencionado por Mersky e Bogduk (1994), citado por Muir III (1998). A dor fisiológica é considerada um sinal de alerta protetor do corpo contra danos teciduais, entretanto, quando a dor é produzida por lesão tecidual periférica, torna-se uma entidade patológica que deve ser evitada (CAILLIET, 1999).

A sensação dolorosa ou nocicepção nos animais, inicia-se com a ativação de terminais nervosos livres, os nociceptores, localizados em diversos tecidos do organismo. Os nociceptores e suas fibras podem ser agrupados em 2 categorias principais: as fibras A-delta mecanotérmicas mielinizadas e as fibras C polimodais amielinizadas, as quais são encontradas em maior número (80%) nos nervos sensoriais periféricos (SIDALL; COUSINS, 1998).

Esses nociceptores respondem a estímulos térmicos, mecânicos e químicos, que resultam na propagação do impulso pela fibra nervosa aferente até a medula espinhal e a partir desta, para o córtex cerebral, onde respostas fisiológicas, comportamentais e emocionais são originadas, após a transdução, transmissão, modulação e percepção do estímulo nocivo (MUIR III, 1998).

Uma vez que é dado um estímulo suficiente para deflagrar o potencial de ação de um nociceptor, ele é conduzido pelas fibras aferentes até o corno dorsal da medula espinhal. O corno dorsal é dividido em lâminas, sendo as lâminas I, II, V e X, as principais na propagação e modulação da dor (figura 1). Esse local apresenta uma complexa interação entre fibras aferentes, interneurônios e terminações nervosas inibitórias descendentes de estruturas supra-espinhais (WILLIS; CHUNG, 1987; SIDALL; COUSINS, 1998; CAILLIET, 1999).

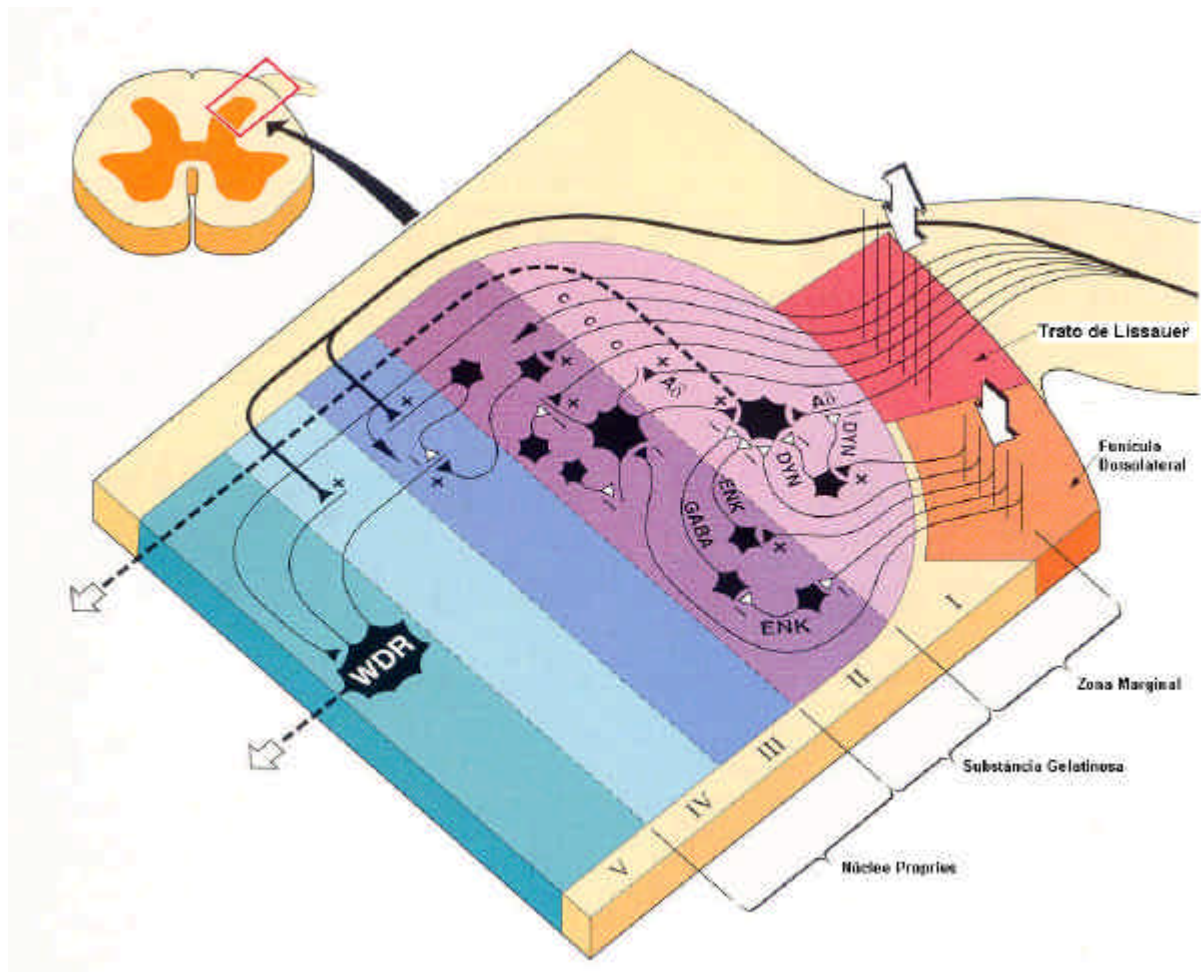


Figura 1. Esquema representando o corno dorsal da medula espinhal e lâminas I a V de Rexed. Notar a chegada das fibras aferentes pelo trato de Lissauer e suas relações com interneurônios dentro das diferentes lâminas. As fibras das vias descendentes inibitórias chegam pelo funículo dorsolateral. (Adaptado de SIDDALL e COUSINS, 1998)

As células nervosas situadas no corno dorsal da medula espinhal têm sua atividade modulada por substâncias como o glutamato, o aspartato, a substância P, a neurocinina A, a serotonina, a noradrenalina e a adenosina, entre outros. Esses neurotransmissores agem sobre diversos receptores, como os adrenérgicos, opióidérgicos, gabaérgicos, serotoninérgicos e adenosinérgicos. A interação entre o transmissor e o receptor pode levar à estimulação ou inibição dos impulsos aferentes,

sendo esse último, o mecanismo de ação de alguns fármacos analgésicos, como os opióides e os agonistas α -2 (REDDY et al., 1980; LUTTINGER et al., 1985; YAKSH, 1985; SWEENEY et al., 1987; WILLIS; CHUNG, 1987; SCHEININ; MACDONALD, 1989; SIDDALL; COUSINS, 1998).

A informação nociceptiva, conduzida pelos tratos espinotalâmicos ascendentes desde a medula espinhal até o tálamo e córtex cerebral, serão integradas e processadas para a percepção dolorosa (SIDDALL; COUSINS, 1998).

A analgesia resulta da modulação espinhal de sistemas adrenérgicos e não-adrenérgicos. Fitzgerald (1986) propôs a interligação entre as vias noradrenérgicas, serotoninérgicas e dopaminérgicas descendentes na modulação da nocicepção, as quais causam inibição da atividade dos neurônios localizados no corno dorsal da medula espinhal pelo aumento do limiar nociceptivo diminuindo, portanto, a sensibilidade dolorosa conduzida pelos nervos periféricos e transmitida ao encéfalo pelo trato espinotalâmico (Figura 1) (REDDY et al., 1980; LUTTINGER et al., 1985; YAKSH, 1985; FLACKE, 1990; SIDDALL; COUSINS, 1998).

Ao entender os mecanismos fisiológicos da dor, pode-se compreender que os fármacos utilizados para anestesia ou analgesia espinhal agem inibindo os impulsos aferentes no cérebro ou medula espinhal (opióides e agonistas α -2) ou interrompendo diretamente a condução do impulso (anestésicos locais).

Os agonistas α -2 (clonidina, detomidina, romifidina e xilazina) são substâncias derivadas da tiazina que possuem ação sedativa, miorelaxante e analgésica dose-dependente. Atualmente, alguns fármacos desse grupo são usados na Medicina como medicação pré-anestésica e no tratamento de hipertensão, ansiedade, enxaqueca, síndrome de abstinência de opióides, nevralgia, esclerose múltipla e como antiemético em quimioterapia (SCHEININ; MACDONALD, 1989; MAZE; TRANQUILLI, 1991). Na Medicina Veterinária são comumente empregados como sedativos, analgésicos e na medicação pré-anestésica, por causarem uma diminuição de até 50% na CAM de agentes anestésicos inalatórios e na dose total requerida de outros fármacos, como os barbitúricos e opióides (MAZE; TRANQUILLI, 1991; MUIR III et al., 1992; MASSONE, 1994; THURMON et al., 1996b).

Os efeitos induzidos pelos agentes agonistas α -2 são consequência da interação com receptores α - adrenérgicos pré e pós-sinápticos, centrais ou periféricos. De acordo com Scheinin e Macdonald (1989), os receptores α - adrenérgicos são classificados em duas categorias (α -1 e α -2), baseadas em suas funções fisiológicas, na potência dos agonistas e na afinidade pelos diferentes antagonistas. Os receptores α -1 localizam-se mais comumente na porção pós-sináptica, sendo responsáveis por vários efeitos simpáticos (e.g.: vasoconstrição), enquanto que os α -2 são encontrados tanto pré como pós-juncional. Os receptores α -2 pré-sinápticos são inibitórios e respondem à presença de substâncias agonistas α -2, com conseqüente inibição da liberação de neurotransmissores, modulando assim o tônus simpático. A localização pós-sináptica por sua vez está relacionada com outras funções no SNC, como por exemplo, a nocicepção.

Os receptores de superfície celular utilizam uma variedade de mecanismos para a transdução de mensagens, após a ligação do agonista ao seu sítio de afinidade, para a ocorrência da resposta celular, que no caso dos neurônios, seria a mudança de voltagem transmembrânica e aumento da excitabilidade, atingindo o potencial de ação e deflagrando o impulso elétrico. Nos receptores α -2 adrenérgicos, esse mecanismo de transdução está relacionado com a proteína acoplada ao nucleotídeo guanina, também conhecida como proteína G (SCHEININ; MACDONALD, 1989).

A ativação da proteína G causada pela ligação do agonista ao receptor adrenérgico inibe a atividade da enzima adenilato ciclase, diminuindo a concentração celular de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). A redução intracelular de cAMP altera eletrofisiologicamente a célula nervosa pela saída de íon potássio e conseqüentemente, pela hiperpolarização da membrana, elevando o limiar do potencial de ação do neurônio. A proteína G também impede a entrada de cálcio extracelular, pelo bloqueio dos canais desse íon nos terminais nervosos, não permitindo a liberação do neurotransmissor que seria responsável pela modulação nervosa (Figura 2) (MAZE; TRANQUILLI, 1991).

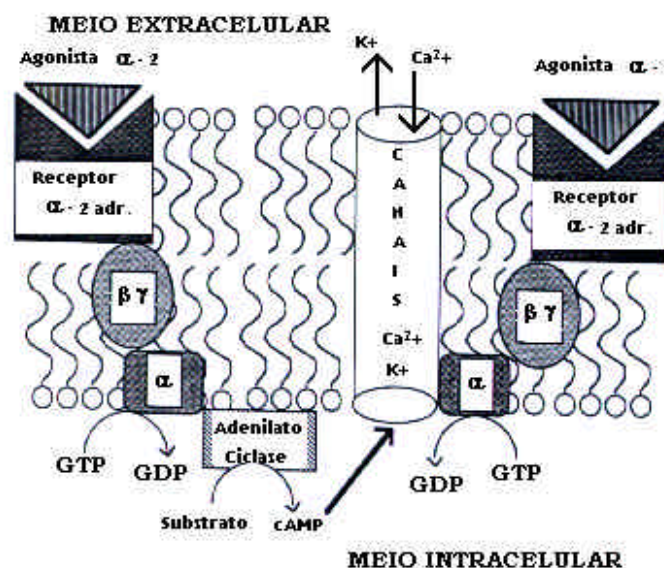


Figura 2. Esquema demonstrando o possível mecanismo de ação dos α -2 agonistas. Estão representadas as ações da proteína G (sub-unidades α , β e γ) na enzima efetora (à esquerda) e diretamente no canal iônico (à direita) (Vide texto para compreensão). (Adaptado de MAZE e TRANQUILLI, 1991)

No sistema cardiovascular, os efeitos promovidos pelos agonistas α -2 são caracterizados por hipertensão inicial seguida de hipotensão, na maioria das espécies domésticas. Essa elevação transitória da pressão arterial é resultante da ação dos fármacos nos receptores α -2 adrenérgicos pós-sinápticos localizados na musculatura lisa vascular, causando vasoconstrição (DOHERTY, 1988; BOOTH, 1992). Em resposta à hipertensão instalada, ocorre bradicardia reflexa mediada pelo nervo vago, levando ao decréscimo do débito cardíaco. Subseqüentemente há hipotensão, sustentada pelo estímulo em receptores adrenérgicos pré ou pós-sinápticos centrais e periféricos (MUIR III; PIPER, 1977; CLOUGH; HATTON, 1981; CLARKE; TAYLOR, 1986; SABBE et al., 1994). Bloqueios sinoatrial e atrioventriculares de 1º e 2º graus conseqüentes ao aumento do tônus vagal foram reportados (DAVIS, 1980; MAZE; TRANQUILLI, 1991; MASSONE, 1994; DART, 1999; QUEIROZ NETO et al., 2000).

Os agonistas α -2 possuem uma variedade de efeitos sobre o sistema respiratório. Em alguns animais, pouca ou nenhuma depressão ocorre, porém, há relatos de diminuição acentuada da amplitude e frequência respiratórias, principalmente quando existem associações com outros fármacos depressores do SNC (tranqüilizantes, opióides, anestésicos gerais ou inalatórios). Segundo Thurmon et al. (1996b), há uma diminuição na frequência respiratória com as doses clinicamente recomendadas, embora os valores de pH, PaO₂, e PaCO₂ permaneçam aparentemente inalterados. Essa redução de frequência respiratória é acompanhada por um aumento do volume corrente, provavelmente para a manutenção da ventilação alveolar (MUIR III et al., 1992; MASSONE, 1994; AHRENS, 1996). A ocorrência de hipóxia foi relatada após administração de fármaco agonista α -2 por Eisenach (1988), no entanto, o trabalho comprovou que esse efeito foi mediado por mecanismos periféricos.

Ruckebusch e Allal (1987) demonstraram a atividade inibitória dos agonistas α -2 sobre a motilidade retículo-ruminal em bovinos e ovinos e sua reversão com o uso de antagonistas desses fármacos. O estudo indicou que a diminuição dos movimentos retículo-ruminais foi mais evidente em bovinos, ocorrendo até 1 hora de hipomotilidade. Segundo os autores, essa inibição provavelmente foi devido a um bloqueio do mecanismo adrenérgico central envolvido na organização cíclica da motilidade dos pré-estômagos. Maze e Tranquilli (1991) descreveram que o resultado da ação dos agonistas α -2 é a redução da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular no sistema nervoso mioentérico. Outros efeitos no trato digestório são o aumento da salivação e diminuições das secreções de ácidos gástricos e líquidos no intestino grosso.

Com relação à temperatura, a ação exercida pelos agonistas α -2 é contraditória, existindo relatos de aumento de até 1,8 °C (YOUNG, 1979; SKARDA et al., 1990; ST. JEAN et al., 1990), diminuição (VESAL et al., 1998) ou nenhuma alteração dessa variável (SKARDA; MUIR III, 1996). VESAL et al. (1998) sugerem que essas substâncias modificam a atividade do centro termorregulador, interferindo na regulação da temperatura corpórea.

O uso epidural dos compostos agonistas α -2 foi bem descrito na literatura em

diversas espécies, sendo os efeitos caracterizados por sedação, antinocicepção, baixa incidência de ataxia e aumentos da duração de efeito e potência, quando comparados ao uso de anestésicos locais (SKARDA, 1979; EISENACH et al., 1987; LE BLANC et al., 1988; CARON; LE BLANC, 1989; KO et al., 1989; LE BLANC; EBERHART, 1990; ST. JEAN et al., 1990; ZAUGG; NUSSBAUM, 1990; RIEBOLD et al., 1992; SKARDA, 1996; SKARDA; MUIR III, 1996; VESAL et al., 1998).

A xilazina é o agente agonista α -2 mais empregado nas técnicas epidurais de analgesia. Em bovinos (0,05 a 0,07 mg/kg) produz sedação e analgesia perineal satisfatória, com duração mínima de duas horas após injeção, tendo efeitos colaterais como depressão cardiorrespiratória, hipomotilidade ruminal, ataxia moderada, vocalização e salivação (CARON; LE BLANC, 1989; SKARDA et al., 1990; ST. JEAN et al., 1990; ZAUGG; NUSSBAUM, 1990; NOWROUZIAN et al., 1992; SKARDA, 1996; AMARPAL et al., 1997; VESAL et al., 1998; KINJAVDEKAR et al., 1999; LEWIS et al., 1999).

Estudos foram realizados para avaliação da sedação, antinocicepção e efeitos sistêmicos induzidos pela clonidina aplicada pela via epidural em ovelhas, e os resultados permitiram caracterizar as ações sedativa e antinociceptiva dose-dependentes, além de absorção sistêmica rápida e ausência de efeitos colaterais sistêmicos severos (EISENACH et al., 1987, EISENACH; GRICE, 1988; CASTRO; EISENACH, 1989). Em estudo semelhante, com a utilização da clonidina em bovinos, De Rossi et al. (2000) relataram que há produção de analgesia/anestesia bilateral dose-dependente, de duração e grau variáveis, abrangendo a região perineal.

Analgesia perineal prolongada, sedação e ataxia moderadas e depressão transitória dos sistemas cardíaco e respiratório foram observadas após administração epidural de medetomidina e detomidina em bovinos, em doses que variaram de 15 a 50 μ g/kg (LIN et al., 1998; TIWARI et al., 1998; PRADO et al., 1999). Lima et al. (2000) descreveram que a detomidina, em dose de 80 μ g/kg por via epidural em bovinos, conferiu analgesia perineal e diminuiu as frequências cardíaca e respiratória, produzindo ainda, sedação, salivação e ataxia severa.

O amitraz é um derivado formamidínico largamente utilizado na rotina da clínica e

medicina preventiva veterinárias, contra ectoparasitas em pequenos e grandes animais. Em animais de pequeno porte é usado no tratamento tópico de sarnas sarcópticas e demodécicas (LARSSON; GONÇALVES, 1986; SHARMA; DABAS, 1993). Nos animais de grande porte, principalmente em ruminantes, sua principal utilidade é no controle e erradicação de ectoparasitas (DETRY, 1985; RAFFO, 1987; CUPTA et al., 1988; SHARMA; DABAS, 1993; GEORGE et al., 1998).

Estudos farmacodinâmicos e de toxicidade conduzidos em ratos, cães, gatos e pôneis, em que a ação do amitraz foi analisada na presença de antagonistas competitivos de receptores α e β adrenérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, gabaérgicos ou opióideérgicos puderam demonstrar que essa substância apresenta atividade intrínseca em receptores α -2 adrenérgicos centrais e periféricos (HSU; KAKUK, 1984; HSU; MCNEEL, 1985; HSU; HOPPER, 1986; HSU et al., 1986; ROBERTS; ARGENZIO, 1986; CULLEN; REYNOLDSON, 1988; FLÓRIO et al., 1989; CULLEN; REYNOLDSON, 1990a, 1990b; FLÓRIO et al., 1993)

De acordo com Costa et al. (1989), a interação do amitraz com receptores adrenérgicos α -2 acontece de forma competitiva e reversível, não apresentando efeitos cumulativos, mesmo quando há a reaplicação de pequenas doses, sendo a duração dos efeitos dependente da taxa de eliminação do composto e seus respectivos produtos de biotransformação.

Efeitos colaterais decorridos da intoxicação pela substância foram constatados em cães (CULLEN; REYNOLDSON, 1987; HUGNET et al., 1996), gatos (GUNARATNAM et al., 1983) e cavalos (ROBERTS; SEAWRIGHT, 1979; AUER et al., 1984). Esses efeitos também foram relatados em eqüinos recentemente por Queiroz Neto et al. (2000), os quais aplicaram 0,1 mg/kg do fármaco por via intravenosa e observaram bradicardia, bradipnéia e diminuição dos movimentos intestinais. Relatos anteriores apontaram a ocorrência de cólicas graves por compactação, secundária à diminuição do trânsito intestinal e desidratação do conteúdo alimentar, após o uso tópico desse acaricida em eqüinos (ROBERTS; SEAWRIGHT, 1979, 1983; AUER et al., 1984; SMITH, 1994). A administração de amitraz pela via intravenosa, na dose de 1,0 mg/kg em cavalos e pôneis, causou estase intestinal com compactação e timpanismo

do cólon maior. O amitraz, assim como a atropina e morfina, produziu redução do trânsito intestinal com aumento da absorção de líquidos em pôneis, devido a sua ação nos receptores adrenérgicos α -2 intestinais (ROBERTS; SEAWRIGHT, 1983; ROBERTS; ARGENZIO, 1986).

Harkins et al. (1997) descreveram que a dose de 0,1 mg/kg, por via intravenosa em eqüinos, reduziu a atividade locomotora por até 120 minutos e a ioimbina reverteu o efeito sedativo, comprovando a ação α -2 do fármaco. Essa mesma dose de amitraz administrada em cavalos produziu resposta sedativa mais acentuada e duradoura em comparação àquela induzida por xilazina em baias comportamentais, apresentando ainda, efeitos antinociceptivos e reversão do efeito com a aplicação de ioimbina (QUEIROZ NETO, 1997; QUEIROZ NETO et al., 1998).

Foi demonstrado que o amitraz, após administração por via intravenosa em bovinos, na dose de 0,4 mg/kg, promoveu leves bradicardia e diminuição nos movimentos ruminais, além de antinocicepção semelhante à xilazina na dose de 0,1 mg/kg (POLIMENO et al., 2000). Reis et al. (2001) empregaram essa dose de amitraz como medicação pré-anestésica para a indução anestésica de bovinos com a cetamina, mostrando efeitos semelhantes quando comparados com o pré-tratamento com xilazina.

Valadão (1998) utilizou a dose de 0,1 mg/kg de amitraz por via epidural em eqüinos, para demonstrar que essa substância causa sedação e relaxamento muscular mais intenso e prolongado do que os efeitos observados para a xilazina, injetada pela mesma via. Os parâmetros cardiocirculatórios mostraram-se moderadamente reduzidos, em comparação com o uso da xilazina.

Material e métodos

Animais

Foram utilizadas vinte e nove fêmeas bovinas, da raça holandesa, adultas e saudáveis, pesando entre 452 e 655 kg ($553,50 \pm 143,54$ kg). Durante a fase experimental, os animais foram mantidos em pasto e alimentados com silagem de milho, água à vontade e suplementados com sal mineral, nas dependências do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, câmpus de Jaboticabal.

Procedimento e delineamento experimentais

Grupos experimentais

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos experimentais denominados: grupo amitraz 0,1 (n =8), grupo amitraz 0,4 (n=8), grupo xilazina (n=8) e grupo DMSO (n=5).

As doses de amitraz¹ administradas foram de 0,1 e 0,4 mg/kg, diluídas em dimetilsulfóxido² (DMSO) numa concentração de 10% da solução total.

O grupo tratado com xilazina³ recebeu a dose de 0,05 mg/kg.

O grupo DMSO recebeu apenas a solução de DMSO na diluição a 10% em solução fisiológica⁴.

Os volume final de todos os grupos foi ajustado com solução fisiológica para 5,0 mL (CARON; LEBLANC, 1989; SKARDA et al., 1990; ST. JEAN et al., 1990; RIEBOLD et al., 1992; AMARPAL et al., 1997; KINJAVDEKAR et al., 1999; LEWIS et al., 1999).

¹ - Amitraz técnico – Laboratório Sintesul S.A., Pelotas, RS

² - DMSO, P.A. – Quimibrás Indústrias Químicas S.A., Rio de Janeiro, RJ

³ - Virbaxyl 2% - Laboratório Virbac S.A., São Paulo, SP

⁴ - Solução de cloreto de sódio a 0,9% - Laboratório Sanobiol Ltda., São Paulo, SP

Administração dos fármacos

Nos 4 grupos, a injeção das soluções foi realizada no espaço epidural, em região correspondente ao espaço entre a quinta vértebra sacral (S5) e a primeira vértebra coccígea (Co1), a qual foi identificada pela movimentação da cauda no sentido dorso-ventral, associada à palpação da depressão entre as vértebras citadas.

Após a localização do espaço entre S5-Co1, efetuou-se a tricotomia da região e subsequente anti-sepsia da pele com álcool iodado para a realização de um botão anestésico subcutâneo com 2,0 mL de cloridrato de lidocaína 2% com vasoconstritor⁵.

Decorridos 20 minutos da anestesia local, uma agulha espinhal de Tuohy⁶ foi introduzida no espaço S5-Co1 até atingir o canal epidural. O correto posicionamento da agulha foi confirmado pela ausência de resistência à injeção de 1,0 mL de ar, associado ao teste da gota pendente. Os fármacos foram aplicados na razão de 1,0 mL a cada 3,0 segundos (BROOK, 1935; SKARDA, 1996).

Avaliação clínica

Antes dos tratamentos, os animais foram avaliados clinicamente por duas vezes, com um intervalo de dez minutos, em tronco de contenção em sala climatizada, com temperatura média de 25 °C, para que fossem registradas as variáveis fisiológicas basais (T0) de cada animal, conforme descrito a seguir:

- a) frequência respiratória (FR), por observação da movimentação do gradil costal durante 1 minuto;
- b) frequência cardíaca (FC), medida por oximetria de pulso⁷, com o sensor infravermelho afixado no teto ou na vulva do animal;
- c) temperatura retal (TR), mensurada por termômetro clínico de mercúrio, introduzido na ampola retal, durante 3 minutos;
- d) movimentos ruminais (MR), por meio de auscultação com estetoscópio, posicionado

⁵ - Anestésico Bravet - Laboratório Bravet Ltda., Rio de Janeiro, RJ

⁶ - Agulha técnica reusável de Tuohy 80x10F - Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda., Juiz de Fora, MG

⁷ - Ox-P-10 EMAI - TRANSMAI Equipamentos Médico Hospitalares Ltda., São Paulo, SP

na fossa paralombar esquerda, durante 5 minutos;

- e) pressão arterial sistólica (PAS), por meio de método não-invasivo, empregando-se aparelho de ultra-sonografia por sistema Doppler⁸, com manguito posicionado na base da cauda do animal e o transdutor ultra-sônico fixado na porção ventral da cauda, sobre a artéria coccígea média, distalmente ao manguito (KVART, 1979).

As variáveis fisiológicas acima citadas foram aferidas novamente aos 5, 10 e 15 minutos (T5, T10, T15) após as injeções epidurais, passando a intervalos de 10 minutos até os 75 minutos (T25,..., T75). Depois desse tempo, a cada 15 minutos até 120 minutos (T120) e posteriormente, a intervalos de 30 minutos até 360 minutos (T150,..., T360). As variáveis fisiológicas MR e TR foram avaliadas a cada 15 minutos, até o final do período de observação.

Avaliação comportamental

Paralelamente, realizou-se a avaliação comportamental dos animais nos mesmos intervalos definidos para os exames clínicos, para a observação de possível sedação. Mensurou-se a altura da cabeça em relação ao solo (AC), medindo-se a distância entre a região mentoniana da mandíbula e o chão, com o uso de uma régua afixada no tronco de contenção, e subsequente conversão da medida para porcentagem, relacionando o valor encontrado com o valor basal.

O tônus do esfíncter anal (TEA) foi medido pela introdução no ânus de um bulbo de borracha, previamente lubrificado com mucilagem, acoplado a um manômetro especial, o qual é constituído por duas agulhas, uma ativa e outra passiva⁹, sendo a última responsável pelo registro da força exercida pelo esfíncter (VALADÃO, 1998).

⁸ - Ultrasonic Doppler Flow Detector model 812 - Parks Medical Electronics Inc., USA

⁹ - Bulb Dynamometer - The Christy Company, USA

Avaliação da nocicepção

A resposta a um estímulo nociceptivo induzido pela exposição rápida a um foco de luz de alta intensidade estimou o grau de analgesia promovido pelos tratamentos. O aparelho empregado para essa avaliação é formado por um processador que registra o tempo de exposição a um foco de luz que gera uma temperatura de 140°C, emitido por uma fonte de luz artificial¹⁰ (Figura 3). O aparelho, direcionado para as regiões da coxa e coroa do casco, permite a apreciação da latência da resposta ao estímulo térmico por movimentos de esquiva (LECC – latência do estímulo cutâneo da coxa) (Figura 4) ou retirada do membro (LRRM- latência do reflexo de retirada do membro) (Figura 5) (PIPPI; LUMB, 1979; PIPPI et al., 1979; KAMERLING, 1985).

¹⁰ Dolorimeter model 331 - IITC Inc. Life Science Instruments, USA

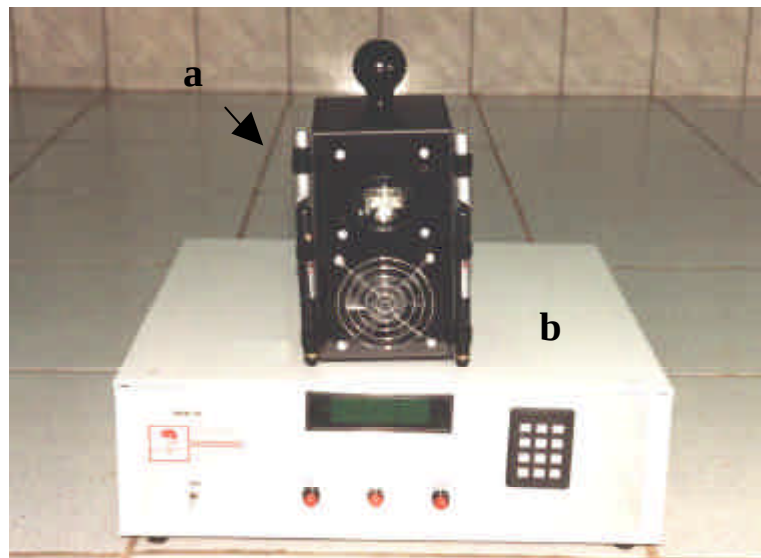


Figura 3. Aparelho utilizado para a avaliação da resposta ao estímulo térmico, formado pela fonte de luz (a) e pelo processador que registra o tempo de exposição do foco luminoso (b).

A latência foi definida como o tempo que transcorre entre a focalização do fecho de luz e a reação do animal. As regiões supracitadas foram previamente demarcadas (20x10cm), tricotomizadas e pintadas com tinta preta lavável¹¹, para padronizar a reflexão da luz e a absorção de calor. A interrupção do estímulo doloroso ocorreu, invariavelmente, sempre que o tempo de exposição alcançasse 20 segundos, para evitar danos aos tecidos. A LRRM e a LECC sempre foram avaliadas pelo mesmo observador.

Todos os animais receberam tapa-olhos, a fim de que a presença do observador não influenciasse os resultados e que as respostas não fossem condicionadas à percepção da luminosidade previamente ao estímulo térmico causar desconforto.

A LRRM e a LECC foram mensuradas aos 20 e 10 minutos anteriores aos tratamentos, e a média desses valores foi considerada o valor basal (T0). As medidas das latências para as respostas ao foco de luz foram praticadas nos mesmos períodos programados para as avaliações clínicas.

¹¹ Tinta Preta para Carimbos- Pellikan, São Paulo, SP



Figura 4. Momento de avaliação da resposta ao estímulo térmico, por meio do dolorímetro, em região da coxa previamente tricotomizada e pintada de preto.



Figura 5. Momento de avaliação da resposta ao estímulo térmico, por meio do dolorímetro, na região da coroa do casco previamente tricotomizada e pintada de preto.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o uso do *software Jandel SigmaStat for Windows*, Jandel Corporation, 1993.

Os dados referentes às variáveis fisiológicas, comportamentais e nociceptivas aferidas foram tabelados e submetidos a análises de variância para repetições múltiplas ONE-WAY ANOVA, seguidas de teste de *Student-Newman-Keuls*, para a avaliação das diferenças entre as médias ao longo do tempo, dentro de cada grupo. Para a comparação das médias, nos mesmos momentos, entre os grupos, foram utilizadas análises de variância sem repetições ONE-WAY ANOVA, seguidas de teste de *Student-Newman-Keuls*.

Resultados

Efeitos sobre a frequência cardíaca

A administração epidural de amitraz (0,1 e 0,4 mg/kg) ou xilazina (0,05 mg/kg) provocou redução da FC até os 240 minutos de observação. Após comparação dos grupos amitraz com a xilazina, foi notado que essa resultou numa inibição mais acentuada dessa variável fisiológica até os 65 minutos. Ainda no grupo xilazina, aos cinco minutos, houve uma queda de 14,55% em relação ao valor basal e ao final do período de observação, a frequência cardíaca ainda se encontrava diminuída de 12,84% (tabela e gráfico 1).

Tabela 1. Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca (bat./min) após injeção epidural de DMSO, amitraz ou xilazina em vacas.

	Tempo (minutos)																
	0	5	10	15	25	35	45	55	65	75	90	105	120	150	180	210	240
DMSO	69	70	69	71	70	70	71	71	70	71	71	71	70	68	68	68	70
5,0 mL	[5]	[5]	[7]	[6]	[4]	[5]	[5]	[6]	[6]	[7]	[5]	[8]	[6]	[7]	[6]	[6]	[6]
n=5																	
Amitraz	63	68*	62*	61*	63*	59*	61*	60*	59*	59*	60*	60*	59*	59*	62*	59*	58*
0,1 mg/kg	[8]	[11]	[8]	[9]	[6]	[9]	[8]	[8]	[9]	[8]	[10]	[9]	[8]	[10]	[6]	[9]	[10]
n=8		(+)	(+)	(# +)	(# +)	(# +)	(# +)	(# +)	(# +)	(#)	(#)	(#)	(#)			(#)	(#)
Amitraz	64	67	65	64*	60*	61*	59*	60*	58*	59*	57*	58*	59*	59*	56*	58*	60*
0,4 mg/kg	[4]	[4]	[4]	[4]	[4]	[4]	[3]	[3]	[4]	[3]	[3]	[3]	[2]	[3]	[2]	[1]	[3]
n=8		(+)	(+)	(+)	(# +)	(# +)	(# +)	(# +)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)		(#)	(#)	(#)
Xilazina	65	56*	54*	53*	52*	53*	53*	52*	54*	54*	54*	54*	54*	54*	57*	57*	57*
0,05 mg/kg	[7]	[7]	[5]	[5]	[5]	[5]	[5]	[5]	[4]	[4]	[5]	[7]	[7]	[7]	[8]	[7]	[7]
n=8		(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)

* - significativamente diferente de T0 em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

- significativamente diferente de DMSO em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

+ - significativamente diferente de xilazina em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

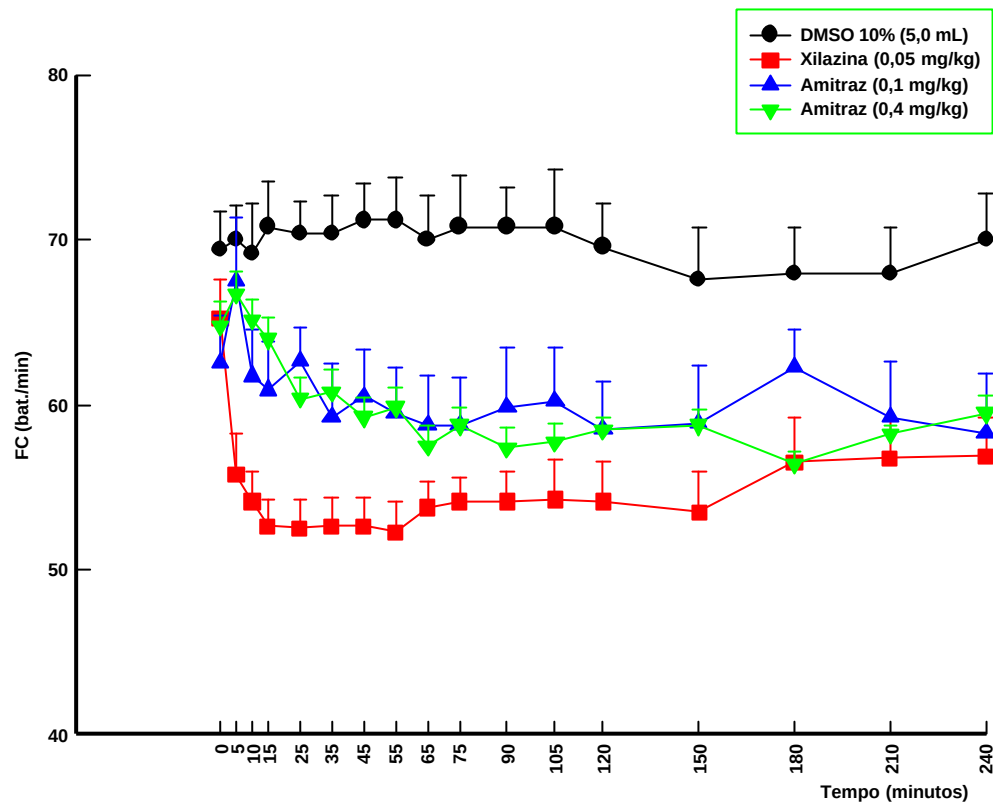


Gráfico 1: Variação média da frequência cardíaca após injeção epidural de DMSO, xilazina ou amitraz em vacas. Estão representadas as médias aritméticas e os erros padrão das médias.

Efeitos sobre a pressão arterial sistólica

A injeção epidural de 0,1 mg/kg de amitraz não causou alterações nessa variável fisiológica, enquanto que 0,4 mg/kg levou a um aumento durante os primeiros 15 minutos. No grupo xilazina houve uma diminuição dos valores até os 210 minutos de observação. A maior redução sofrida pela PAS após a administração de xilazina ocorreu aos 55 minutos (35,13%), em relação ao T0 (tabela 2 e gráfico 2).

Tabela 2. Valores médios e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mm Hg) após injeção epidural de DMSO, amitraz ou xilazina em vacas.

	Tempo (minutos)																
	0	5	10	15	25	35	45	55	65	75	90	105	120	150	180	210	240
DMSO	145	147	150	149	150	148	148	147	148	147	154	145	142	140	142	138	142
5,0 mL	[32]	[39]	[34]	[39]	[41]	[39]	[39]	[40]	[43]	[46]	[43]	[31]	[38]	[37]	[36]	[37]	[33]
n=5																	
Amitraz	143	154	155	148	142	146	139	144	140	137	139	138	135	134	133	136	135
0,1 mg/kg	[24]	[27]	[28]	[23]	[24]	[28]	[24]	[27]	[20]	[26]	[25]	[20]	[19]	[24]	[23]	[22]	[23]
n=8		(+)	(+)	(+)				(+)	(+)		(+)	(+)	(+)				
Amitraz	146	165*	163*	162*	148	141	138	135	136	136	133	132	134	131	132	133	138
0,4 mg/kg	[27]	[24]	[26]	[31]	[34]	[28]	[30]	[29]	[23]	[24]	[24]	[23]	[21]	[18]	[19]	[19]	[18]
n=8		(+)	(+)	(+)				(+)	(+)		(+)		(+)				
Xilazina	153	114*	107*	105*	106*	109*	109*	99*	100*	102*	104*	108*	103*	112*	115*	123*	135*
0,05 mg/kg	[23]	[24]	[24]	[25]	[19]	[18]	[19]	[24]	[22]	[21]	[21]	[21]	[19]	[10]	[11]	[21]	[19]
n=8		(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)				

* - significativamente diferente de T0 em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

- significativamente diferente de DMSO em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

+ - significativamente diferente de xilazina em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

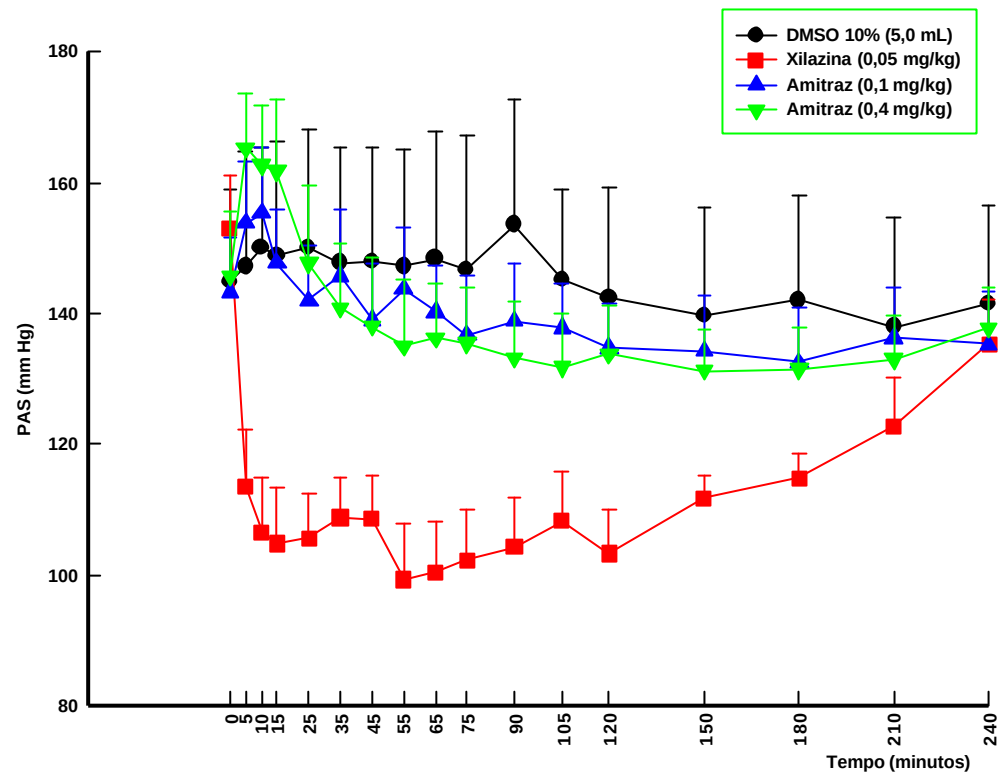


Gráfico 2: Variação média da pressão arterial sistólica após injeção epidural de DMSO, xilazina ou amitraz em vacas. Estão representadas as médias aritméticas e os erros padrão das médias.

Efeitos sobre a frequência respiratória

A FR diminuiu significativamente a partir dos 5 até os 240 minutos, com as menores médias aos 45 minutos de observação, no tratamento com a xilazina. O amitraz não promoveu modificações nessa variável fisiológica (tabela 3 e gráfico 3).

Efeitos sobre a motilidade ruminal

A MR demonstrou uma redução dos valores no tratamento amitraz até o final do período de observação, já no grupo xilazina, essa redução persistiu somente até os 180 minutos. No entanto, nesse grupo, no intervalo de tempo entre 10 e 45 minutos, a inibição sobre a motilidade ruminal foi maior quando comparado ao amitraz, e dois animais (25%) apresentaram quadro moderado de timpanismo cerca de 40 minutos após tratamento. Os animais dos grupos amitraz 0,1 e DMSO apresentaram atividade de ruminação durante a fase experimental (tabela 4 e gráfico 4).

Tabela 3. Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (mov./min) após injeção epidural de DMSO, amitraz ou xilazina em vacas.

	Tempo (minutos)																
	0	5	10	15	25	35	45	55	65	75	90	105	120	150	180	210	240
DMSO	43	44	43	45	45	45	44	46	43	45	44	44	45	48	47	45	43
5,0 mL	[6]	[7]	[7]	[6]	[6]	[5]	[7]	[6]	[6]	[7]	[6]	[4]	[5]	[6]	[6]	[3]	[7]
n=5																	
Amitraz	45	50	50	51	50	48	49	47	47	47	48	48	46	50	50	46	48
0,1 mg/kg	[9]	[7]	[10]	[9]	[10]	[12]	[10]	[11]	[13]	[12]	[10]	[12]	[11]	[14]	[14]	[11]	[13]
n=8		(# +)	(# +)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(# +)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Amitraz	49	52	54	53	52	48	49	48	48	48	49	47	48	47	49	46	44
0,4 mg/kg	[15]	[14]	[14]	[13]	[14]	[15]	[14]	[14]	[11]	[10]	[12]	[11]	[11]	[11]	[12]	[7]	[5]
n=8		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(# +)	(+)	(+)	(+)	(+)	(# +)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Xilazina	31	25*	23*	21*	18*	19*	17*	18*	19*	20*	20*	23*	23*	21*	23*	23*	27*
0,05 mg/kg	[7]	[8]	[7]	[5]	[6]	[5]	[4]	[4]	[4]	[4]	[6]	[9]	[8]	[4]	[4]	[4]	[5]
n=8		(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)

* - significativamente diferente de T0 em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

- significativamente diferente de DMSO em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

+ - significativamente diferente de xilazina em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

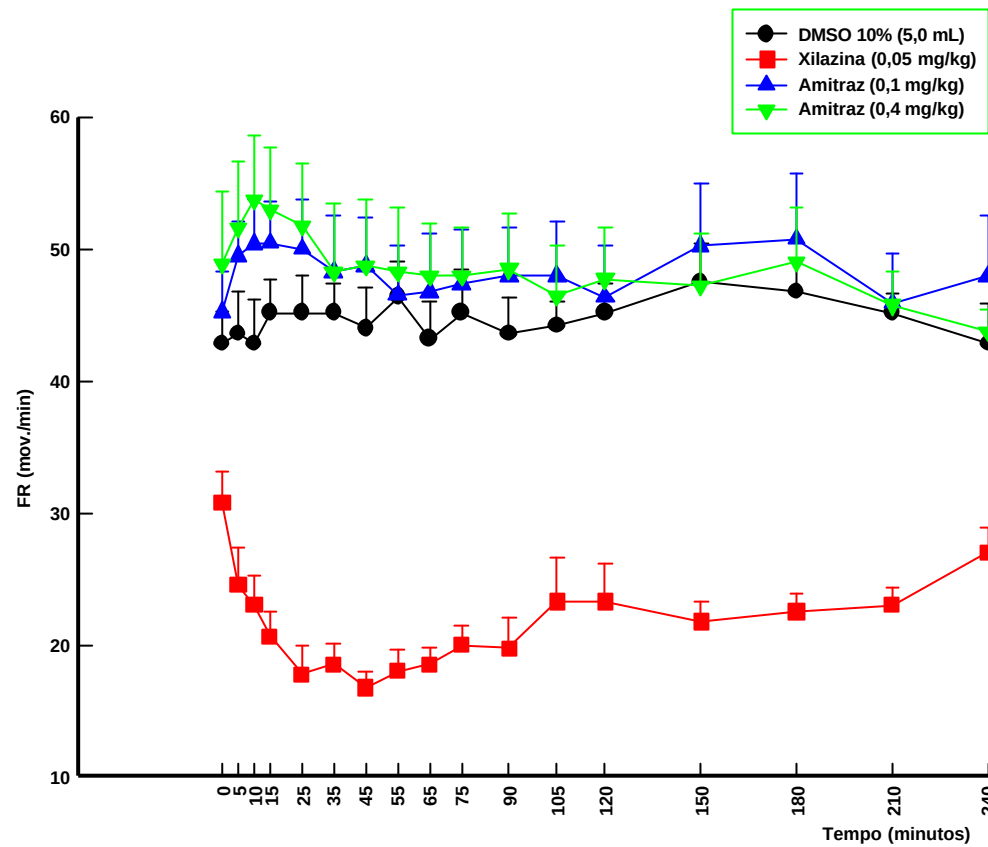


Gráfico 3: Variação média da frequência respiratória após injeção epidural de DMSO, xilazina ou amitraz em vacas. Estão representadas as médias aritméticas e os erros padrão das médias.

Tabela 4. Valores médios e desvios padrão dos movimentos ruminais (mov./5min) após injeção epidural de DMSO, amitraz ou xilazina em vacas.

	Tempo (minutos)																
	0	5	10	15	25	35	45	55	65	75	90	105	120	150	180	210	240
DMSO	4	⁻¹	4	⁻¹	4	⁻¹	4	⁻¹	4	⁻¹	4	4	3	4	4	4	4
5,0 mL	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]
n=5																	
Amitraz	4	⁻¹	1*	⁻¹	2*	⁻¹	2*	⁻¹	2*	⁻¹	2*	2*	2*	2*	2*	3*	3*
0,1 mg/kg	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	[1]	[0]	[1]	[1]	[1]	[1]
n=8			(#)		(# +)		(# +)		(#)		(#)	(#)		(# +)	(# +)	(+)	(+)
Amitraz	4	⁻¹	3*	⁻¹	1*	⁻¹	1*	⁻¹	1*	⁻¹	2*	2*	2*	3*	3*	3*	3
0,4 mg/kg	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]
n=8			(# +)		(# +)		(#)		(#)		(#)	(#)		(+)	(+)	(+)	(+)
Xilazina	4	⁻¹	1*	⁻¹	0*	⁻¹	1*	⁻¹	1*	⁻¹	1*	2*	3*	3*	4*	4	4
0,05 mg/kg	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	⁻¹	[1]	[1]	[2]	[1]	[1]	[1]	[0]
n=8			(#)		(#)		(#)		(#)		(#)	(#)	(#)				

⁻¹ – não coletado

* - significativamente diferente de T0 em teste Student-Newman-Keuls (p<0,05)

- significativamente diferente de DMSO em teste Student-Newman-Keuls (p<0,05)

+ - significativamente diferente de xilazina em teste Student-Newman-Keuls (p<0,05)

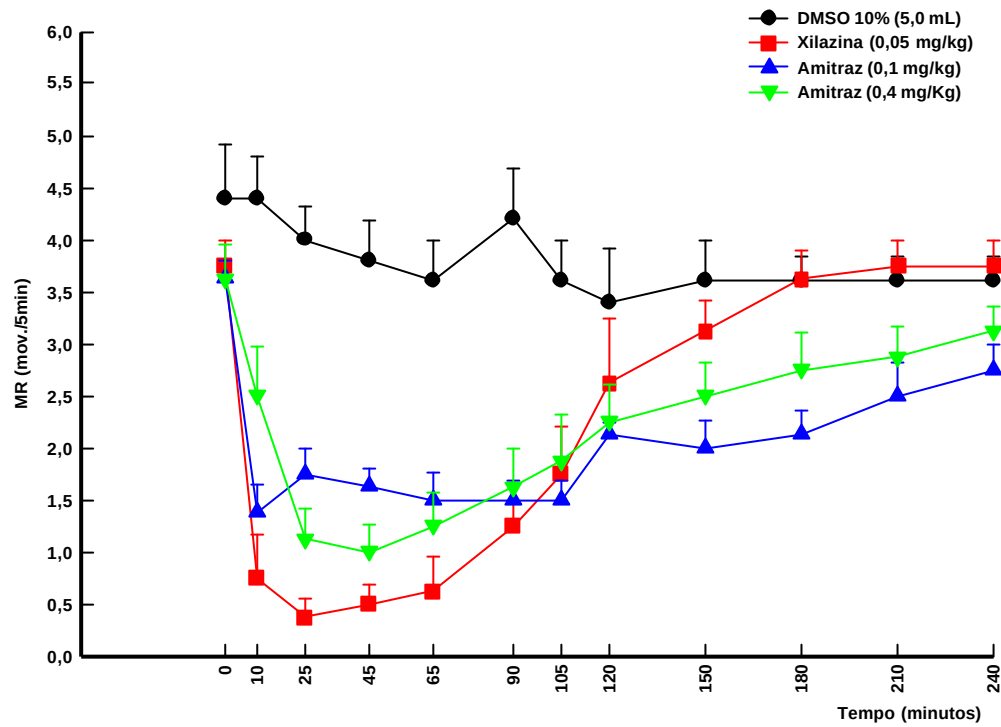


Gráfico 4: Variação média dos movimentos ruminais após injeção epidural de DMSO, xilazina ou amitraz em vacas. Estão representadas as médias aritméticas e os erros padrão das médias.

Efeitos sobre a temperatura retal

A TR aumentou até 1,0 °C em todos os animais do grupo xilazina, a partir dos 45 até 210 minutos. Os outros grupos mostraram uma queda de no máximo 0,3 °C dos valores, após cerca de 45 minutos até o final do experimento (tabela 5 e gráfico 5).

Efeitos sobre o tônus do esfíncter anal

Foi observado que após 5 minutos da injeção epidural de xilazina ocorreu o relaxamento do esfíncter anal, que persistiu até 240 minutos. Os valores do grupo amitraz 0,4, quando comparados aos do grupo DMSO demonstraram diferenças entre os momentos 35 e 120 (tabela 6 e gráfico 6).

Tabela 5. Valores médios e desvios padrão da temperatura retal (°C) após injeção epidural de DMSO, amitraz ou xilazina em vacas.

	Tempo (minutos)																
	0	5	10	15	25	35	45	55	65	75	90	105	120	150	180	210	240
DMSO	39,30	⁻¹	39,28	⁻¹	39,26	⁻¹	39,18	⁻¹	39,08*	⁻¹	39,04*	39,02*	39,04*	39,02*	39,02*	39,02*	39,04*
5,0 mL	[0,22]	⁻¹	[0,23]	⁻¹	[0,23]	⁻¹	[0,31]	⁻¹	[0,28]	⁻¹	[0,23]	[0,23]	[0,23]	[0,22]	[0,22]	[0,22]	[0,23]
n=5																	
Amitraz	39,26	⁻¹	39,16	⁻¹	39,20	⁻¹	39,18	⁻¹	39,13	⁻¹	39,05*	39,03*	39,01*	39,03*	38,94*	38,91*	38,93*
0,1 mg/kg	[0,34]	⁻¹	[0,30]	⁻¹	[0,37]	⁻¹	[0,41]	⁻¹	[0,44]	⁻¹	[0,42]	[0,39]	[0,39]	[0,38]	[0,32]	[0,33]	[0,36]
n=8													(+)		(+)	(+)	
Amitraz	39,04	⁻¹	39,05*	⁻¹	39,00	⁻¹	38,94*	⁻¹	38,90*	⁻¹	38,90*	38,91*	38,90*	38,86*	38,86*	38,88*	38,88*
0,4 mg/kg	[0,27]	⁻¹	[0,27]	⁻¹	[0,23]	⁻¹	[0,24]	⁻¹	[0,21]	⁻¹	[0,16]	[0,16]	[0,17]	[0,16]	[0,16]	[0,16]	[0,16]
n=8												(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
Xilazina	39,06	⁻¹	39,10	⁻¹	39,18	⁻¹	39,33*	⁻¹	39,35*	⁻¹	39,40*	39,44*	39,49*	39,48*	39,39*	39,39*	39,25
0,05 mg/kg	[0,49]	⁻¹	[0,48]	⁻¹	[0,47]	⁻¹	[0,50]	⁻¹	[0,54]	⁻¹	[0,57]	[0,44]	[0,47]	[0,54]	[0,53]	[0,50]	[0,37]
n=8												(#)	(#)	(#)			

⁻¹ – não coletado

* - significativamente diferente de T0 em teste Student-Newman-Keuls (p<0,05)

- significativamente diferente de DMSO em teste Student-Newman-Keuls (p<0,05)

+ - significativamente diferente de xilazina em teste Student-Newman-Keuls (p<0,05)

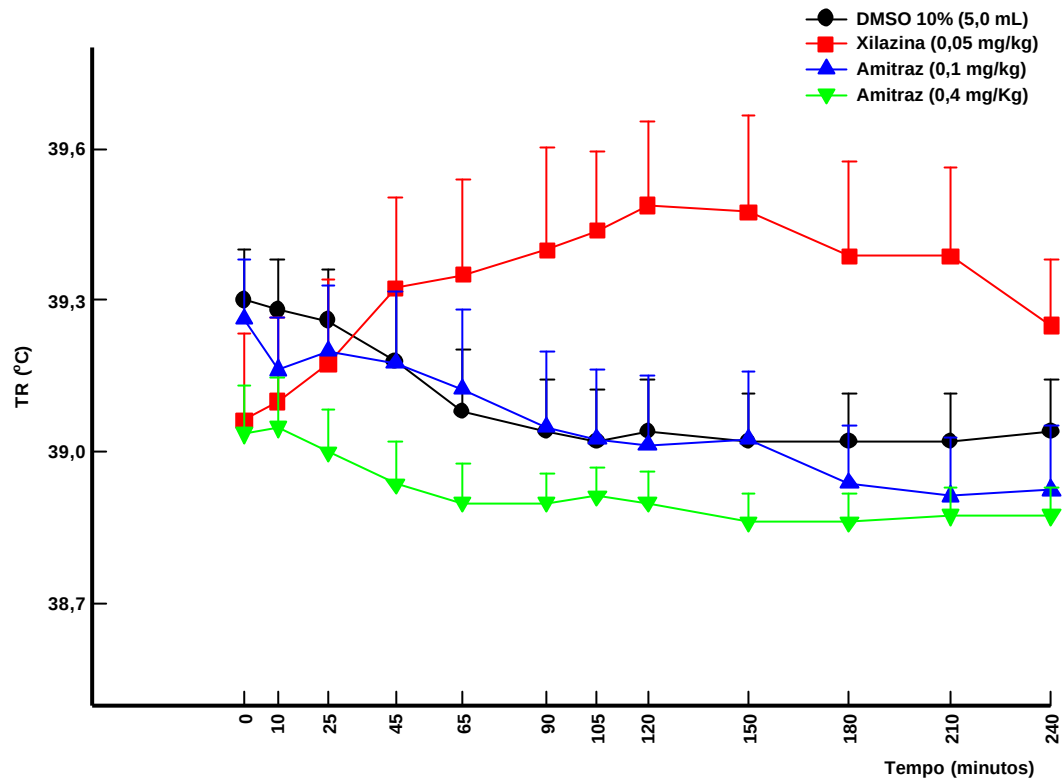


Gráfico 5: Variação média da temperatura retal após injeção epidural de DMSO, xilazina ou amitraz em vacas. Estão representadas as médias aritméticas e os erros padrão das médias.

Tabela 6. Valores médios e desvios padrão do tônus do esfíncter anal (psi) após injeção epidural de DMSO, amitraz ou xilazina em vacas.

	Tempo (minutos)																
	0	5	10	15	25	35	45	55	65	75	90	105	120	150	180	210	240
DMSO	1,24	1,18	1,18	1,10	1,14	1,12	1,02	1,10	1,16	1,18	1,20	1,20	1,20	1,20	1,12	1,12	1,32
5,0 mL	[0,19]	[0,28]	[0,28]	[0,21]	[0,27]	[0,25]	[0,13]	[0,25]	[0,27]	[0,25]	[0,10]	[0,14]	[0,20]	[0,27]	[0,13]	[0,11]	[0,20]
n=5																	
Amitraz	0,98	0,77	0,80	0,93	0,90	0,83	0,66*	0,86	0,91	0,83	0,76	0,74	0,90	0,83	0,85	0,79	0,91
0,1 mg/kg	[0,35]	[0,41]	[0,28]	[0,34]	[0,28]	[0,37]	[0,24]	[0,24]	[0,39]	[0,21]	[0,31]	[0,40]	[0,41]	[0,37]	[0,41]	[0,39]	[0,33]
n=8			(+)	(+)	(+)	(+)	(# +)	(+)	(+)	(# +)	(# +)	(# +)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Amitraz	1,06	0,89	0,85	0,93	0,88	0,56	0,47*	0,53*	0,62	0,55	0,55	0,58	0,72	0,89	0,95	0,89	0,96
0,4 mg/kg	[0,28]	[0,27]	[0,31]	[0,37]	[0,35]	[0,30]	[0,29]	[0,37]	[0,51]	[0,41]	[0,38]	[0,29]	[0,33]	[0,31]	[0,35]	[0,38]	[0,29]
n=8			(+)	(+)	(+)	(# +)	(# +)	(# +)	(# +)	(# +)	(#)	(# +)	(# +)	(+)	(+)	(+)	(+)
Xilazina	0,89	0,50*	0,40*	0,28*	0,27*	0,23*	0,10*	0,17*	0,16*	0,18*	0,27*	0,27*	0,33*	0,28*	0,35*	0,35*	0,57*
0,05 mg/kg	[0,29]	[0,24]	[0,22]	[0,26]	[0,21]	[0,20]	[0,13]	[0,14]	[0,18]	[0,14]	[0,18]	[0,22]	[0,28]	[0,16]	[0,35]	[0,32]	[0,33]
n=8		(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)

* - significativamente diferente de T0 em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

- significativamente diferente de DMSO em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

+ - significativamente diferente de xilazina em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

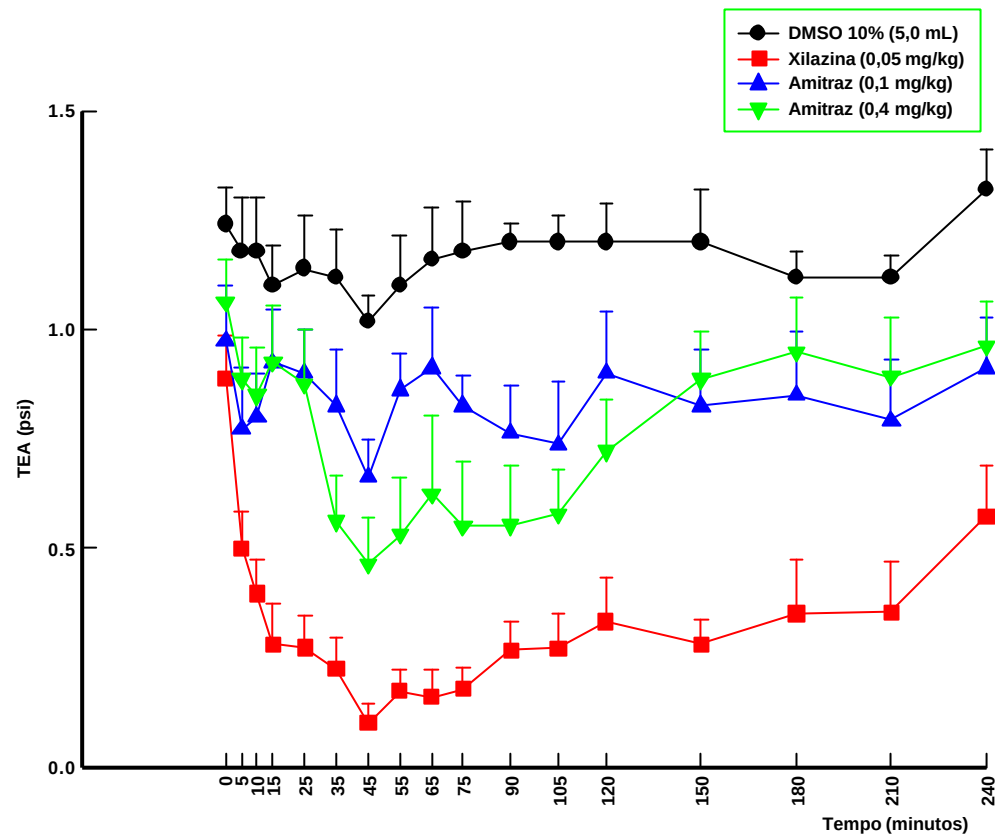


Gráfico 6: Variação média do tônus do esfíncter anal após injeção epidural de DMSO, xilazina ou amitraz em vacas. Estão representadas as médias aritméticas e os erros padrão das médias.

Efeitos sobre a latência da resposta ao estímulo térmico na região da coxa

Nos animais do grupo xilazina, a LECC aumentou 225% aos 5 minutos, quando comparada ao T0. A latência resposta ao estímulo térmico permaneceu aumentada em relação ao valor basal até o fim do período experimental. O grupo amitraz 0,4 apresentou uma elevação nos valores até os 120 minutos, quando comparado ao grupo DMSO. Considerou-se vinte segundos para a ausência de resposta do animal (tabela 7 e gráfico 7).

Efeitos sobre a latência da resposta ao estímulo térmico na região da coroa do casco

Ao serem analisados os dados relativos a LRRM, no grupo xilazina foi observado um aumento máximo de 74,09% ocorrido no T25, com os valores demonstrando diferença de T0 entre T15 e T55. No grupo amitraz 0,4 essa resposta foi conseguida entre os momentos 25 e 120 minutos. Ao comparar os grupos amitraz 0,4 e DMSO, notou-se diferença entre os dois grupos dos 25 aos 180 minutos (tabela 8 e gráfico 8).

Tabela 7. Valores médios e desvios padrão da latência do estímulo cutâneo da coxa (seg) após injeção epidural de DMSO, amitraz ou xilazina em vacas.

	Tempo (minutos)																
	0	5	10	15	25	35	45	55	65	75	90	105	120	150	180	210	240
DMSO	1,84	1,89	1,89	1,80	1,75	1,83	1,72	1,75	1,78	1,65	1,89	1,78	1,64	1,92	1,70	1,98	1,69
5,0 mL n=5	[0,41]	[0,37]	[0,36]	[0,44]	[0,56]	[0,25]	[0,26]	[0,33]	[0,33]	[0,33]	[0,51]	[0,31]	[0,20]	[0,34]	[0,38]	[0,19]	[0,18]
Amitraz 0,1 mg/kg n=8	2,17 [0,37]	2,95 [1,17] (+)	3,33 [1,40] (+)	2,40 [0,75] (+)	2,55 [0,70] (+)	2,47 [0,52] (+)	2,73 [1,31] (+)	2,86 [1,25] (+)	2,87 [0,67] (+)	2,37 [0,72] (+)	2,48 [1,00] (+)	2,27 [0,61] (+)	2,40 [0,21] (+)	2,38 [1,07] (+)	2,34 [0,53] (+)	2,69 [0,96] (+)	2,25 [0,41] (+)
Amitraz 0,4 mg/kg n=8	3,73 [2,20]	7,22 [6,93]	6,83 [6,34] (# +)	5,48 [3,43] (# +)	8,61* [6,09] (# +)	8,77* [7,29] (# +)	9,68* [6,83] (# +)	8,18* [5,86] (# +)	8,45* [5,56] (# +)	9,43* [6,85] (# +)	7,42* [5,42] (# +)	7,95* [6,24] (# +)	8,51* [6,35] (# +)	6,40 [5,65] (+)	6,36 [5,07] (+)	5,63 [3,96] (+)	4,55 [2,14] (+)
Xilazina 0,05 mg/kg n=8	5,66 [2,66]	18,37* [4,60] (#)	20,00* [0,00] (#)	20,00* [0,00] (#)	20,00* [0,00] (#)	20,00* [0,00] (#)	20,00* [0,00] (#)	20,00* [0,00] (#)	20,00* [0,00] (#)	20,00* [0,00] (#)	20,00* [0,00] (#)	19,37* [1,79] (#)	17,71* [4,44] (#)	17,78* [5,24] (#)	17,39* [6,13] (#)	15,83* [6,30] (#)	13,26* [7,55] (#)

* - significativamente diferente de T0 em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

- significativamente diferente de DMSO em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

+ - significativamente diferente de xilazina em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

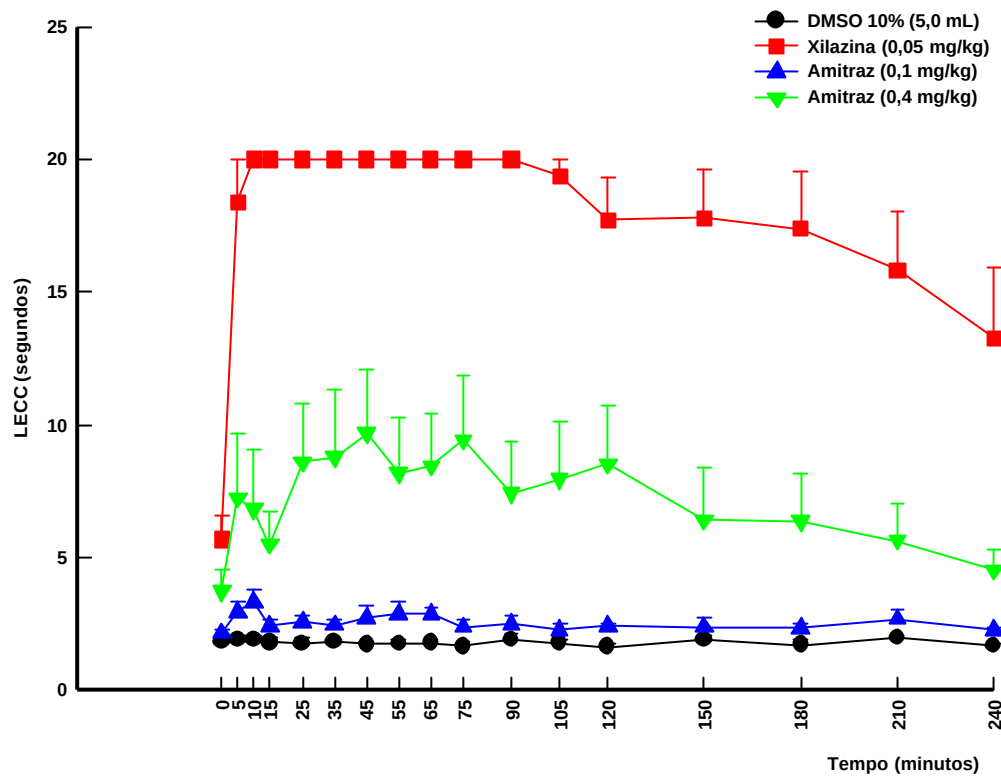


Gráfico 7: Variação média da latência do estímulo cutâneo da coxa após injeção epidural de DMSO, xilazina ou amitraz em vacas. Estão representadas as médias aritméticas e os erros padrão das médias.

Tabela 8. Valores médios e desvios padrão da latência do reflexo de retirada do membro (seg) após injeção epidural de DMSO, amitraz ou xilazina em vacas.

	Tempo (minutos)																
	0	5	10	15	25	35	45	55	65	75	90	105	120	150	180	210	240
DMSO	3,67	3,79	3,28	2,82	3,09	2,80	3,72	3,41	3,03	3,06	3,78	3,65	3,23	3,09	3,05	4,34	3,40
5,0 mL n=5	[0,79]	[1,53]	[0,71]	[0,79]	[0,68]	[0,38]	[0,84]	[1,08]	[0,46]	[0,66]	[0,79]	[0,90]	[0,39]	[0,54]	[0,70]	[1,03]	[0,58]
Amitraz 0,1 mg/kg n=8	3,26 [1,39]	5,16 [3,85] (+)	4,18 [2,29] (+)	3,56 [2,39] (+)	3,79 [2,62] (+)	3,65 [1,12] (+)	4,12 [2,35] (+)	3,42 [1,52] (+)	3,91 [1,56] (+)	4,07 [1,76] (+)	4,16 [1,21] (+)	3,83 [1,25] (+)	4,17 [1,44] (+)	3,45 [1,30] (+)	3,30 [0,85] (+)	3,73 [1,59] (+)	3,65 [1,72] (+)
Amitraz 0,4 mg/kg n=8	3,81 [0,83]	5,14 [2,41]	5,75 [1,81]	5,59 [1,55]	8,54* [4,05] (# +)	8,29* [3,01] (# +)	9,62* [4,25] (# +)	11,62* [5,81] (# +)	8,16* [4,02] (# +)	9,14* [3,33] (# +)	10,30* [4,45] (# +)	8,73* [3,98] (# +)	8,49* [3,82] (# +)	6,22 [1,70] (+)	8,42 [3,91] (#)	7,43 [3,33] (+)	5,60 [2,89] (+)
Xilazina 0,05 mg/kg n=8	5,13 [1,80]	15,26 [6,05] (#)	17,25 [4,03] (#)	18,31* [2,64] (#)	19,62* [1,09] (#)	19,36* [1,47] (#)	18,02* [3,67] (#)	18,81* [2,21] (#)	16,41 [4,58] (#)	14,76 [4,79] (#)	14,59 [4,72] (#)	12,91 [4,70] (#)	14,38 [3,56] (#)	12,48 [5,70] (#)	11,22 [5,63] (#)	12,49 [5,89] (#)	10,60 [4,21] (#)

* - significativamente diferente de T0 em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

- significativamente diferente de DMSO em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

+ - significativamente diferente de xilazina em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

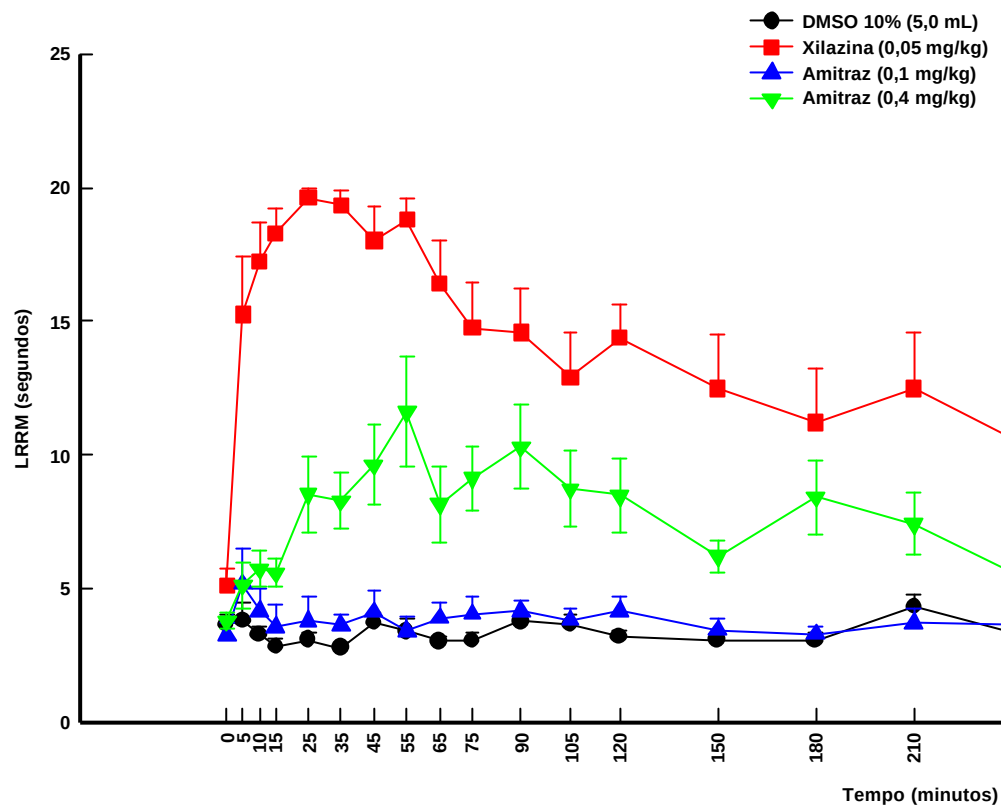


Gráfico 8: Variação média da latência do reflexo de retirada do membro após injeção epidural de DMSO, xilazina ou amitraz em vacas. Estão representadas as médias aritméticas e os erros padrão das médias.

Efeitos comportamentais

A xilazina, administrada por via epidural na dose de 0,05 mg/kg, induziu alterações comportamentais como sedação, caracterizada pelo abaixamento da cabeça de todos os animais, havendo uma redução significativa da AC após o tratamento até 120 minutos. Apenas um animal (12,5%) tentou o decúbito, aos 40 minutos. Nos grupos amitraz e DMSO não existiram diferenças nos valores em relação ao T0 (tabela 9 e gráfico 9).

Todos os animais exibiram salivação após o tratamento com a xilazina. Adicionalmente, todas as vacas urinaram cerca de 60 minutos da injeção desse fármaco.

Tabela 9. Valores médios e desvios padrão da altura da cabeça (%) após injeção epidural de DMSO, amitraz ou xilazina em vacas.

	Tempo (minutos)																
	0	5	10	15	25	35	45	55	65	75	90	105	120	150	180	210	240
DMSO	100,00	95,70	93,62	95,66	94,68	96,82	97,88	96,84	97,82	95,70	95,78	95,78	97,88	96,84	95,70	97,88	97,88
5,0 mL	[0,00]	[2,41]	[4,37]	[4,62]	[5,25]	[2,90]	[2,90]	[4,70]	[2,99]	[2,41]	[4,40]	[4,40]	[2,90]	[4,70]	[2,41]	[2,90]	[2,90]
n=5																	
Amitraz	100,00	97,94	96,55	95,93	95,89	98,40	97,29	96,59	95,29	96,50	97,86	100,00	98,68	97,33	98,56	97,20	96,54
0,1 mg/kg	[0,00]	[2,85]	[5,66]	[5,49]	[5,50]	[2,74]	[4,04]	[3,99]	[5,31]	[2,91]	[2,96]	[0,00]	[2,45]	[4,01]	[2,66]	[3,00]	[2,87]
n=8		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		
Amitraz	100,00	96,66	96,68	95,30	95,96	95,96	95,26	95,26	93,28*	95,26	95,96	96,01	95,36	96,01	95,35	96,01	98,69
0,4 mg/kg	[0,00]	[3,94]	[4,83]	[5,23]	[5,48]	[3,76]	[5,24]	[3,40]	[4,70]	[3,40]	[3,76]	[4,67]	[5,21]	[4,67]	[5,93]	[4,67]	[3,71]
n=8		(+)	(+)	(+)	(+)	(# +)	(+)	(+)	(+)	(# +)	(# +)	(# +)	(# +)	(# +)	(# +)	(+)	(+)
Xilazina	100,00	86,75	80,13*	76,38*	75,25*	73,88*	74,75*	77,00*	75,00*	77,38*	75,63*	79,38*	81,13*	87,00	87,63	91,13	93,50
0,05 mg/kg	[0,00]	[12,08]	[13,26]	[13,95]	[11,80]	[11,49]	[12,98]	[11,31]	[9,80]	[9,55]	[10,17]	[13,04]	[12,71]	[8,18]	[5,60]	[7,86]	[7,48]
n=8		(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)

* - significativamente diferente de T0 em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

- significativamente diferente de DMSO em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

+ - significativamente diferente de xilazina em teste Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$)

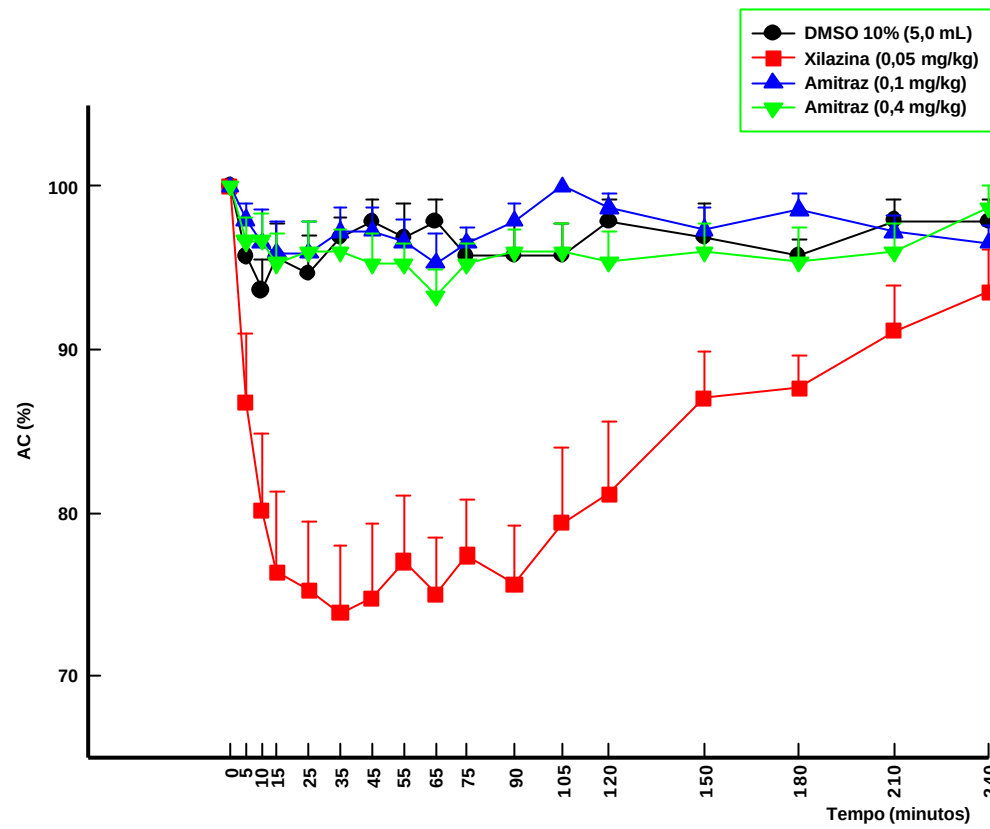


Gráfico 9: Variação média da altura da cabeça após injeção epidural de DMSO, xilazina ou amitraz em vacas. Estão representadas as médias aritméticas e os erros padrão das médias.

Discussão:

Os relatos do uso epidural de fármacos agonistas α -2, bastante freqüentes na literatura atual, citam estes mais vantajosos que os anestésicos locais por produzirem efeitos indesejáveis como ataxia e hipotensão menos acentuados. Adicionalmente, os efeitos analgésicos desses fármacos são mais pronunciados e prolongados, tornando-os preferíveis em intervenções cirúrgicas mais demoradas ou manutenção analgésica pós-operatória (LEBLANC et al., 1988; LEBLANC; EBERHART, 1990; ZAUGG; NUSSBAUM, 1990; SKARDA, 1992; RIEBOLD et al., 1992; VESAL et al., 1998; DART, 1999). O volume final das injeções e a dose escolhida para a xilazina foram decorrentes de utilizações em diferentes trabalhos referentes à injeção epidural dessa substância (CARON; LEBLANC, 1989; SKARDA et al., 1990; ST. JEAN et al., 1990; RIEBOLD et al., 1992; AMARPAL et al., 1997; KINJAVDEKAR et al., 1999; LEWIS et al., 1999).

Estudos com a administração de amitraz por via sistêmica e epidural em equinos foram conduzidos por Queiroz Neto (1997), Queiroz Neto et al. (1998), Valadão (1998) e Balestrero (2001), que utilizaram a dose de 0,1 mg/kg e demonstraram os efeitos clínicos, comportamentais e analgésicos induzidos por esse fármaco. Em bovinos, há somente um relato do uso dessa substância para a avaliação antinociceptiva, no qual Polimeno et al. (2000) usaram a dose de 0,4 mg/kg por via intravenosa. Devido à falta de informações relacionadas à aplicação epidural do amitraz em bovinos, buscou-se empregar as doses já descritas para outras espécies como referencial para a condução desse estudo experimental.

Os diversos efeitos causados pelo amitraz ou xilazina epidural resultam da interação desses fármacos com receptores adrenérgicos α -2 pré e pós sinápticos, pois a reversão desses efeitos foi conseguida com o uso de antagonistas de receptores α -2 adrenérgicos (HSU; KAKUK, 1984; CULLEN; REYNOLDSON, 1988; COSTA et al., 1989; SCHAFFER et al., 1990; SKARDA, 1990; CULLEN; REYNOLDSON, 1990a; DAUNT; MAZE, 1992).

Os valores médios da freqüência cardíaca anotados nos grupos xilazina e amitraz permaneceram dentro da variação fisiológica para a espécie, no entanto, foram

menores que os valores médios basais durante 240 minutos. A ocorrência de bradicardia seguida da aplicação epidural de xilazina foi descrita em bovinos (KO et al., 1989; SKARDA et al., 1990; ST. JEAN et al., 1990; VESAL et al., 1998). A redução da frequência cardíaca tem sido atribuída à inibição da liberação pré-sináptica de noradrenalina, diminuição do tônus simpático, liberação direta de acetilcolina no coração por fibras parassimpáticas e, principalmente, pelo aumento da atividade vagal reflexa à hipertensão transitória causada pela elevação inicial da resistência periférica (DOHERTY, 1988; MAZE; TRANQUILLI, 1991; VALADÃO et al., 2000). Os mecanismos responsáveis pela redução da frequência cardíaca, observada nesse estudo, provavelmente foram a diminuição do tônus simpático, com conseqüente predominância da atividade vagal, pois o aumento da pressão arterial só foi relatado nos animais tratados com 0,4 mg/kg de amitraz, o que não justificaria a manifestação reflexa vagal apenas para esse grupo.

A xilazina diminuiu de forma mais acentuada a frequência cardíaca nos primeiros 65 minutos, quando comparada aos dois tratamentos com o amitraz. Em cavalos, Valadão (1998) relatou que esses valores foram menores por 120 minutos após administração epidural de amitraz, não ocorrendo alterações da frequência cardíaca com o tratamento com xilazina pela mesma via. Todavia, os efeitos ocorridos nesse estudo com a espécie bovina poderiam ser explicados pela maior sensibilidade aos efeitos sistêmicos induzidos pelos agonistas α -2, conforme descrito para a xilazina (GARCIA-VILLAR, et al., 1981). Da mesma forma, Polimeno et al. (2000) constataram redução da frequência cardíaca pela injeção intravenosa do amitraz em bovinos e, comparativamente, tais efeitos foram mais pronunciados pela xilazina. Além disso, outros estudos demonstraram a ocorrência ou não de bradicardia após aplicação epidural de xilazina, sugerindo que esse efeito esteja relacionado à dose administrada (LEBLANC; EBERHART, 1990; VALADÃO et al., 1990; SKARDA; MUIR III, 1996).

O efeito vascular dos agonistas α -2 é caracterizado como uma hipertensão inicial seguida de uma hipotensão mais tardia. A elevação da pressão deve-se ao aumento da resistência periférica por vasoconstrição mediada pelos receptores α -1 e α -2 localizados nos vasos sanguíneos. Essa ação causa aumento da resistência vascular

periférica e conseqüentemente, eleva a pós-carga fazendo com que haja bradicardia por ativação reflexa vagal. Posteriormente, há diminuição da pressão arterial, sustentada pela ação pré e pós sináptica central ou periférica dos agonistas α -2 nas terminações simpáticas (CLOUGH; HATTON, 1981; DOHERTY, 1988; LIN et al., 1998).

A injeção epidural de xilazina reduziu a pressão arterial sistólica por um período prolongado, que pode ser justificado pela absorção do fármaco pela circulação sanguínea peridural e posterior distribuição sistêmica, de acordo com os relatos de Skarda et al. (1990) e St. Jean et al. (1990). Os tratamentos com amitraz não alteraram a pressão arterial, de maneira coerente com o menor efeito sobre a frequência cardíaca produzido por esse fármaco. Variações pressóricas arteriais foram relatadas em outras espécies domésticas empregando-se outros fármacos agonistas α -2, como Eisenach et al. (1987), os quais reportaram que a clonidina não causa hipotensão por via epidural em ovelhas, ou quando administrou-se a xilazina epidural em cavalos (LEBLANC; EBERHART, 1990; VALADÃO et al., 1990). Todavia, Prado et al. (1999) constatou hipertensão conseqüente à aplicação de detomidina epidural e intramuscular em bovinos.

Não foram observadas alterações respiratórias nos animais tratados com amitraz, entretanto, o grupo xilazina demonstrou redução dessa variável durante os 240 minutos de avaliação. Os efeitos α -2 adrenérgicos sobre o sistema respiratório são citados como diminuição da frequência respiratória e broncodilatação (MAZE; TRANQUILLI, 1991). Segundo Skarda et al. (1990), St. Jean et al. (1990) e Vesal et al. (1998) a depressão respiratória está associada à inibição da atividade dos centros respiratórios superiores subseqüentes à absorção sistêmica da xilazina aplicada por via epidural. De acordo com Valadão (1998), o amitraz, por via epidural, não modificou os parâmetros hemogasométricos de PaO_2 , pH e PaCO_2 , o que permitiu supor que a função respiratória não foi alterada. Por outro lado, eqüinos tratados com 0,1 mg/kg de amitraz intravenoso apresentaram hipoventilação, que foi explicada por uma possível ocorrência de broncodilatação ou depressão central (BALESTRERO, 2001; QUEIROZ NETO et al., 2000).

Os agonistas α -2 agem no sistema nervoso intrínseco mioentérico abaixando a

concentração de acetilcolina na junção neuromuscular (DOHERTY, 1988; MAZE; TRANQUILLI, 1991). Ruckebusch e Allal (1987) demonstraram que agonistas α -2 diminuem prolongadamente a motilidade retículo-ruminal em bovinos, por um bloqueio do mecanismo adrenérgico central que coordena a motilidade dos pré-estômagos. Assim, os grupos tratados com agonistas α -2 demonstraram diminuição da motilidade ruminal, porém, a magnitude e duração dessa inibição foram diferentes entre os fármacos, pois a xilazina produziu efeito mais acentuado nos 45 minutos iniciais, mas permitiu o completo restabelecimento da função digestiva, o que não ocorreu no grupo que recebeu o amitraz, cuja inibição dos movimentos ruminais atingiu 240 minutos. Com isso, pode-se supor que essa substância causou um efeito depressor um pouco mais prolongado sobre a motilidade ruminal. Os achados concordam com Queiroz Neto et al. (2000), os quais observaram que a injeção intravenosa de 0,1 mg/kg de amitraz reduziu a motilidade intestinal de eqüinos. Ademais, na espécie bovina, a dose de 0,4 mg/kg de amitraz por via intravenosa produziu efeitos semelhantes aos da xilazina (0,05 mg/kg, IV) sobre a motilidade ruminal (POLIMENO et al., 2000).

A injeção epidural de xilazina pode causar salivação excessiva e timpanismo ruminal (KO et al., 1989; SKARDA et al., 1990; ST. JEAN et al., 1990). A ocorrência de timpanismo foi notada apenas em 2 animais tratados com xilazina, no entanto, o aumento da produção de saliva aconteceu em todos os animais desse grupo, efeito que pode ser explicado pelo estímulo adrenérgico glandular descrito por Doherty (1988).

Os agonistas α -2 aumentam, reduzem ou não interferem na temperatura dessa espécie, porém esse efeito não foi explicado pelos autores (YOUNG, 1979; SKARDA et al., 1990; ST. JEAN et al., 1990). Essa variedade de resposta foi obtida após os diferentes tratamentos, sendo que os animais do grupo xilazina apresentaram um aumento prolongado na temperatura retal, enquanto os animais dos grupos amitraz e DMSO tiveram um decréscimo nos valores médios dessa variável. Os resultados para os tratamentos com amitraz concordam com os observados por Queiroz Neto (1997) e Balestrero (2001), os quais relataram ausência de alterações na temperatura retal de cavalos tratados com amitraz por via epidural ou intravenosa. Nesses estudos, o DMSO também não induziu modificações nessa variável. A explicação provável para a

diminuição das temperaturas retais nos grupos amitraz e DMSO, que foi no máximo de 0,3 °C e se manteve dentro da faixa fisiológica para a espécie, pode ter sido que o experimento foi conduzido em sala climatizada, com temperatura que variou de 20 a 25 °C. Em adição, deve-se lembrar que as mensurações do tônus do esfíncter anal podem ter influenciado sobre a temperatura retal, pois há a introdução do bulbodinamômetro na ampola retal e com isso, a entrada de ar no local.

De acordo com Skarda e Muir III (1996), a administração epidural de xilazina em éguas causou relaxamentos de vulva e reto devido ao bloqueio de fibras parassimpáticas e ataxia leve por bloqueio motor somático. Queiroz Neto et al. (2000) constataram relaxamento de reto por 30 minutos subseqüentes à injeção de amitraz e xilazina por via intravenosa, enquanto Valadão (1998) observou a diminuição do tônus do esfíncter anal por 60 minutos após uso epidural das mesmas substâncias, sendo ambos os trabalhos realizados em eqüinos. Assim, a redução do tônus do esfíncter anal anotada para os animais tratados com xilazina poderiam estar relacionados a esse mesmo bloqueio motor. Por outro lado, o amitraz não modificou o tônus anal, mas foram observados menores valores médios para essa variável nos grupos tratados com esse fármaco em relação àqueles que receberam DMSO, apontando uma alteração do tônus muscular anal, porém, de menor grau que a xilazina. Esse efeito pôde ser devido à suposta ação anestésica local provida pela xilazina, que causaria simultaneamente bloqueio motor somático e autonômico (LEBLANC; EBERHART, 1990; SKARDA; MUIR III, 1996).

A antinocicepção induzida por fármacos pode ser avaliada aplicando-se um estímulo elétrico (CARON; LEBLANC, 1989), estímulo cirúrgico (VESAL et al., 1998), pinçamento cutâneo (SKARDA et al., 1990; ST. JEAN et al., 1990), punção cutânea com agulha (NOWROUZIAN et al., 1992) ou estímulo térmico (PIPPI et al., 1979; KAMERLING et al., 1985; QUEIROZ NETO et al., 1998; VALADÃO, 1998; POLIMENO et al., 2000). O método utilizado foi adaptado daquele proposto por Pippi et al. (1979) e empregado por Kamerling et al. (1985), contudo, direcionando-se o foco de luz sobre a região cutânea da coxa. Assim, não houve mudança de resposta com o amitraz, porém, para a xilazina detectou-se por esses métodos, uma diminuição do efeito analgésico na

resposta de retirada do membro, apontando uma resposta diferenciada no caso da xilazina entre as regiões da coxa e da coroa do casco. De fato, existe diferença de resposta entre algumas regiões corpóreas. Por exemplo, entre a região escapular e metacarpo-falangeana, quando o estímulo térmico foi aplicado em eqüinos pré-tratados com agonista α -2, como descrito por Kamerling et al. (1988).

Os agonistas α -2 induzem analgesia ligando-se em estruturas sinápticas espinhais e supra-espinhais (REDDY et al., 1980; SIDALL; COUSINS, 1998). Quando aplicados por via epidural, os agonistas α -2 ligam-se em sítios receptores do corno dorsal da medula espinhal, inibindo a transmissão do estímulo nocivo mediado pela substância P (YAKSH, 1985). A injeção epidural de xilazina produz antinocicepção em bovinos mediada pela interação com receptores espinhais, pois a administração sistêmica de antagonista α -2 não reverte esse efeito (SKARDA et al., 1990). Esse mecanismo deve estar implicado no aumento da latência de resposta aos estímulos térmicos observados nos animais tratados com a xilazina e amitraz (0,4 mg/kg).

O início e duração da analgesia dos agonistas α -2 são dependentes de parâmetros farmacocinéticos e principalmente, farmacodinâmicos relacionados à afinidade aos receptores adrenérgicos do tipo α . As características físico-químicas do fármaco, como peso molecular e lipossolubilidade também podem influenciar, pois a substância deve ultrapassar as meninges para alcançar o seu sítio de ação na medula espinhal (EISENACH et al., 1987; LIN et al., 1998). Portanto, provavelmente devido às diferenças entre os dois fármacos, o amitraz promoveu efeito antinociceptivo mais discreto que a xilazina. Em adição, a injeção intravenosa de 0,4 mg/kg de amitraz em bovinos resultou também em efeito antinociceptivo inferior à xilazina, pela mesma via (POLIMENO et al., 2000). Deve ser considerado a possibilidade de uma relação dose-efeito, pois a dose de 0,1 mg/kg de amitraz não produziu efeito analgésico. Nesse sentido, Queiroz Neto et al. (1998) demonstraram que o amitraz, quando aplicado por via intravenosa, apresenta efeito antinociceptivo dose-dependente. Por outro lado, pode ter ocorrido uma resposta espécie-específica, pois o amitraz produz efeito antinociceptivo menor do que a xilazina quando injetado por via epidural em eqüinos

(VALADÃO, 1998). A administração epidural de DMSO não modificou a sensibilidade cutânea, de acordo com os relatos de Eisenach et al. (1987), Valadão (1998) e Balestrero (2001), os quais fizeram uso desse composto como veículo de diluição para injeções epidurais.

A sedação provocada pelos agonistas α -2 aplicados no espaço epidural resulta da absorção sistêmica e da conseqüente ação adrenérgica supra-espinhal (YAKSH, 1985; MAZE; TRANQUILLI, 1991), demonstrada por Eisenach et al. (1987) pela ausência de reversão do efeito sedativo da clonidina epidural por antagonista α -2 epidural, ocorrendo apenas reversão do efeito analgésico. Desse modo, o abaixamento de cabeça induzido pela xilazina resultou do relaxamento do tônus muscular do pescoço, semelhante ao que ocorre durante o sono (KAMERLING et al., 1988), sendo esse método já empregado para avaliar os efeitos sedativos de agonistas α -2 em bovinos (SKARDA et al., 1990; ST. JEAN et al., 1990; POLIMENO et al., 2000). Por outro lado, a dose de amitraz empregada por via epidural não induziu sedação nos bovinos, talvez em função da dose ou de uma menor absorção sistêmica do composto. Esse fato pode explicar as poucas alterações observadas nas outras variáveis fisiológicas analisadas quando comparado ao tratamento com a xilazina. Ao contrário, Valadão (1998) demonstrou a ocorrência de abaixamento de cabeça em eqüinos tratados com amitraz por via epidural e foi constatado o mesmo efeito em bovinos que o receberam pela via intravenosa (POLIMENO et al., 2000).

Conclusões

Os resultados obtidos com os métodos empregados nos permitiram concluir que:

- a) O amitraz epidural não induz alterações clínicas e comportamentais importantes;
- b) A dose de 0,4 mg/kg de amitraz aumenta a latência da resposta aos estímulos térmicos em menor intensidade que a dose de 0,05 mg/kg de xilazina.

Referências*

- AHRENS, F.A. **Pharmacology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, 313p.
- ALTOBELLI, D. et al. Interaction of formadine pesticides with the presynaptic α_2 -adrenoceptor regulating [3 H]noradrenaline release from rat hypothalamic synaptosomes. **Toxicology Applied Pharmacology**, Orlando, v. 172, p. 179-185, 2001.
- AMARPAL et al. Epidural xylazine and ketamine for hind quarter analgesia in cow calves. **Indian Journal of Animal Sciences**, New Delhi, v. 67, n. 7, p. 587-588, 1997.
- AMINKOV, B.; PASCALEV, M. Cardiovascular and respiratory effects of epidural vs. intravenous xylazine in sheep. **Revue Médecine Vétérinaire**, Toulouse, v. 149, n. 1, p. 69-74, 1998.
- AUER, D.E. et al. Illness in horses following spraying with amitraz. **Australian Veterinary Journal**, Brisbane, v. 61, n. 8, p. 257-259, 1984.
- BALESTRERO, L.T. **Aspectos farmacológicos da injeção intravenosa ou epidural do amitraz, em eqüinos**. Jaboticabal. 2001. 47 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2001.
- BOOTH, N. H. Analgésicos não narcóticos. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p. 262-288.
- BROOK, G.B. Spinal (epidural) anaesthesia in the domestic animals. **The Veterinary Record**, London, v. 15, n. 21, p. 597-608, 1935.
- CAILLIET, R. Neuroanatomia dos mecanismos da dor. In:_____. (Ed.) **Dor: mecanismos e tratamentos**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999. p. 19-46.
- CARON, J.P.; LE BLANC, P.H. Caudal epidural analgesia in cattle using xylazine. **Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 53, n. 4, p. 486-489, 1989.
- CASTRO, M.I.; EISENACH, J.C. Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal, and epidural clonidine in sheep. **Anesthesiology**, Hagerstown, v. 71, n. 3, p. 418-425, 1989.

* De acordo com normas da ABNT NBR 6023, agosto de 2002

- CLARKE, K. W.; TAYLOR, P. M. Detomidine: a new sedative for horses. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, v. 18, n. 5, p. 366-370, 1986.
- CLOUGH, D.P.; HATTON, R. Hypotensive and sedative effects of α - adrenoceptor agonists: relationship to α -1 and α -2 adrenoceptor potency. **British Journal of Pharmacology**, Basingstoke, v. 73, p. 595-604, 1981.
- COSTA, L.G.; OLIBET, G.; WU, D. Acute and chronic effects of the pesticide amitraz on alpha2-adrenoceptors in the mouse brain. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 47, p. 135-143, 1989.
- CULLEN, L. K.; REYNOLDSON, J. A. Cardiovascular and respiratory effects of the acaricide amitraz. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 10, n. 2, p.134-143, 1987.
- CULLEN, L. K.; REYNOLDSON, J. A. Cardiovascular responses to amitraz in the presence of autonomic antagonists and agonists. **Archives Internationales de Pharmacodynamie Therapie**, [S.I.], v. 296, p. 45-46, 1988.
- CULLEN, L. K.; REYNOLDSON, J. A. Central and peripheral alpha-adrenoceptor actions of amitraz in the dog. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 13, n. 1, p. 86-92, 1990a.
- CULLEN, L. K.; REYNOLDSON, J. A. Effects of amitraz on nerve conduction and neuromuscular transmission in anaesthetized dogs. **Research in Veterinary Science**, London, v. 48, n. 2, p. 162-164, 1990b.
- CUPTA, S.K.; CHHABRA, M.B.; RUPRAH, N.S. Experimental acaricidal efficacy of some acaricides against common bovine ticks. **Indian Veterinary Journal**, Madras, v. 65, n. 6, p. 482-484, 1988.
- DART, C.M. Advantages and disadvantages of using alpha-2 agonists in veterinary practice. **Australian Veterinary Journal**, Brisbane, v. 77, n. 11, p. 720-722, 1999.
- DAUNT, D. A.; MAZE, M. Alpha two adrenergic agonist receptors, sites, and mechanisms of action. In : SHORT, C. E. **Animal pain**. New York: Churchill Livingstone, 1992. p. 155-180.
- DAVIS, L.E. Xylazine. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, vol. 176, n. 5, p. 454-455, 1980.

- DE ROSSI, R. et al. Ação analgésica perineal da clonidina epidural em bovinos. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 1, p. 211, 2000.
- DETRY, M. Trial of a new antiparasitic agent against psoroptic mange in cattle: amitraz (Taktic). **Annales de Medecine Veterinaire**, Liege, v.129, n. 3, p. 173-178, 1985.
- DOHERTY, T. J. Physiologic effects of alpha two adrenergic receptors. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 192, n. 11, p. 1612-1614, 1988.
- EISENACH, J.C. Intravenous clonidine produces hypoxemia by a peripheral alpha-2 adrenergic mechanism. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 244, n. 1, p.247-252, 1988.
- EISENACH, J.C.; GRICE, S.C. Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep. **Anesthesiology**, Hagerstown, v. 68, n. 3, p. 335-340, 1988.
- EISENACH, J.C. et al. Epidural clonidine produces antinociception, but no hypotension, in sheep. **Anesthesiology**, Hagerstown, v. 66, n. 4, p. 496-501, 1987.
- FITZGERALD, M. Monoamines and descending control of nociception. **Trends in Neuroscience**, Amsterdam, v. 9, p. 51-52, 1986.
- FLACKE, J. Opioid anesthesia and the alpha two agonists. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 70, p. 407-413, 1990.
- FLÓRIO, J. C.; SAKATE, M.; PALERMO-NETO, J. Some behavioral effects of the pesticide amitraz. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 22, p. 1291-1293, 1989.
- FLÓRIO, J. C.; SAKATE, M.; PALERMO-NETO, J. Effects of amitraz on motor function. **Pharmacology and Toxicology**, Denmark, v. 73, p. 109-114, 1993.
- GARCIA-VILLAR, R. et al. The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 4, p. 87-92, 1981.
- GEORGE, J.E. et al. Efficacy of amitraz (Taktic 12,5%) as a dip for the control of *Boophilus microplus* (Canestrini) (Acari:Ixodidae) on cattle. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 37, n. 1, p. 55-67, 1998.

- GUNARATNAM, P.; WILKINSON, G.T.; SEAWRIGHT, A. A. A study of amitraz toxicity in cats. **Australian Veterinary Journal**, Brisbane, v. 60, n. 9, p. 278-279, 1983.
- HARKINS, J. D. et al. Development and characterization of an equine behavior chamber and the effects of amitraz and detomidine on spontaneous locomotor activity. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 20, n. 5, p. 396-401, 1997.
- HOPKINS, T.J. The clinical pharmacology of xylazine in cattle. **Australian Veterinary Journal**, Brisbane, v. 48, n. 3, p. 109-112, 1972.
- HSU, W. H.; KAKUK, T. J. Effect of amitraz and chlordimeform on heart rate and pupil diameter in rats: Mediated by α_2 -adrenoceptores. **Toxicology and Applied Pharmacology**, Orlando, n. 73, p. 411-415, 1984.
- HSU, W. H.; HOPPER, D. L. Effect of yohimbine on amitraz-induced CNS depression and bradycardia in dogs. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, London, v. 18, n. 3, p. 423-429, 1986.
- HSU, W. H.; MCNEEL, S. V. Amitraz induced prolongation of gastrointestinal transit and bradycardia in dogs and their antagonism by yohimbine preliminary study. **Drug and Chemical Toxicology**, New York, v. 8, n. 4, p. 239-253, 1985.
- HSU, W. H.; LU, Z.X.; HEMBROUGH, F. B. Effects of amitraz on rate and aortic blood pressure in conscious dogs; Influence of atropine, prazosin, tolazoline and yohimbine. **Toxicology and Applied Pharmacology**, Orlando, v. 84, p. 418-422, 1986.
- HUGNET, C. et al. Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 57, n. 10, p. 1506-1510, 1996.
- KAMERLING, S.G.; CRAVENS, W.M.T.; BAGWELL, C.A. Objective assessment of detomidine-induced analgesia and sedation in the horse. **European Journal of Pharmacology**, [S.I.], v. 151, p. 1-8, 1988.
- KAMERLING, S.G. et al. A method for studying cutaneous pain perception and analgesia in horses. **Journal of Pharmacological Methods**, New York, v.13, p.267-274, 1985.
- KEYS, T.E. The development of anesthesia. **Anesthesiology**, Hagerstown, v. 3, p. 11-23, 1942.
- KINJAVDEKAR, P. et al. Clinical use of spinal xylazine and ketamine in ruminants. **Indian Veterinary Journal**, Madras, v.76, p. 1101-1103, 1999.

- KO, J.C.H. et al. Effects of epidural administration of xylazine or lidocaine on bovine uterine motility and perineal analgesia. **Theriogenology**, Stonehan, v. 32, n. 5, p. 779-787, 1989.
- KVART, C. Na ultrasonic method for indirect blood pressure measurement in the horse. **Journal of Equine Medicine Surgery**, Princeton, v. 3, p. 16-26, 1979.
- LARSSON, C.E.; GONÇALVES, M.A. Aspectos clínicos da terapia da demodicose canina generalizada com diamina (amitraz). **Cães e Gatos**, São Paulo, v. 1, p. 6-10, 1986.
- LE BLANC, P.H.; EBERHART, S.W. Cardiopulmonary effects of epidurally administered xylazine in the horse. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, v. 22, n. 6, p. 389-391, 1990.
- LE BLANC, P.H. et al. Epidural injection of xylazine for perineal analgesia in horses. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 193, n. 11, p. 1405-1408, 1988.
- LEWIS, C.A. et al. Sedation with xylazine and lumbosacral epidural administration of lidocaine and xylazine for umbilical surgery in calves. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.214, n.1, p. 89-95, 1999.
- LIMA, C.A.P.; CANABRAVA, H.A.N.; FREITAS, L.S. Efeitos da detomidina por via epidural em zebuínos. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 1, p. 213, 2000.
- LIN, H.C. et al. Evaluation of analgesia induced by epidural administration of medetomidine to cows. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 59, n. 2, p. 162-167, 1998.
- LUTTINGER, D. et al. Pharmacology analysis of alpha-2 adrenergic mechanisms in nociception and ataxia. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 232, n. 3, p. 883-889, 1985.
- MACDONALD, E.; VIRTAGEN, R. Chemistry and pharmacokinetics of the alpha two adrenoceptors agonists. In: SHORT, C.E.; POZNAC, A. V. (Ed.) **Animal pain**. New York: Churchill Livingstone, 1992. p. 181-191.
- MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 252 p.

- MAZE, M.; TRANQUILLI, W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. **Anesthesiology**, Hagerstown, v. 74, n. 5, p. 581-605, 1991.
- MERSKY, H.; BOGDUK, N. **Classification of chronic pain**. 2.ed. Seattle: IASP Press, 1994. Citado por MUIR III, W.W. Anaesthesia and pain management in horses. **Equine Veterinary Education**, [S.I.], v. 10, n. 6, p. 335-340, 1998.
- MUIR III, W. W. Standing chemical restraint in horses: tranquilizers, sedatives, and analgesics. In: MUIR III, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy**. Saint Louis: Mosby Year Book, 1991. p. 247-280.
- MUIR III, W.W. Anaesthesia and pain management in horses. **Equine Veterinary Education**, [S.I.], v. 10, n. 6, p. 335-340, 1998.
- MUIR III, W. W.; PIPER, F. S. Effect of xylazine on indices of myocardial contractility in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 38, p. 1421-1429, 1977.
- MUIR III, W. W.; WAGNER, A. E. ; HINCHCLIFF, K. W. Cardiorespiratory and MAC-reducing effects of alpha-2 adrenoceptor agonists in horses. In: SHORT, C. E. ; POZNAC, A. V. (Ed.) **Animal pain**. New York: Churchill Livingstone, 1992. p. 201-212.
- NOWROUZIAN, I. et al. Avaliação da analgesia epidural com cloridrato de xilazina. **A Hora Veterinária**, Porto Alegre, v. 12, n. 70, p. 39-43, 1992.
- OLIVA, V. N. L. S. Agonistas e antagonistas em anestesiologia veterinária. In: **ENCONTRO DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA** 1., 1994, Botucatu. **Resumos...** Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 1994. p. 59-64.
- PIPPI, N.L.; LUMB, W.V. Objective tests of analgesic drugs in ponies. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 40, n. 8, 1979.
- PIPPI, N.L. et al. A model for evaluating pain in ponies. **Journal of Equine Medicine Surgery**, Princeton, v. 3, 430-435, 1979.
- POLIMENO, F.C. et al. Estudo dos efeitos do amitraz sobre parâmetros fisiológicos de bovinos. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 1, p. 210, 2000.
- PRADO, M.E. et al. Pharmacologic effects of epidural versus intramuscular administration of detomidine in cattle. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 60, n. 10, p. 1242-1247, 1999.

- QUEIROZ NETO, A. **Estudos dos efeitos do amitraz em animais de laboratório e eqüinos**. Jaboticabal. 1997. 133 f. Tese (Livre Docência) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 1997.
- QUEIROZ NETO, A. et al. Antinociceptive effect of amitraz in mice and rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, n. 27, p. 1407-1411, 1994.
- QUEIROZ NETO, A. et al. Characterization of the antinociceptive and sedative effect of amitraz in horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 21, n. 5, p.400-405, 1998.
- QUEIROZ NETO, A. et al. Effect of amitraz and xylazine on some physiological variables of horses. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 52, n. 1, p. 27-32, 2000.
- RAFFO, A. Bovine mange. **Obiettive Documenti Veterinari**, [S.I.], n.10, p. 21-26, 1987.
- REDDY, S.V.R.; MADERDRUT, J.L.; YAKSH, T.L. Spinal cord pharmacology of adrenergic agonist-mediated antinociception. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v.213, n. 3, p. 525-533, 1980.
- REIS, R.G.; ALMEIDA, R.M.; VALADÃO, C.A.A. Comparative evaluation of the association of xylazine or amitraz with ketamine at calves intravenous anesthetic induction. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 6, p. 22, 2001.
- RIEBOLD, T.W. et al. Comparison of lidocaine, xylazine, and lidocaine-xylazine for epidural anesthesia in cattle. **Veterinary Surgery**, Hagerstown, v. 21, p.159, 1992.
- ROBERTS, M.C.; ARGENZIO, A. Effect of amitraz, several opiate derivatives and anticholinergic agents on intestinal transit in ponies. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, v. 18, n. 4, p. 256-260, 1986.
- ROBERTS, M.C.; SEAWRIGHT, A.A. Amitraz induced large intestinal impaction in the horse, **Australian Veterinary Journal**, Brisbane, v. 55, p. 553-554, 1979.
- ROBERTS, M.C.; SEAWRIGHT, A.A. Experimental studies of drug-induced impaction colic in the horse. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, v. 15, n. 3, p.222-228, 1983.

RUCKEBUSCH, Y.; ALLAL, C. Depression of reticulo-ruminal motor functions through the stimulation of α 2-adrenoceptors. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 10, p. 1-10, 1987.

SABBE, M. B. et al. Spinal and systemic action of the alpha two receptor agonist dexmedetomidine in dogs. **Anesthesiology**, Hagerstown, v. 80, p. 1057-1072, 1994.

SCHAFFER, D. D.; HSU, W. H.; HOPPER, D. L. Short communication: The effects of yohimbine and four other antagonists on amitraz-induced depression of shuttle avoidance response in dogs. **Toxicology and Applied Pharmacology**, Orlando, n. 104, p. 543-547, 1990.

SCHEININ, M.; MACDONALD, E. An introduction to the pharmacology of α -2 adrenoceptors in the central nervous system. **Acta Veterinaria Scandinavica**, Vanlose, v. 85, p. 11-19, 1989.

SHARMA, S.P.; DABAS, Y.P.S. Therapeutic effects of dermocept and amitraz in clinical dermatological problems in dogs and calves. **Indian Veterinary Journal**, Madras, v. 70, n. 10, p. 952-955, 1993.

SIDDALL, P.J.; COUSINS, M.J. Introduction to pain mechanisms – implication for neural blockade. In: COUSINS, M.J.; BRIDENBAUGH, P.O. **Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. p.675-697.

SKARDA, R.T. Segmental lumbar epidural analgesia in cattle. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 40, n. 1, p. 52-57, 1979.

SKARDA, R.T. Local anesthetics and local anesthetic techniques in horses. In: MUIR III, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy**. Saint Louis: Mosby Year Book, 1991. p. 199-246.

SKARDA, R.T. Local and regional anesthesia in ruminants and swine. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, Philadelphia, v. 12, n. 3, p. 579-626, 1996.

SKARDA, R.T.; MUIR III, W.W. Analgesic, hemodynamic, and respiratory effects of caudal epidurally administered xylazine hydrochloride solution in mares. **American journal of veterinary research**, [S.I.], v. 57, n. 2, p. 193-200, 1996.

- SKARDA, R.T.; ST. JEAN, G.; MUIR III, W.W. Influence of tolazoline on caudal epidural administration of xylazine in cattle. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 51, n. 4, p. 556-560, 1990.
- SMITH, S.E.G. Treatment of mange in horses. **The Veterinary Record**, London, v. 134, n. 19, p. 508, 1994.
- SMITHCORS, J.F. The early use of anaesthesia in veterinary practice. **British Veterinary Journal**, [S.l.], v. 113, p. 284-291, 1957.
- SPECTOR, N. **Manual para a redação de teses, projetos de pesquisa e artigos científicos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 150p.
- ST. JEAN, G. et al. Caudal epidural analgesia induced by xylazine administration in cows. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 51, n. 8, p. 1232-1236, 1990.
- SWEENEY, M.I.; WHITE, T.D.; SAWYNOK, J. Involvement of adenosine in the spinal antinociceptive effects of morphine and noradrenalina. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 243, n. 2, p. 657-665, 1987.
- THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W.; BENSON, G. J. History and outline of animal anesthesia. In: _____. (Ed.) **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. Philadelphia: Lea e Febiger, 1996a. p. 2-4.
- THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W.; BENSON, G. J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: _____. (Ed.) **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. Philadelphia: Lea e Febiger, 1996b. p. 183-209.
- TIWARI, S.K.; MISHRA, U.K.; MISHRA, O.P. Evaluation of epidural detomidine with and without lignocaine and its reversal by atipamezole in Shahiwal calves. **Indian Journal of Animal Science**, New Delhi, v. 68, n. 11, p. 1143-1146, 1998.
- VALADÃO, C.A.A. **Avaliação da injeção epidural do amitraz em eqüinos**. Jaboticabal. 1998. 63 f. Tese (Livre Docência) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 1998.
- VALADÃO, C.A.A. et al. Analgesia epidural com xilazina: avaliação cirúrgica e hemogasométrica. **Ars Veterinária**, Jaboticabal, v. 6, n. 2, p. 125-135, 1990.

- VALADÃO C.A.A. et al. Evaluation of the effect of hyoscine-N-butyl bromide on the cardiovascular actions of detomidine in the horse. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 37, n. 5, p. 405-409, 2000.
- VESAL, N.; SAJEDIANFARD, J.; DEHGHANI, S. Epidural xylazine as na analgesic and sedative for teat surgery in cows. **Journal of Applied Animal Research**, [Sl.], v. 14, p. 175-179, 1998.
- WILLIS, W.D.; CHUNG, J.M. central mechanisms of pain. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 191, n. 10, p. 1200-1202, 1987.
- YAKSH, T.L. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, Tarrytown, v. 22, p. 845-858, 1985.
- YOUNG, P. L. The effect of xylazine on the body temperature of cattle. **Australian Veterinary Journal**, Brisbane, v. 55, p. 442-443, 1979.
- ZAUGG, J.L.; NUSSBAUM, M. Epidural injection of xylazine: a new option for surgical analgesia of the bovine abdomen and udder. **Veterinary Medicine**, Chicago, v. 9, p. 1043-1046, 1990.