

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS SEDATIVOS E/OU ANTINOCICEPTIVOS DOS TRANQUILIZANTES ACEPROMAZINA, LEVOMEPRIMAZINA E AZAPERONE EM EQUINOS

COMPARISON OF THE SEDATIVE AND/OR ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF ACEPROMAZINE, LEVOMEPRIMAZINE AND AZAPERONE IN HORSES

G. ZAMUR¹, R. A. ARAÚJO¹, M. I. MATAQUEIRO¹, G. C. FERRAZ¹,
A. QUEIROZ-NETO¹

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi investigar o efeito sedativo e antinociceptivo de três bloqueadores dopaminérgicos usados em medicina veterinária. Utilizou-se 10 éguas Puro Sangue Inglês. A sedação foi avaliada determinando-se a atividade locomotora espontânea (ALE) e altura da cabeça (AC) em baia comportamental automatizada. A injeção iv de acepromazina (0,05; 0,08 e 0,11 mg/kg) e azaperone (0,25; 0,5 e 1,0 mg/kg) não induziu mudanças significantes na ALE. A injeção im de levomepromazina causou um aumento em ALE nas dosagens de 0,75 e 1,0 mg/kg. Com relação a AC, observou-se diferença significativa ($P < 0,05$) em todas as dosagens e drogas. Antinocicepção foi avaliada pela mensuração dos tempos para ocorrer a latência do reflexo de retirada do membro (LRRM) e a latência do reflexo do frêmito cutâneo (LRFC) com o auxílio de uma lâmpada de projeção de calor (estímulo doloroso) direcionado, respectivamente para a falange proximal do membro torácico e região da cernelha. A acepromazina (0,08 mg/kg) e a levomepromazina (0,75 mg/kg) não induziram mudanças significantes em LRRM e LRFC, o azaperone (0,5 mg/kg) causou aumento significativo da LRRM e LRFC. Os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey ($P < 0,05$). A acepromazina e o azaperone mostraram efeito sedativo relevante. No que se refere ao efeito antinociceptivo, apenas o azaperone mostrou-se eficiente.

PALAVRAS-CHAVE: Altura da cabeça. Atividade locomotora. Reflexo de retirada do membro. Reflexo do frêmito cutâneo.

SUMMARY

The aim of the present study was to investigate the sedative and antinociceptive effects of three dopaminergic blockers often used in veterinary medicine. The study was conducted on 10 Thoroughbred mares. Sedation was evaluated by determining the spontaneous locomotor activity (SLA) and head height (HH) in automated individual behavior stalls. The *iv* injection of acepromazine (0.05; 0.08 and 0.11 mg/kg) and azaperone (0.25; 0.5 and 1.0 mg/kg) did not induce significant changes on SLA. In contrast, *im* injection of levomepromazine caused an increase in SLA after the dosage of 0.75 and 1.0 mg/kg, but not after 0.5 mg/kg. Significant head ptosis occurred with all dosage and drugs. Antinociception was determined utilizing a heat projection lamp recording respectively, the latency time for the hoof withdrawal reflex (HWRL) and the latency time for the skin twitch reflex (STHL). Acepromazine (0.08 mg/kg) and levomepromazine (0.75 mg/kg) did not induce significant changes on both HWRL and STHL, but azaperone (0.5 mg/kg) produced a significant increase in HWRL and STHL. The data were evaluated using analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test ($P < 0.05$). The results indicate the antinociceptive effect of azaperone, and the tranquilizer effect of acepromazine and levomepromazine, in horses.

KEY-WORDS: Head height. Locomotor activity. Hoof withdrawal reflex. Skin twitch reflex.

¹ Laboratório de Farmacologia e Fisiologia do Exercício Equino – LAFEQ, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Câmpus de Jaboticabal. 14884-900, Jaboticabal, São Paulo, Brasil. * autor para correspondência: aqueiroz@fcav.unesp.br

INTRODUÇÃO

Os tranquilizantes estudados têm em comum o seu principal mecanismo de ação que é o antagonismo em receptores dopaminérgicos. A acepromazina e a levomepromazina são derivados fenotiazínicos, que atuam nos núcleos talâmicos, hipotálamo, vias aferentes sensitivas, estruturas límbicas e sistema motor. Também são capazes de atuar na periferia, afetando o sistema nervoso autônomo (HATTA et al., 2000). Tem seu mecanismo de ação principal relacionado ao seu antagonismo com a dopamina principalmente em receptores D₂, no entanto apresenta efeitos adicionais relacionados ao bloqueio de receptores adrenérgicos α_1 e colinérgicos muscarínicos (PAWSON, 2010).

A acepromazina é utilizada como sedativo e como medicação pré-anestésica em animais, pois induz diminuição da atividade cortical, sedação e relaxamento muscular (MARROUM et al., 1994), além de bloquear receptores adrenérgicos periféricos o que resulta em diminuição da resistência vascular periférica com consequente redução na pressão arterial (HALL et al., 2001). Além dessas características a acepromazina apresenta outras ações, dentre elas a atividade imunomoduladora, antioxidante e antiinflamatória (SANDERSEN, 2011).

A levomepromazina apresenta vários efeitos benéficos, ao homem, devido suas ações antipsicóticas, ansiolíticas, sedativas (GREEN, 2004), antieméticas (EISENCHLAS et al., 2005) e de seu uso no tratamento da esquizofrenia (SIVARAMAN et al., 2011).

O azaperone é um neuroléptico derivado do ácido butirofenônico, com mecanismo de ação é similar ao dos fenotiazínicos, muito utilizado em suínos (MUIR & HUBBEL, 2001), mas raramente relatado na medicina equina. Existem relatos de seu uso como doping em doses mais baixas do que a tranquilizante (SAMS et al., 1996)

Pretendeu-se, com este estudo comparar, em equinos da raça Puro Sangue Inglês, o efeito sedativo de da levomepromazina, acepromazina e azaperone, por meio da avaliação da medida da altura da cabeça (AC) e atividade locomotora espontânea (ALE) em baia comportamental e, também, avaliar o efeito antinociceptivo das mesmas por meio de dois testes de latência de resposta motora à estímulo térmico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 10 éguas da raça Puro Sangue Inglês, adultas e pesando entre 450 e 550 kg, pertencentes ao rebanho experimental do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Unesp, câmpus de Jaboticabal.

Para a avaliação dos possíveis efeitos sedativos foram utilizadas as seguintes drogas e dosagens:

acepromazina² (0,05; 0,08 e 0,11 mg/kg iv), levomepromazina³ (0,5; 0,75 e 1,0 mg/kg im), azaperone⁴ (0,25; 0,5 e 1,0 mg/kg iv), ou salina (controle).

A sedação foi avaliada mediante a medida da atividade locomotora espontânea (ALE) dos animais e da medida da altura da cabeça (AC), na ausência e na presença do efeito dos fármacos, utilizando-se adaptações método descrito por Kamerling *et al.* (1988), nos tempos: -45, -30, -15, 0 (momento da injeção), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 e 300 minutos.

Na avaliação da antinocicepção, foram utilizados acepromazina (0,08 mg/kg iv), levomepromazina (0,75 mg/kg im), azaperone (0,5 mg/kg iv), ou salina (controle). As relações tempo e dose-resposta, para os vários fármacos, foram determinadas com o auxílio de uma lâmpada de projeção de calor adaptada a partir da descrição de Kamerling et al. (1985) e construída pelo Departamento de Engenharia Elétrica da Universidade de Kentucky, EUA.

A exposição rápida ao foco quente de luz foi utilizada como estímulo doloroso, sendo direcionado, em experimentos independentes, para os seguintes locais:

- região da face lateral da falange proximal do membro torácico para desencadear o clássico reflexo de retirada do membro, quando então foi quantificada a latência para o reflexo de retirada do membro (LRRM), definido como o tempo que transcorre entre a focalização do fecho de luz e a retirada do membro.

- região da cernelha do equino para medir o tempo de latência para o reflexo do frêmito cutâneo (LRFC), considerando-se o tempo decorrente entre o início do estímulo doloroso e o tremor da pele.

Em ambos os tipos de experimento, a interrupção do estímulo doloroso ocorreu, invariavelmente, sempre que o tempo de exposição alcançou o máximo de 10 segundos ("cut off time"), para prevenir injúria dos tecidos.

Tanto a LRRM como a LRFC foram medidas 30 minutos e imediatamente antes da injeção de solução salina (controle) ou dos fármacos e, também, aos 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 e 240 minutos após a administração dos fármacos.

Foram realizados testes de análise de variância (ANOVA) das médias dos grupos controle e tratamentos, dentro de cada tempo através de delineamento inteiramente casualizado, estabelecendo-se o nível de significância de 5% (Tukey). Os resultados foram apresentados como média \pm EPM.

RESULTADOS

A Figura 1A mostra que na dose de 0,05 mg/kg iv de acepromazina a ALE apresentou, praticamente, os mesmos valores do grupo controle. Na Figura 1B é

² Acepran® - Univet - Indústria Veterinária, São Paulo.

³ Neozine® - Rhodia Farma, São Paulo.

⁴ Stresnil® - Janssen - Rhodia-Mérieux Ltda., Paulínia, São Paulo.

revelado que a acepromazina na dose de 0,05 mg/kg iv provocou discreta diminuição na AC. Esse efeito apresentou diferença ($P<0,05$) entre os tempos 5 e 30 minutos na comparação com o grupo controle. Com a dose de 0,08 mg/kg, também não observou-se aumento da atividade locomotora, embora alguns animais apresentaram um aumento expressivo dessa variável entre os tempos 10 e 30 minutos quando comparados ao grupo controle. Na Figura 1B, que revela o efeito das drogas sobre a altura da cabeça, observaram-se que os efeitos apresentados pela acepromazina nessa dose foi semelhante ao apresentado pela administração de 0,05 mg/mg iv, ocorrendo diminuição, em relação ao grupo controle, nos tempos 5, 20, 25 e 60 minutos.

Os efeitos da dose de 0,11 mg/kg iv mostraram, mais uma vez, a ausência de alteração sobre a ALE embora, novamente, tenha sido evidenciada a grande variação individual dessa variável (Figura 1A). Com relação à AC na dosagem de 0,11 mg/kg, observou-se efeito depressor ($P<0,05$) logo no tempo 5 minutos (Figura 1B). É possível observar efeito depressor máximo no tempo 10 minutos, efeito este que permaneceu presente, de maneira significante, até o tempo de 90 minutos após a injeção. Na Figura 1B' observa-se uma boa relação dose-resposta.

A avaliação comportamental dos animais frente à administração de 0,5 e 0,75 mg/kg im de levomepromazina (Figura 2), mostra que essas doses não foram capazes de desencadear efeitos tanto na ALE como da AC. Dos 10 animais testados com a dosagem de 0,75 um apresentou ataxia e outro intensa sudorese a partir do tempo 5 minutos.

Com relação à dose de 1,0 mg/kg im, a média da ALE aumentou ($P<0,05$) a partir do tempo 25 minutos, estendendo-se até o final do tempo experimental, mostrando diferença significante nos tempos 30, 75, 90, 120 e 180 minutos. Na AC os valores foram bastante distintos, sendo inferiores aos do grupo controle já 5 minutos após a injeção e estendendo-se até o final do experimento, com diferença significante nos tempos 60, 75, 90, 120, 150, 240 e 300 minutos na comparação com o grupo controle. Para os dois efeitos (ALE e AC) observou-se uma boa relação dose-resposta (Figuras 1A' e 1B').

A administração de 0,25 mg/kg de azaperone não promoveu alteração da ALE quando comparado com o grupo controle (Figura 3A). A avaliação da AC mostrou diminuição ($P<0,05$) nos tempos entre 10 e 270 minutos entre o grupo controle e os equinos tratados com essa dosagem (Figura 3B). Registre-se ainda que os animais permaneceram calmos e com ptose palpebral. Incoordenação motora foi registrada em um dos animais, enquanto outros dois apresentaram movimentos estereotipados (movimento de cavar o chão).

Com a dose de 0,5 mg/kg de azaperone, não observou-se alteração da ALE nos primeiros 90 minutos após a administração do fármaco (Figura 3A). A avaliação da AC mostrou diferença significativa, com aumento da altura da cabeça entre os tempos 10 e 45 minutos, efeito menos intenso que o ocorrido com a dosagem de 0,25 mg/kg iv (Figura 3B). Na observação comportamental registrou-se que quatro dos dez

animais apresentaram sudorese e dois demonstraram movimentos estereotipados

Ocorreu aumento da ALE no tempo 5 minutos após a administração de 1,0 mg/kg iv de azaperone, após esse efeito os equinos apresentaram sensível diminuição da ALE, apresentando diferença significativa na comparação ao grupo controle no tempo 180 minutos. Com essa dosagem, nove dos dez equinos apresentaram intensa sudorese, todos apresentaram tremores musculares, dois apresentaram incoordenação motora e um apresentou intensa agitação, chegando ao ponto de deferir coices nas paredes e nas portas da baia. O efeito depressor dessa dosagem de azaperone sobre a AC apresentou-se significativo a partir do tempo 10 minutos, sendo que a diminuição da altura da cabeça permaneceu significativa até o final do período de avaliação (Figura 3B). A Figura 3B' evidencia que a maior dose utilizada excedeu àquela referente à resposta máxima.

Na Figura 4A é possível observar que o efeito antinociceptivo da dosagem de 0,5 mg/kg de azaperone determinado pelo aumento da LRFC, ocorreu 5 minutos após a injeção e durou 30 minutos, diminuindo progressivamente a partir desse momento até aproximar-se do grupo controle (tempo 90 minutos). Da mesma forma para o reflexo de latência para retirada de membro (LRRM), o efeito durou entre o tempo 5 e 60 minutos, diminuindo progressivamente até o tempo 240 minutos, quando retornou a valores semelhantes aos do grupo controle. Os demais fármacos não demonstraram efeito antinociceptivo satisfatório nas dosagens testadas.

Observou-se diferença entre o efeito antinociceptivo do azaperone frente os grupos controle, levomepromazina 0,75 mg/kg im e acepromazina 0,08 mg/kg iv, no que se refere à LRFC. Esse efeito teve início 5 minutos após a injeção e prolongou-se até 60 minutos ($P<0,05$) (Figura 4A). Para o teste de LRRM observou-se efeito semelhante, exceto para o efeito produzido pela levomepromazina na dosagem de 0,75 mg/kg im, onde se registrou aumento nos valores registrados nos tempos 30 e 45 minutos ($P <0,05$) (Figura 4B).

DISCUSSÃO

Em estudo recente, Driessen et al., (2011) concluíram que a contribuição positiva da acepromazina para a homeostasia da pressão arterial sanguínea e da qualidade da indução e retorno da anestesia, não devem ser evitadas pelo risco extremamente baixo de disfunção peniana em machos não castrados. Castro (1981) determinou que na dosagem de 0,3 mg/kg iv de acepromazina, 11 de 20 animais testados apresentaram excitação leve ou acentuada, descrita como andar cambaleante e em círculos, evidenciada a partir de 5 minutos após a administração do fármaco e que se estendeu por mais 5 minutos. No presente estudo foram utilizadas dosagens bastante inferiores à utilizada por esse autor e, talvez por isso, não tenhamos observado aumento significativo da ALE com nenhuma das dosagens

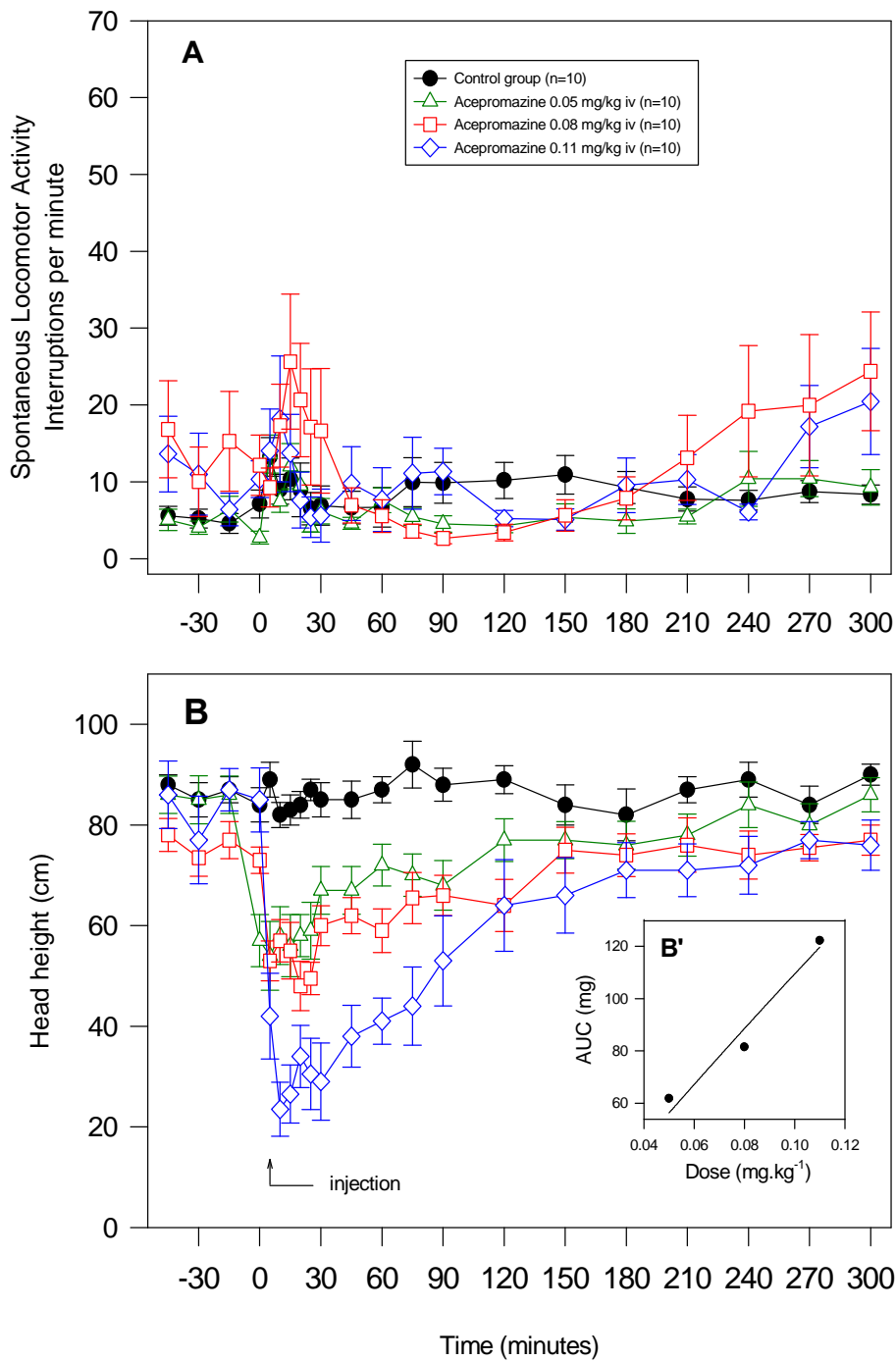


Figura 1 - A. Alterações na Atividade Locomotora Espontânea de equinos após administração (iv) de acepromazina (0,5; 0,8; 1,1 mg/kg) ou salina (grupo controle). **B.** Altura do lábio inferior de equinos em relação ao solo após administração de acepromazina ou salina. Barras verticais indicam erro padrão médio. **B'.** Relação dose-resposta.

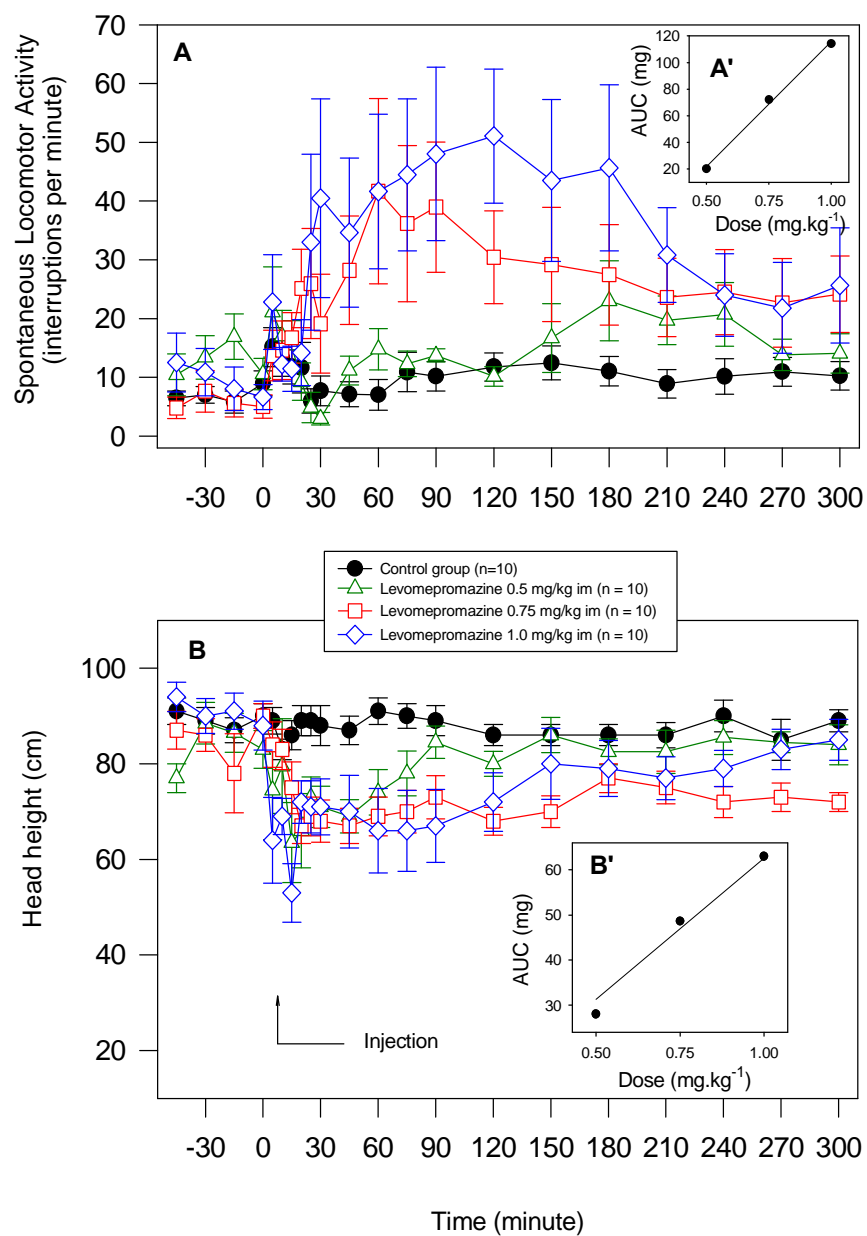


Figura 2 - A. Alterações na Atividade Locomotora Espontânea de equinos após administração (im) de levomepromazina (0,5; 0,75; 1,0 mg/kg) ou salina (grupo controle). **A'.** Relação dose-resposta. **B.** Altura do lábio inferior de equinos em relação ao solo após administração de levomepromazina ou salina. Barras verticais indicam erro padrão médio. **B'.** Relação dose-resposta.

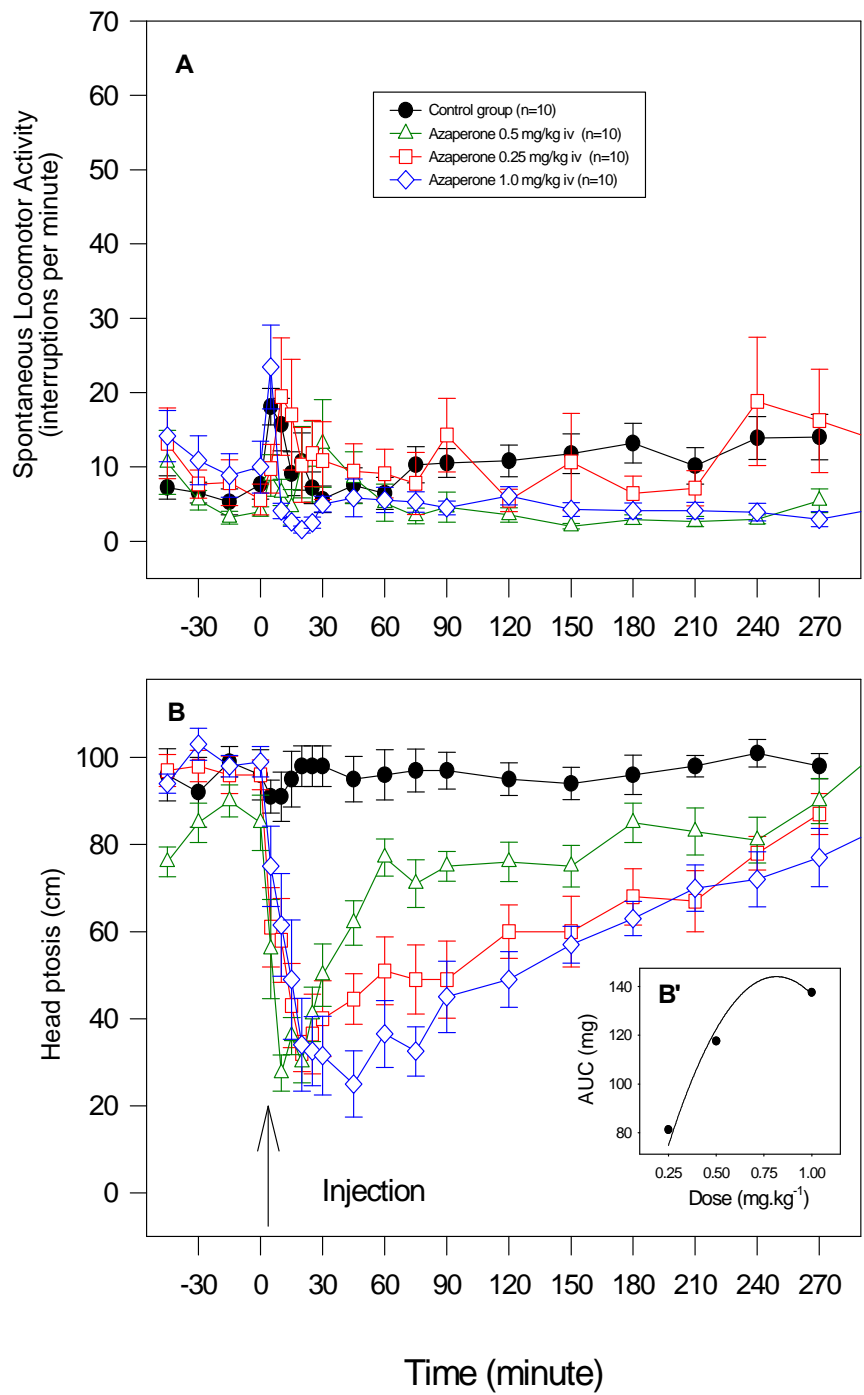


Figura 3 - A. Alterações na Atividade Locomotora Espontânea de equinos após administração (im) de azaperone (0,5; 0,25; 1,0 mg/kg) ou salina (grupo controle). **B.** Altura do lábio inferior de equinos em relação ao solo após administração de azaperone ou salina. Barras verticais indicam erro padrão médio. **B'.** Relação dose-resposta.

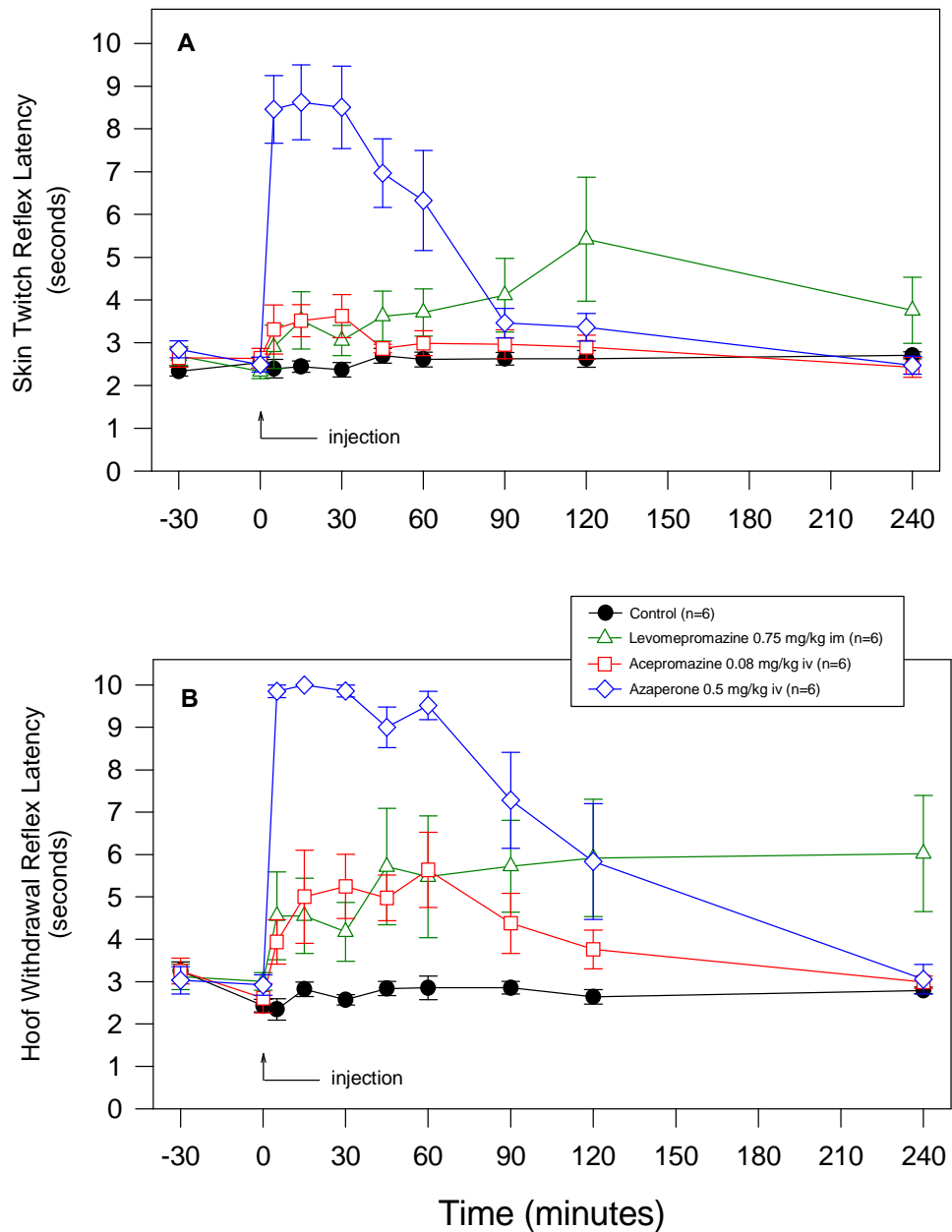


Figura 4 - A. Latência do Reflexo do Frêmito Cutâneo em equinos após administração de levomepromazina (0,75 mg/kg im), acepromazina (0,08 mg/kg iv), azaperone (0,5 mg/kg iv) ou salina (grupo controle). **B.** Latência do Reflexo de Retirada do Membro aumentou após administração de levomepromazina, acepromazina, azaperone ou salina. Barras verticais indicam erro padrão médio.

utilizadas. Castro (1981) descreve que nove entre 20 animais apresentaram sedação gradativa, evidenciada por apatia, seguida de sonolência e relaxamento muscular, 15 minutos após a injeção de acepromazina.

A avaliação da AC mostrou sinal de sedação significativa em todos os animais e em todas as dosagens testadas, com efeito máximo ocorrendo 10 minutos após a injeção para as dosagens de 0,05 e 0,11 mg/kg iv e com efeito depressor significativo até 90 minutos após a injeção. Esses resultados são diferentes dos descritos por Marroum et al. (1994). Os autores afirmam ter obtido efeito máximo para a dosagem de 0,15 mg/kg iv, 20 minutos após a injeção. Os autores também relataram a atribuição de escores para ptose palpebral e movimentação. Tais resultados coincidem com a dose de 0,08 mg/kg iv testadas neste estudo. Outro investigador, Short (1998), afirmou que os efeitos tranquilizantes e sedativos da acepromazina se manifestaram mais acentuadamente (efeito máximo) entre 15 a 20 minutos após a administração de dosagens entre 0,02 e 0,06 mg/kg iv. No presente estudo observou-se efeito máximo mensurável entre 10 a 20 minutos. A ausência de efeitos adversos importantes observada aqui é concordante com os achados de Short (1998).

Marques (1981), após a administração de 0,2 e 0,3 mg/kg iv de acepromazina, doses superiores às aqui testadas, em dois grupos de 10 equinos cada, observou tranquilização cerca de 5 minutos após a injeção, caracterizada por sonolência, apatia e incoordenação motora moderada, semelhantes às encontradas em nosso experimento. Em outro estudo, Love et al., (2011) determinaram que após administração iv de 0,05 mg/kg de acepromazina, os animais apresentaram uma redução na resposta ao estímulo térmico com duração de aproximadamente 30 minutos. No presente experimento não foi possível comprovar o efeito antinociceptivo da acepromazina.

A levomepromazina comportou-se de maneira diferente da acepromazina, pois promoveu evidente, e dose dependente, aumento na atividade locomotora e, por outro lado, não foi tão eficiente em causar diminuição da AC, como a acepromazina.

Marques (1986) afirmou que após 4 minutos da administração de levomepromazina na dose de 1,0 mg/kg iv, em equinos, observou-se apatia ou excitação, discreta incoordenação motora, tremores musculares, ptose palpebral e sudorese. Parte desses efeitos foram bem evidenciados nas baias comportamentais. Acreditamos que a grande variação individual da ALE foi o motivo da ausência de diferença estatística dos resultados nos primeiros 30 minutos após a administração da levomepromazina, comparado ao grupo controle. A sudorese também foi bastante pronunciada indo ao encontro dos relatos desse pesquisador. Na literatura não foi encontrado nenhum estudo efetivo sobre os efeitos analgésicos da levomepromazina administrado de forma isolada. Em nossos estudos notou-se efeito bastante discreto da levomepromazina sobre a LRFC e LRRM, porém sem diferenças estatísticas significativas.

Em um estudo com ratos, Mataqueiro et al. (2004) apresentaram resultado diferente. Ao serem submetidos ao tratamento com levomepromazina, os animais apresentavam diminuição da atividade locomotora espontânea em relação ao controle, por um tempo maior que os tratados com azaperone.

Das substâncias testadas, o azaperone foi a que demonstrou melhor eficiência na sedação, porém, com inúmeros efeitos adversos como sudorese e ataxia. Talvez este seja o principal motivo pelo qual essa substância normalmente não é empregada com tal finalidade. Em todos os casos também se observou efeito dose-dependente.

Em um dos poucos estudos sobre os efeitos do azaperone em cavalos, Araújo (1979) revelou marcante excitação dos equinos ao administrar azaperone pela via intravenosa. Essa excitação foi observada nos primeiros 5 minutos após administração da dose de 1,0 mg/kg, mas foi seguida de apatia. O autor relatou não ter ocorrido nenhuma diferença nos movimentos respiratórios e alteração significativa da temperatura após 40 minutos da injeção, permanecendo dessa forma até o final do tempo experimental. O mesmo autor também observou sudorese, efeito marcante encontrado por nós em todas as doses estudadas e, o principal efeito adverso observado. Esse pesquisador descreve, ainda, ptose da cabeça e labial aproximadamente 10 minutos após a injeção, em todos os animais testados. O presente trabalho vai ao encontro desses resultados, pois se evidenciou efeito acentuado na diminuição da AC, variando apenas quanto à duração do efeito, nas diferentes dosagens testadas. Araújo (1979) relatou ainda que os animais permaneceram num estado de sedação por um período de aproximadamente 20 a 30 minutos. No delineamento experimental aqui utilizado, observou-se um efeito mais duradouro, mesmo na dose de 0,5 mg/kg. Entretanto deve-se levar em consideração a via de administração diferente. O mesmo autor relatou que os animais testados com azaperone não reagiram a estímulos exteriores, nem a estímulos cutâneos, o que permitiu a administração de outros fármacos num grupo de animais, sem que estes apresentassem qualquer reação. Da mesma forma, no presente estudo, o azaperone proporcionou aumento significativo da LRFC e LRRM, confirmando esses resultados.

Alguns estudos sugerem que os gânglios da base podem estar envolvidos no processamento da informação dolorosa. Achados anatômicos mostraram a existência de projeções nociceptivas de neurônios da substância nigra para o striatum. As primeiras evidências do desenvolvimento dos gânglios da base do sistema dopaminérgico na dor crônica em humanos foram publicadas por Jaaskelainen et al. (2001), cujos resultados sugeriram uma disfunção do sistema dopaminérgico nigro-estriatal nestes pacientes. Assim, novas possibilidades terapêuticas podem ser desenvolvidas para o tratamento da dor crônica.

Segundo Emilien et al. (1999) o córtex pré-frontal, definido como área de projeção cortical essencial do núcleo talâmico mediodorsal, é implicado no controle da atividade locomotora e processo cognitivos, como

afetividade e comportamentos emocionais no homem. Segundo os autores, o córtex pré-frontal é a principal área de atuação dos neurolépticos. Essas características estão ligadas ao comportamento e não a nocicepção, motivo pelo qual a levomepromazina e a acepromazina tiveram efeitos mais evidentes como sedativos do que como agentes antinociceptivos. Provavelmente, o aumento não significativo do tempo de LRRM em relação ao grupo controle estaria mais associado à regulação da atividade locomotora, do que com a própria sensação dolorosa.

Até o presente momento não foram encontrados na literatura dados que possam explicar o efeito antinociceptivo aqui descrito para o azaperone, uma vez que não há relatos de ação desse fármaco sobre o sistema GABAérgico, por exemplo. Assim sendo é possível a formulação de duas hipóteses: (1) o azaperone agiu de maneira intensa deprimindo o córtex motor através da antagonização do sistema dopaminérgico, o que provocaria não a abolição da sensação dolorosa, mas sim a incapacidade dos animais testados de reagirem muscularmente ao estímulo doloroso; (2) o azaperone poderia ter uma ação intensa em receptores dopaminérgicos do tipo D2, associado a uma ação agonista indireta nos receptores GABAérgicos. Esta última hipótese é sustentada pelos relatos de Zhang *et al.* (1997).

CONCLUSÕES

A acepromazina e o azaperone apresentam efeito sedativo relevante. No que se refere à nocicepção, ela é evidente quando da utilização do azaperone, mas não quando os tranquilizantes fenotiazínicos são empregados. Esse efeito, porém, poderia estar relacionado ao relaxamento muscular.

AGRADECIMENTO

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

REFERÊNCIAS

ARAUJO, M. L. **Emprego do azaperone em equinos**. Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais, 1979. 40p. Dissertação de Mestrado - Escola de Veterinária da UFMG, 1979.

CASTRO, E. A. **Emprego do cloridrato de ketamina associado à acepromazina e éter gliceril guaiacol para a indução da anestesia geral pelo halotano em equinos**. Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais, 1981. 49p. Dissertação de Mestrado – Escola de Veterinária da UFMG, 1981.

DRIESSEN, B.; ZARUCCO, L.; KALIR, B.; BERTOLOTTI, L. Contemporary use of acepromazine in the anaesthetic management of male horses and

ponies: a retrospective study and opinion poll. **Equine Veterinary Journal**, v.43, n.1, p.88-98, 2011.

EISENCHLAS, J. H.; GARRIGUE, N.; JUNIN, M.; DE SIMONE, G. G. Low dose levomepromazine in refractory emesis in advanced cancer patients: an open-label study. **Palliative Medicine**, v.19, p.71-75, 2005.

EMILIEN, G.; MALOTEAUX, J. M.; GEURTS, M.; HOOGENBERG, K.; CRAGG, S. Dopamine receptors - physiological understanding to therapeutic intervention potential. **Pharmacology & Therapeutics**, v.84, p.133-156, 1999.

GREEN, B.; PETTIT, T.; FAITH, L.; SEATON, K. Focus on levomepromazine. **Current Medical Research and Opinion**, v.20, n.12, p.1877-1881, 2004.

HATTA, K.; TAKAHASHI, T.; NAKAMURA, H.; FUJII, S.; YAMASHIRO, H.; ASUKAI, N., YONEZAWA, Y. Prolonged upper airway instability in the parenteral use of benzodiazepine with levomepromazine. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v.20, n.1, p.99-101, 2000.

JAASKELAINEN, S. K.; RINNE, J. O.; FORSELL, H.; TENOVUO, O.; KAASINEN, V.; SONNINEN, P.; BERGMAN, J. Role of the dopaminergic system in chronic pain - a fluorodopa-PET study. **PAIN**, v.90, n.3, p.257-260, 2001.

KAMERLING, S. G.; WECKMAN, T. J.; DEQUICK, D. J.; TOBIN, T. A method for studying cutaneous pain perception and analgesia in horses. **Journal of Pharmacological Methods**, v.13, p.267-274, 1985.

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**, v.151, p.1-8, 1988.

LOVE, E. J.; TAYLOR, P. M.; MURRELL, J.; WHAY, H. R. Effects of acepromazine, butorphanol and buprenorphine on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses. **Equine Veterinary Journal**. doi: 10.1111/j.2042-3306.2011.00412.x, 2011

MARQUES, J. A. **Uso do cloridrato de ketamina associado à acepromazina e flunitrazepam na indução da anestesia geral pelo fluotano em equinos**. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 1981. 37p. Dissertação de Mestrado - Escola de Veterinária da UFMG, 1981.

MARQUES, J. A. **Estudo das alterações cardiopulmonares e hematológicas em equinos premedicados com flunitrazepam e levomepromazina e anestesiados pela cetamina**. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, 1986. 54p. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP, 1986.

MARROUM, P. J.; WEBB, A. I.; AESCHBACHER, G.; CURRY, S. H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acepromazine in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v.55, n.10, p.1428-1433, 1994.

MATAQUEIRO, M. I.; D'ANGELIS, F. H. F.; DE-CAROLI-NETO, A.; ROSSI, C. A.; QUEIROZ-NETO, A. Comparative study of the sedative and antinociceptive effects of levomepromazine, azaperone and midazolam in laboratory animals. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.56, n.3, p.340-345, 2004.

MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Manual de anestesia veterinária**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. 432p.

PAWSON, P. Sedativos In: **Farmacologia Clínica de Pequenos Animais**. 1.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p.113-124.

SAMS, R. A.; GERKEN, D. F.; DETRA, R. L.; STANLEY, S. D.; WOOD, W. E.; TOBIN, T. Identification of metabolites of azaperone in horse urine. **American Pharmaceutical Association**, v.85, n.1, p.79-84, 1996.

SANDERSEN, C; MOUITHYS-MICKALAD, A; DE LA REBIE`RE, G; DEBY, G; SERTEYN, D; FRANCK, T. Modulating effects of acepromazine on the reactive oxygen species production by stimulated equine neutrophil. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.38, n.2, p.83-89, 2011.

SHORT, C. E. Fundamentals of pain perception in animals. **Applied Animal Behaviour Science**, v.59, n.1, p.125-133, 1998.

SIVARAMAN, P.; RATTEHALLI, R.; JAYARAM, M. B. Levomepromazine for schizophrenia. **European Psychiatry**, v.26, supplement 1, p.1507, 2011.

ZHANG, S.; TANG, J. S., YUAN, B. Involvement of frontal orbital cortex in descending inhibition of nociception mediated by periaqueductal gray in rats. **Neuroscience Letters**, v.224, n.1, p.142-146, 1997.