

ESTUDO ELETROCARDIOGRÁFICO EM CÃES SUBMETIDOS À APLICAÇÃO INTRAVENOSA DE AMITRAZ

(ELECTROCARDIOGRAPHIC STUDY IN DOGS GIVEN AMITRAZ INTRAVENOUSLY)

(ESTUDIO ELECTROCARDIOGRÁFICO EN PERROS SOMETIDOS A LA APLICACIÓN INTRAVENOSA DE AMITRAZ)

A. FARIAS¹, C. A. A. VALADÃO², N. OLESKOVICZ³, J.C. DUQUE⁴

RESUMO

O amitraz é um inseticida e acaricida empregado com alta eficiência no controle de ectoparasitoses, possuindo características de um agonista de receptor adrenérgico α_2 . Sabe-se que substâncias desse grupo promovem alterações nos parâmetros cardiovasculares, de efeito dose-dependente, como bradicardia, bloqueios sinoatrial e atrioventricular de 1º e 2º graus, redução do débito cardíaco, hipertensão e hipotensão. Dessa forma, pretende-se com esta pesquisa avaliar as possíveis alterações eletrocardiográficas em cães submetidos à administração intravenosa de amitraz. Para tanto, foram utilizados 11 cães adultos, machos e fêmeas, sem raça definida e hípidos. A estes administrou-se, por via intravenosa, amitraz na dose de 1mg.kg^{-1} . As mensurações eletrocardiográficas fizeram-se imediatamente antes da aplicação do fármaco (basal) e 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos após. Efetuou-se o teste t pareado, na avaliação das diferenças das médias, ao longo do tempo, dentro do grupo ($p < 0,05$). Os resultados obtidos foram: diminuição da duração da onda P, logo após a injeção do amitraz, a qual persistiu até os 50 minutos; aumento na duração dos intervalos QT, PT e RR até o final da pesquisa, sem alterações na duração do complexo QRS e na amplitude da onda R e, adicionalmente, presença de bradicardia acentuada. Depreende-se, então, que o amitraz apresenta efeitos similares aos agonistas de receptores adrenérgicos alfa dois, haja vista, a diminuição da frequência cardíaca promovida após a sua aplicação, porém sem a presença de bloqueio sinoatrial ou atrioventricular de 1º e 2º grau.

PALAVRAS-CHAVE: Eletrocardiograma. Amitraz. Cães.

SUMMARY

Amitraz is a widely used alpha-two agonist insecticide and acaricide formamidine that is very effective to control ectoparasites. This drug can promote dose-dependent changes in cardiovascular parameters, such as bradycardia, first and second-degree atrioventricular block, decreased cardiac output, hypertension, and hypotension. Therefore, the aim of this research was to evaluate the possible electrocardiographic changes in dogs receiving an intravenous injection of amitraz. Eleven healthy mongrel mature dogs of either sex were used. They were given amitraz 1mg.kg^{-1} by intravenous route. Electrocardiography was recorded immediately before (baseline level) and then at 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, and 60 minutes after the drug administration. A paired t test was used to analyze data at a significance level of 5% ($p < 0.05$). According to results, amitraz decreased the duration of P wave, and increased QT, PT, and RR intervals. The QRS complex

¹ Médico Veterinário - Professor Farmacologia Veterinária - União Pioneira de Integração Social, Brasília, DF

² Médico Veterinário - Professor Adjunto Anestesiologia Veterinária - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária - Unesp - Jaboticabal, SP 14884-900 valadao@fcav.unesp.br

³ Médico Veterinário - Professor Anestesiologia Veterinária - CAV - UDESC Lages, SC

⁴ Médico Veterinário - Doutorando do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária - FCAV/Unesp - Jaboticabal, SP

remained unchanged, and a severe bradycardia was observed. It is possible to assume that amitraz produced typical alpha-two agonist cardiovascular effects, leading to bradycardia, although neither first nor second-degree atrioventricular block were observed.

KEY -WORDS: ECG. Amitraz. Dogs.

RESUMEN

El amitraz es un insecticida y acaricida, empleado con alta eficiencia en el control de ectoparasitosis, que posee características de agonista do receptor adrenérgico α_2 . Se sabe que sustancias de ese grupo promueven alteraciones dosis-dependientes en los parámetros cardiovasculares como bradicardia, bloqueos sinoatrial e atrioventricular de 1^{er} y 2^o grados, reducción del gasto cardíaco, hipertensión e hipotensión. De esa forma, con esta investigación se pretende evaluar las posibles alteraciones electrocardiográficas en perros sometidos a la administración intravenosa de amitraz. Con ese fin fueron utilizados 11 perros adultos, machos y hembras, mestizos y saludables. A estos animales se les administró, por vía intravenosa, amitraz, en la dosis de 1mg/kg. Las medidas electrocardiográficas fueron realizadas inmediatamente antes de la aplicación del fármaco (basal) y 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos después. Se usó el teste T pareado, en la evaluación de las diferencias de las medias a lo largo del tiempo, dentro del grupo ($p < 0,05$). Los resultados fueron: disminución de la onda P después de la inyección del amitraz, que persistió hasta los 50 minutos; aumento de la duración de los intervalos QT, PT y RR hasta el final del experimento, sin alteraciones en la duración del complejo QRS ni en la amplitud de la onda R; y, adicionalmente, presencia de bradicardia acentuada. Se concluye entonces que el amitraz presenta efectos similares a los de los agonistas de receptores adrenérgicos α_2 , como disminución de la frecuencia cardíaca promovida después de su aplicación, sin embargo sin la presencia de bloqueo sinoatrial o atrioventricular de 1^{er} o 2^o grados.

PALABRAS-CLAVE: Electrocardiograma. Amitraz. Perros.

INTRODUÇÃO

O amitraz [N'-(2,4-dimetilfenil)-N-{[2,4-(dimetilfenil)imino]metil}-N-metilmetanimidamida] é um inseticida e acaricida formamidínico empregado em larga escala, com alta eficiência no controle de ectoparasitoses em diversas espécies (COSTA et al., 1989; JOHANSSON et al., 1980; COLLISON et al., 1981). Destacam-se, porém, as frequentes intoxicações por essa substância em cães, caracterizadas por depressão do SNC, sedação, bradicardia, hipotensão, hipotermia, hiperglicemia, poliúria e vômitos (GEARY, 1981, DOBOZY, 1982, HSU e KAKUK, 1984, LARSSON e GONÇALVES, 1986, HSU e SHCAFFER, 1988, SAKATE, 1988, JONES, 1990, DUNCAN, 1993, GROSSMAN, 1993, HUGNET et al., 1996).

Os mecanismos de ação tóxica ainda não foram bem elucidados, conjecturando-se uma possível ação inibitória sobre a enzima monoaminoxidase (MAO) (BONSALL e TURNBULL, 1983, HSU e KAKUK, 1984, MOSER e MACPHAIL, 1989), uma vez que o amitraz inibiu "in vitro" a MAO do fígado e do cérebro de ratos e camundongos.

Por outro lado, descreve-se outro mecanismo de ação do amitraz, o qual justifica alterações principalmente no sistema nervoso autônomo (SNA), atuando sobre os adrenoceptores alfa dois (HSU e KAKUK, 1984, HSU e HOPPER, 1986). Adicionalmente, Gilbert e Dyer (1988)

constatarem que o amitraz diminuiu os potenciais pós-sinápticos excitatórios aumentando-lhes a amplitude, reforçando a hipótese do mecanismo supracitado.

Os agonistas α_2 são drogas derivadas da tiazina que possuem ação sedativa, miorelaxante e analgésica dose-dependente e relacionados com a afinidade pelos receptores adrenérgicos do tipo alfa dois pré e pós-sinápticos, no sistema nervoso central e periférico. A estimulação dos receptores pré-sinápticos reduz a liberação de noradrenalina através de um mecanismo de retroalimentação negativa (SHORT, 1987, FLACKE, 1990, MAZE e TRANQUILI, 1991, BOOTH, 1992, DAUNT e MAZE, 1992, MACDONALD e VIRTANEN, 1992, EISENACH, 1993, MASSONE, 1994, OLIVA, 1994, SABBE et al., 1994, THURMON et al., 1996). Ressalta-se o efeito cardiocirculatório promovido por este fármaco, que se caracteriza pela hipertensão transitória em função do estímulo alfa dois pós-sináptico na musculatura lisa vascular, causando vasoconstrição (DOHERTY, 1988, BOOTH, 1992b). Ocorre bradicardia, redução do débito e da contratilidade cardíacos como resultado do reflexo vagal, depressão simpática e central. Uma subsequente hipotensão é observada, decorrente do estímulo em receptores pré-sinápticos centrais e periféricos (MUIR e PIPER, 1977, CLARKE e TAYLOR, 1986, SABBE et al., 1994). Bradicardia com bloqueios sinoatrial e atrioventricular de 1^o e 2^o graus têm sido reportados

(MASSONE, 1994).

Bonsall e Turnbull (1983) evidenciaram que o amitraz, quando administrado por via oral em coelhos, produz bradicardia e hipotensão, o que seria explicado por ações nos adrenoceptores pré-sinápticos.

Bradicardia acentuada e hipotensão foram constatadas em cobaias tratadas com amitraz intravenosamente e anestesiadas com pentobarbital (PASCOE e REYNOLDSON, 1986). Os estudos "in vitro", com átrio isolado dessas cobaias, permitiram inferir que essa depressão cardiovascular muito provavelmente ocorra por alterações no sistema nervoso autônomo do que em relação a um efeito cardíaco direto significativo. Consoante com estes resultados, Hyeonho et al. (1999) descreveram que o efeito bradicardizante do amitraz em coelhos ocorre de modo dose-dependente, sendo bloqueado por vagotomia, sugerindo que o amitraz pode reduzir a frequência cardíaca pelo aumento dos níveis de acetilcolina com a ativação do nervo vago.

Os estudos de Schaffer et al. (1990), empregando ioimbina e quatro outros antagonistas não específicos para α_2 , na reversão da depressão de resposta de fuga, induzida pelo amitraz em cães, confirmaram que os seus efeitos são mediados pelos adrenoceptores α_2 . Hsu e Hopper (1986) constataram, num estudo em campo aberto, que o amitraz em cães aboliu a fase exploratória e não exploratória, sendo prontamente revertidas com a administração de ioimbina. Sakate (1990) descreveu que esse agente também diminui a atividade geral de ratos em campo aberto e além do que reduziu a agressividade, em camundongos, induzida pelo isolamento social. Por sua vez, Flório (1991) observou que a diminuição da atividade geral dos ratos foi acompanhada pela redução da temperatura corpórea e da pressão arterial média.

Hsu et al. (1986) relataram a ocorrência de bradicardia e arritmia sinusal após administração intravenosa de amitraz além de uma hipertensão barorreflexa em cães e que o efeito bradicárdico foi revertido por um antagonista adrenoceptor α_2 , a ioimbina, mas não pelo agente bloqueador de adrenoceptor α_1 , o prazosin. A atropina preveniu a bradicardia, porém potencializou a hipertensão induzida pelo amitraz.

Adicionalmente, Cullen e Reynoldson (1988) concluíram que o amitraz, pela via intravenosa em cães, promove seus efeitos cardiovasculares pela estimulação de adrenoceptor α_2 , com similaridades às ações da clonidina e xilazina.

Segundo Bonsal e Turnbull (1983), o metabolismo do amitraz é rápido e extenso, portanto, os efeitos farmacológicos observados são reversíveis, com recuperação completa ocorrendo em poucas horas ou dias, dependendo da dose administrada. De modo semelhante, Costa et al. (1989) descreveram que o amitraz interage com os receptores adrenérgicos do tipo α_2 , de forma

competitiva e reversível, sem produzir efeito cumulativo, mesmo após a reaplicação e têm taxa de eliminação dependente da biotransformação.

Hsu e Kakuk (1984) observaram que tanto o amitraz como a clonidina e a xilazina causam midríase e bradicardia dose-dependente em ratos, bloqueadas pela ioimbina. Cullen e Reynoldson (1987), utilizando três doses diferentes de amitraz (1, 2 e 5mg.kg⁻¹) em cães anestesiados, observaram um aumento de pressão sanguínea imediatamente após injeção, que persistiu por uma hora. Bradicardia e depressão da frequência respiratória também foram observadas para as três doses. Além do que Reynoldson e Cullen (1996) descreveram que o amitraz (60µg.kg⁻¹), pela via intravenosa, deprime a resposta reflexa barorreceptora à oclusão bilateral da artéria carótida em cães e que a ioimbina (30µg.kg⁻¹) reverte este quadro.

Os estudos de Cullen e Reynoldson (1990ab) confirmaram a existência de bradicardia e hipertensão em cães anestesiados, com doses sucessivas e crescentes de amitraz pela via intravenosa. Também comprovaram que este fármaco estimula os adrenoceptores α_1 e α_2 para produção de vasoconstrição, sendo provavelmente o seu efeito hipotensor, mediado pelos adrenoceptores α_2 do sistema nervoso central.

Num ensaio clínico sobre os efeitos do amitraz em cães, Sakate (1988) não observou alteração significativa sobre a frequência de pulso. Schwartz et al. (1993) descreveram a ocorrência de arritmia sinusal pronunciada com bloqueio sinoatrial em um cão intoxicado por amitraz. Uma estimulação do sistema nervoso autônomo e de algumas regiões do cérebro podem produzir alterações eletrocardiográficas importantes (TILLEY, 1992). Além do que são reconhecidas as ações catecolaminérgicas e colinérgicas sobre o nódulo sinusal em relação à despolarização diastólica lenta (CARNEIRO, 1983).

Um aumento do tônus vagal pode induzir uma arritmia sinusal, bloqueio sinoatrial e parada sinusal (CARNEIRO, 1983; TILLEY, 1992). Tal fato também é imputado para as alterações que ocorrem na configuração da onda P (p. ex., marcapasso migratório).

Fármacos que agem no sistema nervoso autônomo podem influenciar o intervalo QT, diretamente ou pela alteração da frequência cardíaca (BROWNE et al., 1982, TILLEY, 1992).

Alterações no traçado eletrocardiográfico da onda T são consideradas anormais, na maioria das vezes, podendo estar correlacionadas com flutuações do tônus autonômico, dentre outras (TILLEY, 1992).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 11 cães machos ou fêmeas, pesando entre 7 e 18 quilos, adultos, de idade inferior a 5 anos, sem raça definida e que não tinham tido contato

com amitraz, nos últimos 6 meses. Esses animais foram vermifugados e mantidos aos pares em canis do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Universidade Estadual Paulista - *Campus* de Jaboticabal, com ração industrializada (20g.kg⁻¹/dia) e água *ad libitum*.

Foi-lhes administrado pela via intravenosa, amitraz (Laboratório Sintesul, Pelotas, RS.) na dose de 1mg.kg⁻¹. Procedeu-se ao registro eletrocardiográfico (ECG) em derivação DII com emprego de eletrocardiógrafo computadorizado (Eletrocardiógrafo Digital Mod. ECGPC. Tecnologia Eletrônica Brasileira. São Paulo, SP), onde foram observados os valores referentes à duração e amplitude da onda P (Ps e PmV), duração do complexo QRS (QRSs), amplitude da onda R (RmV), duração do intervalo entre as ondas Q e T (QT), intervalo entre duas ondas R subsequentes (RR) e polaridade da onda T. Também foi observada a presença, ou não, de figuras eletrocardiográficas anormais.

Foi mensurada, ainda, a frequência cardíaca (FC) pelo intervalo R-R obtido no eletrocardiógrafo computadorizado.

Os momentos estabelecidos para o registro destas variáveis foram imediatamente antes da aplicação do fármaco (basal) e 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos após.

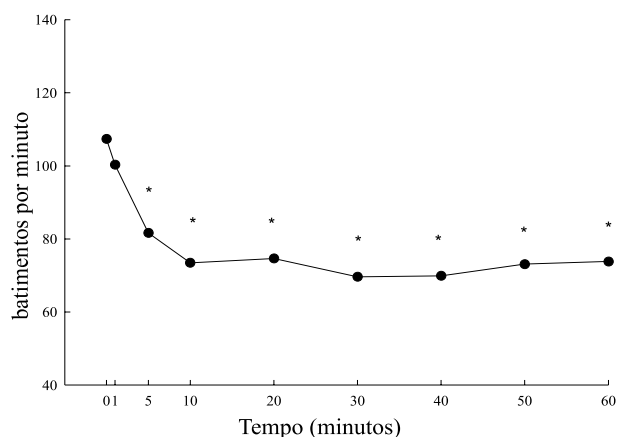


Gráfico 1 - Média dos valores de frequência cardíaca (batimentos por minuto) em onze cães tratados com amitraz (1mg.kg⁻¹) pela via intravenosa. * - significativamente diferente de T0 pelo teste t - pareado (p<0,05).

A avaliação estatística dos dados foi efetuada pelo teste t pareado, na avaliação das diferenças das médias ao longo do tempo dentro do grupo (p<0,05), usando o software Jandel SigmaStat for Windows, Jandel Corporation, 1993.

Tabela 1- Média dos valores de duração da onda P (milissegundos/ms), amplitude da onda P (milivolts/mV), intervalo PR (milissegundos/ms), duração do complexo QRS (milissegundos/ms), amplitude da onda R (milivolts/mV), intervalo QT (milissegundos/ms), intervalo RR (milissegundos/ms), intervalo PT (milissegundos/ms) e da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minutos (bat./min) de onze cães tratados com amitraz (1mg.kg⁻¹) pela via intravenosa.

	Tempo (minutos)								
	Basal	1	5	10	20	30	40	50	60
onda P (ms)	54,00	45,00*	39,09*	44,82*	46,64*	48,18*	49,36*	49,27*	54,91
onda P (mV)	0,15	0,12	0,10*	0,11	0,12	0,15	0,14	0,14	0,14
intervalo PR (ms)	115,00*	103,30*	92,91	108,45	114,64	120,00	117,27	120,64	124,27
complexo QRS (ms)	69,18	61,00	62,36	62,73	59,09	59,91	60,00	64,91	65,73
onda R (mV)	0,94	0,82	0,88	0,85	0,80	0,80	0,81	0,83	0,84
intervalo QT (ms)	213,36	206,60	217,64	225,00	231,18*	241,09*	247,36*	248,18*	254,27*
intervalo RR (ms)	560,55	637,60	782,64*	793,00*	829,36*	823,55*	876,18*	839,09*	790,18*
intervalo PT (ms)	306,73	283,50	301,55	322,00*	335,73*	353,91*	357,55*	359,91*	362,00*
FC (bat./min)	107,36	100,30	81,64*	73,45*	74,64*	69,64*	69,91*	73,09*	73,82*

* - significativamente diferente do basal pelo teste t-pareado (p<0,05).

RESULTADOS

Nenhum animal apresentou dor à aplicação intravenosa de amitraz.

Na avaliação das ondas e intervalos eletrocardiográficos, um resultado bem pronunciado foi a diminuição da duração da onda P logo após a injeção de amitraz, a qual persistiu até os 50 minutos (Tabela 1).

Houve um aumento na duração do intervalo QT, a partir de 20 minutos da aplicação do fármaco até o final do experimento (Tabela 1). À semelhança do QT, o intervalo PT apresentou-se aumentado desde os 10 minutos até o final da pesquisa (Tabela 1).

Em relação ao intervalo RR, observou-se um aumento desde 5 minutos, que se manteve até os 60 minutos (Tabela 1). A frequência cardíaca apresentou uma diminuição a partir de 5 minutos e que perdurou até o final do estudo (Tabela 1 e Figura 1).

No tocante ao intervalo PR, observou-se uma diminuição inicial até o quinto minuto, com uma recuperação para os valores basais (Tabela 1). A amplitude da onda P apresentou uma diminuição somente no quinto minuto (Tabela 1). Não houve alterações quanto à duração do complexo QRS e à amplitude da onda R (Tabela 1). A onda T caracterizou-se pela apresentação bifásica após aplicação do fármaco e, posteriormente, sua inversão até os 60 minutos.

Vale ressaltar que em outros três animais administrados somente o diluente e aferida a atividade elétrica cardíaca, conforme metodologia supracitada, para descartar o seu possível efeito sobre este parâmetro. Fato comprovado durante a experimentação.

DISCUSSÃO

Observou-se uma diminuição consistente e duradoura da frequência cardíaca após a injeção intravenosa de amitraz (BONSALL e TURNABALL, 1983, HSU e KAKUK, 1984, HSU e HOPPER, 1986, HSU et al., 1986, PASCOE e REYNOLDSON, 1986, CULLEN e REYNOLDSON, 1987, CULLEN e REYNOLDSON 1990ab, REYNOLDSON e CULLEN, 1996, HYENOHO et al., 1999), apesar de Sakate (1988) não ter observado esta diminuição nos cães banhados com amitraz, em diferentes doses. Ressalta-se que alguns desses animais tiveram a frequência cardíaca diminuída, o que supõe que haja uma variação individual diante desse fármaco.

Sugere-se que a bradicardia possa ser causada pelo efeito central do amitraz nos receptores alfa dois adrenérgicos pré-sinápticos (HSU e KAKUK, 1984, SAKATE, 1990), resultando numa diminuição de atividade simpática e predomínio da parassimpática.

Contrariamente ao relatado por Tyley (1992) e Miller e Tilley (1995), os quais descrevem que o aumento de

atividade vagal resulta numa diminuição da velocidade de condução atrioventricular com aumento do intervalo PR e aparecimento de bloqueios atrioventriculares de primeiro ou segundo grau, este fato não foi evidenciado em nosso experimento, apesar de Ter havido uma diminuição de duração da onda P, sugerindo um retardo de despolarização atrial.

Também houve um aumento no intervalo QT. Sabe-se que fármacos que têm influência sobre o sistema autônomo podem contribuir para que ocorram alterações no intervalo QT, de modo direto ou indireto, pela mudança na FC, de maneira inversamente proporcional a ela, fato ocorrido neste experimento (SCHWARTZ e MALLIANI, 1975, BROWNE et al., 1982 e TILLEY, 1992).

Adicionalmente, constatou aumento do intervalo PT o que representa o período de tempo transcorrido entre o início da despolarização atrial e o final da repolarização ventricular (TILLEY, 1992).

O comportamento do intervalo RR representa alterações decorrentes da frequência cardíaca (TILLEY, 1992), o qual também varia de modo inversamente proporcional ao aumento do intervalo RR, fato constatado em nosso experimento.

Foram constatadas alterações na polaridade da onda T, as quais são consideradas anormais (TILLEY, 1992, MILLER e TILLEY, 1995), fato que pode ser considerado inespecífico e secundário as alterações no tônus vagal (SCHWARTZ e MALLIANI, 1975, TILLEY, 1992).

CONCLUSÃO

Depreende-se que o amitraz apresenta efeitos similares aos agonistas de receptores adrenérgicos alfa dois, haja vista, a bradicardia promovida após a sua aplicação, porém sem a presença de bloqueios sino-atrial e atrioventricular de 1º e 2º grau, os quais são comumente observados.

ARTIGO RECEBIDO: Setembro/2003
APROVADO: Janeiro/2005

REFERÊNCIAS

- BONSALL, J. L., TURNBULL, G. J. Extrapolation from safety data to management of poisoning with reference to amitraz (a formamidine pesticide) and xylene. **Human Toxicology**, v.2, p. 578-592, 1983.
- BOOTH, N. H. Agentes psicotrópicos. In: BOOTH, N. H., McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**, cap. 17, p. 287-314, 1992a.

- BOOTH, N. H. Analgésicos não narcóticos. In: BOOTH, N. H., McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. p. 262-288, 1992 b.
- BROWNE, K. F., DOUGLAS, P., ZIPES, M. D. Influence of the autonomic nervous system on the QT interval in man. **American Journal of Cardiology**, v. 50, p. 1099, 1982.
- CARNEIRO, E. F. **O eletrocardiograma**. 3ed., 1983. 660p.
- CLARKE, K. W., TAYLOR, P. M. Detomidine: a new sedative for horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 18, n. 5, p. 366-370, 1986.
- COLLISON, C. H., DANKA, R. G., KENNEL, D. R. Evaluation of permethrin, carbaryl and amitraz for the control of northern fowl mites on caged chicken. **Poultry Science**, v. 60, p. 1812-1817, 1981.
- COSTA, L. G., OLIBET, G., WU, D. Acute and chronic effects of the pesticide amitraz on α_2 -adrenoceptors in the mouse brain. **Toxicology Letters**, 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**, 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 of Internal Pharmacodynamics and Therapeutics**, v. 296, p. 45-46, 1988.
- CULLEN, L. K., REYNOLDSON, J. A. Central and peripheral α -adrenoceptor actions of amitraz in the dog. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 13, n. 1, p. 86-92, 1990a.
- CULLEN, L. K., REYNOLDSON, J. A. Effects of amitraz on nerve conduction and neuromuscular transmission in anesthetized dogs. **Research Veterinary Science**, v. 48, n. 2, p. 162-164, 1990b.
- DAUNT, D. A., MAZE, M. α_2 adrenergic agonist receptors, sites, and mechanisms of action. In : SHORT, C. E. **Animal pain**. chap. 8. p. 155-180, 1992.
- DOBOZY, V. S. Mitaban safety. **DMW**, v. 13, p. 54-55, 1982.
- DOHERTY, T. J. Physiologic effects of α_2 adrenergic receptors. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 192, n. 11, 1988.
- DUNCAN, K. L. Treatment of amitraz toxicosis. Letter. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 203, p. 1115-1116, 1993.
- EISENACH, J. C. Epidural clonidine: Analgesia in obstetrics. Sheep studies. **Anesthesia**, v. 35, p. 458-459, 1993.
- FLACKE, J. Opioid anesthesia and the α_2 agonists. **Anesthesia and Analgesia**, v. 70, p. 407-413, 1990.
- FLÓRIO, J. C. **Sobre o mecanismo de ação do praguicida amitraz no sistema nervoso central**. São Paulo, SP. 1991. Tese (Doutorado) Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
- GEARY, M. R. Ectodex dog wash, a preliminary report. **Veterinary Dermatology Newsletter**, v.6, p.63-68, 1981.
- GILBERT, M. E., DYER, R. S. Increased hippocampal excitability produced by amitraz. **Neurotoxicology and Teratology**, v.10, p. 229-235, 1988.
- GROSSMAN, M. R. Amitraz toxicosis associated with ingestion of an acaricide collar in a dog. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 203, p.55-57, 1993.
- HSU, W. H., HOPPER, D. L. Effect of yohimbine on amitraz-induced CNS depression and bradycardia in dogs. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 18, n. 3, p. 423-429, 1986.
- 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**, n. 73, p. 411-415, 1984.
- 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**, n. 84, p. 418-422, 1986.
- HSU, W. H., SCHAFFER, D. D. Effects of topical application of amitraz on plasma glucose and insulin concentration in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 49, n. 1, p. 130-131, 1988.
- HUGNET, C., BUROFOSSE, F., PINEAUX, X., CADORE, J. L., LORGUE, G., BERNY, P. J. Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 57, n. 10, p. 1506-1510, 1996.

- HYEONHO, K., DONGHO, S., SEUNGYOUL, N., JAEHA, K., SUNGHO, K., HAGJAE, P., YEONHEE, C. Studies on the pesticide amitraz-induced bradycardia. **Korean Journal of Veterinary Research**, v. 39, n. 4, p. 710-714, 1999.
- JOHANSSON, L. G., NILSSON, O., OLEVALL, O. Amitraz (Tactic) for control of pig mange. **Nordic Veterinary Medicine**, v. 32, p. 161-164, 1980.
- JONES, R. D. Xylene/Amitraz: A pharmacological review and profile. **Veterinary Human and Toxicology**, v. 32, n. 5, p. 446-448, 1990.
- LARSSON, C. E., GONÇALVES, M.A. Aspectos clínicos da terapia da demodicose canina generalizada com diamidina (amitraz). **Cães e Gatos**, v. 1, p.6-10, 1986.
- MACDONALD, E., VIRTAGEN, R. Chemistry and pharmacokinetics of the alpha two adrenoceptors agonists. In: **Animal pain**, New York: Churchill Livingstone, 1992. chap. 9. p. 181-191, 1992.
- 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. **Anesthesia**, v. 74, n. 5, p.581-605, 1991.
- MILLER, M. S., TILLEY, L. P. **Manual of canine and feline cardiology**. 2.ed., Philadelphia: W.B Saunders, 1995, 562p
- MOSER, V. C., MACPHAIL, C. R. Investigations of amitraz neurotoxicity in rats. I -Effects on operant performance. **Fundamental and Applied Toxicology**, v.9, p. 131-139, 1987.
- MOSER, V. C., MACPHAIL, C. R. Investigations of amitraz neurotoxicity in rats. III- Effects on motor activity and inhibition of monoamine oxidase. **Fundamental and Applied Toxicology**, v.12, p. 12-22, 1989.
- MUIR, W. W., PIPER, F. S. Effect of xylazine on indices of myocardial contractility in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v. 38, p. 1421-1429, 1977.
- OLIVA, V. N. L. S. Agonistas e antagonistas em Anestesiologia Veterinária. In: ENCONTRO DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 1., Botucatu, SP, 1994. **Resumos...** p. 59-64.
- PASCOE, A. L., REYNOLDFSON, J. A. The cardiac effects of amitraz in the guinea-pig in vivo and in vitro. **Compendium of Biochemistry and Physiology C**, v. 83, n. 2, p. 413-417, 1986.
- REYNOLDFSON, J. A., CULLEN, L. K. Amitraz depresses cardiovascular responses to bilateral carotid occlusion. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 19, n. 1, p. 22-26, 1996.
- SABBE, M. B., PENNING, J. P., OZAKI, G. Spinal and systemic action of the alpha two receptor agonist dexmedetomidine in dogs. **Anesthesia**, v. 80, p. 1057-1072, 1994.
- SAKATE, M. **Efeitos clínicos, hematológicos e anatomopatológicos da aplicação tópica do amitraz em cães clinicamente normais e em cães portadores de escabiose canina**. Botucatu, SP, 1988. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.
- SAKATE, M. **Efeitos comportamentais do Amitraz (Triatox®)** São Paulo, SP. 1990. 183 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.
- 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**, n. 104, p. 543-547, 1990.
- SCHWARTZ, D. S., LARSSON, M. H. M. A., FIGUEIREDO, C. Estudo das arritmias cardíacas em cães. In: CONGRESSO BRASILEIRO DA ANCLIVEPA, 15., 1993, Rio de Janeiro, RJ. 1993. **Resumos...** p.123.
- SCHWARTZ, P. J., MALLIANI, A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long QT syndrome. **American Heart Journal**, v. 89, p. 45, 1975.
- SHORT, C. E. Neuroleptoanalgesia and alpha-adrenergic receptor analgesia. In: _____. (Ed.). **Principles and practice of veterinary anaesthesia**. Baltimore: Williams e Wilkins, 1987. chap. 5. p. 47-57.
- TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiography**, 3th ed. Philadelphia: Lea&Febiger, 1992. 470p.
- THURMON, J. C., TRANQUILLI, W., BENSON, G. J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: _____. (Ed.). **Veterinary anesthesia**. Philadelphia: Lea e Febiger, 1996. chap. 8, p. 183-209.