

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS DA INFUSÃO
CONTÍNUA DE AMITRAZ OU DE ROMIFIDINA EM
EQUINOS ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO.
DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS
DO AMITRAZ.**

Marina Ceccato Mendes

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutora em Cirurgia Veterinária - Área de Concentração Cirurgia Veterinária.

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

MARINA CECCATO MENDES - nascida na cidade de São Carlos - SP, em 29 de setembro de 1976, filha de Claudio Martins Mendes e Maria Dolores Ceccato Mendes. É Bióloga formada em dezembro de 1997 pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e Médica Veterinária formada em dezembro de 2004 pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (FCAV-UNESP, Câmpus de Jaboticabal). Em novembro de 2000 obteve o grau de Mestre em Ciências Biológicas - Área de Zoologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (IB-UNESP, Câmpus de Rio Claro), sob orientação do Prof. Dr. Augusto Shinya Abe, tendo sido bolsista do CNPq. Desenvolveu três trabalhos de Iniciação Científica durante a graduação em Medicina Veterinária, tendo sido bolsista da FAPESP. Foi responsável pelas disciplinas de Zoologia de Vertebrados I, Zoologia de Vertebrados II e Fisiologia Animal do curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Faculdade de Educação São Luis de Jaboticabal, de 2004 a 2009. Ingressou no Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP, Câmpus de Jaboticabal, em 2005. Publicou dois artigos em periódicos indexados, em 2007 e 2008, com temas relacionados à tese de doutorado. Realizou estágio de doutoramento no Centro de Ciência Animal e Veterinária (CECAV) da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (UTAD, Vila Real - Portugal), tendo sido bolsista do Programa de Bolsas de Alto Nível da União Europeia para a América Latina (Programa ALBan) de fevereiro a julho de 2008, sob orientação do Prof. Dr. Luis Miguel Joaquim Marques Antunes.

“ Bendito seja o mesmo sol de outras terras
Que faz meus irmãos todos os homens
Porque todos os homens, um momento no dia, o olham como eu,
E nesse puro momento
Todo limpo e sensível
Regressam lacrimosamente
E com um suspiro que mal sentem
Ao homem verdadeiro e primitivo
Que via o sol nascer e ainda o não adorava.
Porque isso é natural - mais natural
Que adorar o ouro e Deus
E a arte e a moral... ”

Alberto Caeiro
(*in* O Guardador de Rebanhos - XXXVIII)

“ Lembrou-se de como era antes destes momentos de agora. Ela
era antes uma mulher que procurava um modo, uma forma. E
agora tinha o que na verdade era tão mais perfeito: era a grande
liberdade de não ter modos nem formas. ”

Clarice Lispector
(*in* Uma Aprendizagem ou O Livro dos Prazeres)

“ Há entre quem sou e estou
Uma diferença de verbo
Que corresponde à realidade. ”

Álvaro de Campos
(*in* Datilografia)

Dedico este trabalho,

Ao **Bolinha**, ao **Douro**, ao **Dúvida**, ao **Farelo**, ao **Gordo**, ao **Mansinho**, ao **Pedágio** e ao **Tronchinho**, que dele participaram com tão boa vontade e capacidade de superação de seus próprios medos antigos.

Às minhas avós **Maria Dolores Ceccato (vó Lola)** e **Odila Rodrigues Martins (vó ‘Dila)**, por serem parte responsável pelo começo da minha existência.

Ao meu pai, **Claudio Martins Mendes**, que segue sendo o meu maior exemplo, mesmo sem perceber.

À minha mãe, **Maria Dolores Ceccato Mendes**, pelo apoio e pela paciência com meus momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão, pela orientação e pela dedicação à minha formação intelectual, científica e profissional. Por ter incentivado os meus planos. Por ter proporcionado a realização de uma das minhas maiores paixões: trabalhar com cavalos. Por ter acreditado em meus potenciais.

Aos Profs. Drs. Anderson Farias, Antonio de Queiroz-Neto, Helenice de Souza Spinosa, José Antonio Marques, José Corrêa de Lacerda Neto, Júlio Carlos Canola, Newton Nunes e Stélio Pacca Loureiro Luna, pelas correções e sugestões para aprimoramento deste trabalho.

À minha mãe e ao meu pai, por serem exemplos de vida acadêmica, de vida honesta, de amor, carinho e respeito com os animais, as plantas e a vida, de amor e dedicação aos estudos e ao trabalho, de dedicação à criação de suas filhas. Fontes de amor, de carinho, de aconchego e apoio. Por às vezes serem abrigo contra a tempestade, e por outras vezes me fazerem sair na chuva. Por me acalmarem quando era preciso, e por me provocarem quando era, igualmente, preciso. Por me incentivarem e me apoiarem em todos os meus estudos e empreitadas, mesmo quando isto significou voltar atrás e recomeçar. Por tudo o que entendem, pelo que não entendem, pelo que apenas respeitam, e pelo que se esforçam para respeitar. Pela vida que me deram, não só a concepção e a criação, mas por terem se empenhado em fazer de mim o melhor que eu poderia ser.

À minha irmã, Heloisa, simplesmente por ter escolhido ser minha irmã, além dos laços de sangue. É um grande sentimento de felicidade e paz ver que você desabrochou nesta tão linda e forte mulher.

À minha Vó Lola, por ser a coisa mais doce, e ao mesmo tempo forte, que eu tenho na vida. Por ser minha amiga e companheira, ainda que o tempo venha sendo escasso, ainda que a sua memória por ora se esvaeça. Nós seremos maiores do que isso.

À minha Vó Odila, pelo carinho que tinha e eu não compreendi a tempo, pois tive que cruzar o oceano para entender. Ainda teremos outros tempos e outras chances.

Ao meu Gui, meu amado, meu melhor amigo, meu companheiro. Por me respeitar e por confiar em mim. Por sempre ter incentivado e nunca nem tentado impedir os meus voos. Por me ajudar a entender tantas coisas que não entendo. Por ser sempre um brilhozinho nos meus olhos. Por ser capaz de aguentar o meu mau humor quando ele vem, imperial, com toda sua fúria... mas, principalmente, por ser capaz de revertê-lo como ninguém. Por partilhar comigo tantos sonhos e paixões. Por ter sido e continuar sendo capaz de me esperar. Pela sua paciência e sua sinceridade absolutas. Pela sua alegria, força e capacidade de ser racional quando é necessário, que são exemplos para mim.

Ao Bolinha, com sua astúcia e curiosidade. Ao Douro, com sua meiguice desconfiada. Ao Dúvida, com seu medo às vezes descontrolado. Ao Farelo, com sua delicadeza e seus bons modos. Ao Gordo, com a sua aparente indiferença e majestade. Ao Mansinho, com sua disciplina e sua capacidade de aceitação de todas as coisas. Ao Pedágio, com sua curiosidade mansa. Ao Tronchinho, com toda sua energia. Aos meus amigos cavalos, que mais do que se submeter, aceitaram trabalhar comigo, confiaram em mim, e colaboraram em tudo mais do que seria de se esperar. Por terem me deixado cuidar deles com carinho, ainda que merecessem muito mais do que pude dar. Não consegui fazer tudo o que queria por vocês...

À Andréa e à Lu, minhas amigas queridas, pela amizade, pela companhia, pelas conversas, pelos desabafos e pelo apoio.

Ao André, pelo apoio irrestrito durante todo o experimento, e pelas conversas sobre rock'n'roll, tão desestressantes.

Ao André Escobar, à Andréa Del Pilar Uribe Diaz, ao Caio Abimussi, ao João Henrique Perotta, à Luciane Laskoski, ao Paulo Alécio Canola, à Maristela de Cássia Seudo Lopes, ao Marsel de Carvalho Pereira e à Renata Gebara Sampaio Dória pela ajuda primorosa e essencial na execução do experimento.

Aos funcionários e aos residentes do setor de Grandes Animais do Hospital Veterinário, pela paciência comigo e com os cavalos, por terem tantas vezes facilitado nosso trabalho e pelo apoio na resolução de problemas com os animais.

Ao Edson Giangrecco, pela amizade, pelo empenho no cuidado com os cavalos e por ter ajudado tanto quando as coisas ficaram difíceis.

À Renata Lemos Nagib Jorge, pelo apoio nos procedimentos laboratoriais.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária, por todos os ensinamentos recebidos.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária e do Hospital Veterinário que colaboraram com e permitiram a execução deste trabalho.

Ao Professor Dr. Carlos Eduardo S. Miranda, docente do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), pela orientação na parte analítica desta pesquisa, e por ter permitido meu acesso ao laboratório para a realização das análises.

À farmacêutica Silvana M. Silva, responsável pelo Laboratório de Biofarmacologia do Curso de Ciências Farmacêuticas da UNAERP, pelos ensinamentos e pela imensa ajuda na execução das análises.

À amiga Renata Gemio dos Reis, por ter ajudado tanto no meu processo interno de descoberta e desmistificação da cromatografia.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária desta instituição, pela oportunidade de realização desta etapa acadêmica.

À FAPESP, pelo auxílio financeiro ao meu aprimoramento e à realização desta pesquisa (Processo nº 05/00979-0).

Ao Prof. Dr. Augusto Shinya Abe, por tudo o que me ensinou, por todo o respeito, pela amizade e por todo o apoio que sempre me deu.

Ao Prof. Dr. Luis Miguel Joaquim Marques Antunes, pela oportunidade de conhecer outras fronteiras e um outro mundo.

À minha linda e querida amiga trasmontana Susana Brás, por ter potencializado o encontro com as minhas raízes, e feito mais doce a minha estada

em seu tão lindo país, da mesma forma com que torna agora mais amargas as saudades. Por ter me acolhido em sua terra e me levado à sua família, coisa esta que não tem preço, por ter valor infinito... Por continuar ao meu lado, mesmo que um oceano nos separe.

Ao Pedro Amorim, por compartilhar seus conhecimentos comigo, os médico-científicos e todos os outros, culturais. Por participar tão intensamente do meu autoconhecimento, em tão curto período. Por tanta identificação mútua. Por todas as lições que me deu. Pela amizade, que não cabe em palavras, e pelo acolhimento em sua terra e sua família.

À Isabel Labouriau e ao José Basto Gonçalves, pela amizade, pela bondade infinita, pelo acolhimento irrestrito, e por terem permitido que eu fizesse parte de suas vidas durante sete meses, de maneira tão intensa. Não existe forma de expressar a intensidade da minha gratidão a vocês. Saudades.

À Monique Mantovani, à Naila Cristina Vilaça Lourenço e à Aline Vieira Godoy, pela amizade. Não importa quanto tempo fiquemos sem nos falar, nem quão longe estejamos vivendo, eu sempre carrego vocês comigo.

À Bimba, à Lara, à Laica, ao Pop, à Lassie, ao Reno, ao Bernardo, à Bianca, aos porquinhos-da-índia, ao periquito azul, ao periquito amarelo, ao Tico, ao Teco, ao Lucca Ramujo, aos Luquinhas, à Funny, a todos os filhotinhos da Funny, à Tuti, à Belle, à Tata, à Laila, ao Quirerinha, à ninhada de coelhinhos que perdeu a mamãe, à Princesa, ao Relâmpago, à Paloma, ao seu bezerrinho, ao gato preto, ao Nikito, ao Aramis, ao Adônis, ao Titã, à Catherine, à Cleópatra, à Madeleine, à Marinete, à Flavinha, à Solineuza, à Sereia, ao Netuno, à Dorinha, à Luz do Sol, à Gelinho, à Branca de Neve, à Lua Bonita, ao Carequinha, ao Hioshiro Nishimura, ao Sunshine, à Flictz, à Tuguinha, ao jaboti, à Scraps, à Scarlet, à Tica, à Luli, à Berê, à Nina, à Pretucha, ao Hulk, ao Campeão, à Tammy, ao Peter, ao Teddy, ao Enzo, à Luna, ao Pingo, ao Flipper, ao Bingo, ao Lipe, ao Shadow, ao Dick, ao Dahlan, ao More Win. Ninguém é capaz de imaginar como eles foram responsáveis pela minha busca do que hoje encontro aqui.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE FIGURAS.....	xvi
RESUMO.....	xviii
SUMMARY.....	xix
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	15
3.1. Animais.....	15
3.2. Procedimento experimental.....	16
3.2.1. Preparo da solução de amitraz e do diluente lipídico.....	16
3.2.2. Preparo dos animais.....	16
3.2.3. Parâmetros avaliados.....	17
3.2.3.1. Avaliação clínica.....	17
3.2.3.2. Hemogasometria.....	19
3.2.3.3. Avaliação da sedação e da anestesia.....	20
3.3. Delineamento experimental.....	22
3.4. Análise cromatográfica da concentração plasmática de amitraz.....	28
3.4.1. Ensaios preliminares para ajuste e padronização da técnica.....	28
3.4.2. Validação analítica do método cromatográfico.....	29
3.4.3. Colheita e tratamento das amostras para análise cromatográfica.....	31
3.4.4. Análise cromatográfica e construção da curva de concentrações plasmáticas.....	31
3.5. Organização dos dados e análise estatística.....	33

4. RESULTADOS.....	34
4.1. Avaliação clínica.....	35
4.1.1. Frequência cardíaca	35
4.1.2. Pressão arterial.....	37
4.1.3. Frequência e padrão respiratórios	41
4.1.4. Tono muscular	43
4.1.5. Temperatura retal	43
4.2. Hemogasometria	45
4.2.1. Ph arterial	45
4.2.2. Pressão parcial de gases.....	45
4.2.3. Concentração de bicarbonato	49
4.2.4. Saturação de oxi-hemoglobina	51
4.2.5. Excesso/déficit de bases	51
4.2.6. Dióxido de carbono total	53
4.3. Avaliação da sedação e da anestesia	55
4.3.1. Sedação, indução e intubação.....	55
4.3.2. Plano anestésico	56
4.3.3. Recuperação	56
4.4. Análise cromatográfica	59
4.4.1. Validação do método cromatográfico.....	59
4.4.2. Concentrações plasmáticas do amitraz	60
5. DISCUSSÃO.....	63
6. CONCLUSÕES.....	78
7. REFERÊNCIAS.....	79
APÊNDICE A.....	97
APÊNDICE B.....	100
APÊNDICE C.....	112

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA OR: análise de variância não paramétrica (teste de Kruskal-Wallis)

CAM: concentração alveolar mínima

DE50: dose efetiva

EB: excesso/déficit de bases

ECG: eletrocardiografia

f : frequência respiratória

FC: frequência cardíaca

GABA: ácido gama-aminobutírico

GC-ECD: cromatografia gasosa de captura de elétrons

GC-MS: cromatografia gasosa com espectrofotometria de massa quadripolar

GC-NPD: cromatografia gasosa com detector de nitrogênio e fósforo

GC-TSD: cromatografia gasosa com detector termoiônico específico

GIA: grupo infusão de amitraz

GID: grupo infusão de diluente

GIR: grupo infusão de romifidina

HCO_3^- : concentração de bicarbonato

hp: altura do pico de amitraz

hpi: altura do pico de padrão interno (nitrazepam)

HPLC: cromatografia líquida de alta performance

HPLC-UV: cromatografia líquida de alta performance com espectrofotometria ultravioleta

HPTLC: cromatografia de alta performance em camada delgada

IV: via intravenosa

LD: limite de detecção

LQ: limite de quantificação

MPA: medicação pré-anestésica

NMDA: N-metil-D-aspartato

OW RM ANOVA OR: análise de variância de uma via não paramétrica para medidas repetidas (teste de Friedman)

OW RM ANOVA: análise de variância de uma via para medidas repetidas

PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

PaO₂: pressão parcial de oxigênio

PAS: pressão arterial sistólica

SNC: sistema nervoso central

SNK: teste de Student-Newman-Keuls

SatO₂: saturação de oxi-hemoglobina

TCO₂: dióxido de carbono total

TR: temperatura retal

LISTA DE TABELAS

	Página
1. Protocolos anestésicos dos diferentes grupos experimentais	22
2. Resumo do procedimento experimental	27
3. Latências para a estabilização do isoflurano em 1,3 V% ou para o início da infusão contínua	34
4. Medianas e intervalos (valores mínimos e máximos) de percentual de isoflurano ao final da expiração	35
5. Valores médios e desvios padrão de frequência cardíaca	36
6. Valores médios e desvios padrão de pressão arterial sistólica	38
7. Valores médios e desvios padrão de pressão arterial diastólica ..	39
8. Valores médios e desvios padrão de pressão arterial média	40
9. Moda dos escores de padrão respiratório	41
10. Valores médios e desvios padrão de frequência respiratória	42
11. Moda dos escores de tono muscular	43
12. Valores médios e desvios padrão de temperatura retal	44
13. Valores médios e desvios padrão de pH arterial	46
14. Valores médios e desvios padrão de pressão parcial de oxigênio arterial	47
15. Valores médios e desvios padrão de pressão parcial de dióxido de carbono arterial	48
16. Valores médios e desvios padrão de concentração de bicarbonato arterial	50
17. Valores médios e desvios padrão de excesso/déficit de bases arterial	52
18. Valores médios e desvios padrão de dióxido de carbono total arterial	54

	Página
19. Moda dos parâmetros clínicos e comportamentais avaliados em escores (sedação, indução e intubação)	55
20. Latências observadas antes ou após a infusão contínua intravenosa de romifidina	57
21. Valores individuais e moda do número de tentativas para levantar observados na recuperação da anestesia	58
22. Valores individuais e moda do escore de recuperação	58
23. Concentrações plasmáticas do amitraz	61
1A. Escores utilizados para avaliação do padrão respiratório	97
2A. Escores utilizados para avaliação do tono muscular	97
3A. Escores utilizados para avaliação da sedação	98
4A. Escores utilizados para avaliação da indução da anestesia	98
5A. Escores utilizados para avaliação da dificuldade de intubação orotraqueal após a indução da anestesia	99
6A. Escores utilizados para avaliação do plano anestésico	99
7A. Escores utilizados para avaliação da recuperação anestésica	99
1B. Valores individuais das latências observadas para a estabilização do isoflurano em 1,3 V% ou para o início da infusão contínua	100
2B. Valores individuais do percentual de gases (isoflurano e metano) ao final da expiração	101
3B. Valores individuais do percentual de metano ao final da expiração	101
4B. Valores individuais do percentual de isoflurano ao final da expiração	102
5B. Valores individuais de frequência cardíaca	102
6B. Valores individuais de pressão arterial sistólica	103
7B. Valores individuais de pressão arterial diastólica	103
8B. Valores individuais de pressão arterial diastólica	104

	Página
9B. Valores individuais de frequência respiratória	104
10B. Valores individuais de escores de padrão respiratório	105
11B. Valores individuais de escores de tono muscular	105
12B. Valores individuais de temperatura retal	106
13B. Valores individuais de pH arterial	106
14B. Valores individuais de pressão parcial de oxigênio arterial	107
15B. Valores individuais de pressão parcial de dióxido de carbono arterial	107
16B. Valores individuais de concentração de bicarbonato arterial	108
17B. Valores individuais de percentual de saturação de oxi- hemoglobina arterial	108
18B. Valores individuais de excesso/déficit de bases arterial	109
19B. Valores individuais de dióxido de carbono total arterial	109
20B. Valores individuais dos parâmetros clínicos e comportamentais avaliados em escores	110
21B. Valores individuais dos escores de profundidade da anestesia ...	110
22B. Valores individuais das latências observadas durante a recuperação anestésica	111

LISTA DE FIGURAS

		Página
1.	Diagrama representando a conexão de um filtro de carvão ativado ao sistema de colheita de amostras do analisador de gases anestésicos	24
2.	Gráfico representando a frequência cardíaca	36
3.	Gráfico representando a pressão arterial sistólica	38
4.	Gráfico representando a pressão arterial diastólica	39
5.	Gráfico representando a pressão arterial média	40
6.	Gráfico representando a frequência respiratória	42
7.	Gráfico representando a temperatura retal	44
8.	Gráfico representando o pH arterial	46
9.	Gráfico representando a pressão parcial de oxigênio arterial	47
10.	Gráfico representando a pressão parcial de dióxido de carbono arterial	48
11.	Gráfico representando a concentração de bicarbonato arterial	50
12.	Gráfico representando o excesso/déficit de bases arterial	52
13.	Gráfico representando o dióxido de carbono total arterial	54
14.	Curva de calibração obtida pela análise de amostras de plasma equino adicionado de quantidades conhecidas de amitraz	59
15.	Gráfico representando as concentrações plasmáticas do amitraz .	62
1C.	Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino, colhida sem administração prévia de fármacos sedativos ou anestésicos (plasma branco)	112
2C.	Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino, colhida sem administração prévia de fármacos sedativos ou anestésicos (plasma branco), adicionada de 80 ng/mL de amitraz	113

	Página
3C. Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino tratado com infusão contínua intravenosa de diluente lipídico	114
4C. Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino tratado com <i>bolus</i> intravenoso de amitraz	115
5C. Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino tratado com infusão contínua intravenosa de amitraz - Amostra colhida aos 5 minutos do início da infusão contínua	116
6C. Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino tratado com infusão contínua intravenosa de amitraz - Amostra colhida um minuto após o término da infusão contínua ...	117
7C. Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino tratado com infusão contínua intravenosa de amitraz - Amostra colhida 90 minutos após o término da infusão contínua ...	118

EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE AMITRAZ OU DE ROMIFIDINA EM EQUINOS ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO. DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO AMITRAZ.

RESUMO - Com base na ação do amitraz (AMZ) e da romifidina (RMF) em receptores alfa-2 adrenérgicos e nas possíveis vantagens da associação destes fármacos com agentes inalatórios para uma anestesia geral segura, compararam-se os efeitos clínicos, cardiocirculatórios e hemogasométricos da infusão contínua (IC) de AMZ ou de RMF associada ao isofluorano. Relacionaram-se os efeitos observados à concentração plasmática do amitraz (CPA) e investigaram-se possíveis efeitos farmacodinâmicos do diluente lipídico (DIL) utilizado na sua formulação. A medicação pré-anestésica (MPA) intravenosa (IV) para cada grupo foi: RMF - 60 µg/kg; AMZ - 0,2 mg/kg; DIL - 60 µg/kg de RMF. Induziu-se a anestesia com midazolam (0,1 mg/kg IV) e cetamina S(+) (0,2 mg/kg IV). A manutenção foi feita com 1,3 V% de isofluorano associado às ICs (RMF - 60 µg/kg.h; AMZ - 0,2 mg/kg.h; DIL - 0,1 mL/kg.h) por 60 minutos. Um minuto após a MPA a CPA média foi 396 ng/mL, aumentando durante a IC (de 93 ng/mL para 257 ng/mL) e diminuindo na recuperação, atingindo 47 ng/mL em 60 minutos. A RMF causou boa sedação e indução, com intubação fácil; manteve a FC estável e aumentou gradualmente a PAM, alterando pouco o CO₂; resultou em recuperação ideal. O AMZ causou sedação leve e manteve planos anestésicos mais superficiais do que a RMF, com hipotensão durante a IC; a indução e a intubação foram de boa qualidade; o miorrelaxamento foi maior do que com RMF; a recuperação não teve boa qualidade. O DIL não causou sedação e resultou em recuperação de má qualidade, sendo inerte em relação aos efeitos do AMZ. Concluiu-se que há possibilidade do uso clínico do AMZ, ficando indicados estudos complementares.

Palavras-Chave: amitraz, anestesia, equinos, infusão contínua, romifidina

**CARDIORESPIRATORY EFFECTS OF AMITRAZ OR ROMIFIDINE
CONTINUOUS INFUSION IN HORSES ANESTHETIZED WITH ISOFLURANE.
DETERMINATION OF AMITRAZ PLASMA CONCENTRATIONS.**

SUMMARY - Based on the action of amitraz (AMZ) and romifidine (RMF) on alpha-2 adrenergic receptors and in the possible advantages of combining them with inhalation anesthetics for a safe general anesthesia, the clinical, cardiocirculatory and hemogasometric effects of the continuous infusion (CI) of AMZ or RMF in association with isoflurane anesthesia were compared. The observed effects were related to the AMZ plasmatic levels (APL). The existence of pharmacodynamic effects of the lipid vehicle (LV) used for AMZ formulation was also investigated. The intravenous (IV) pre-anesthetic medications (PAM) were: RMF - 60 µg/kg; AMZ - 0.2 mg/kg; LV - 60 µg/kg de RMF. Anesthesia was induced with midazolam (0.1 mg/kg IV) and S-ketamine (0.2 mg/kg IV) and maintained with 1.3 V% isoflurane, in association with the CIs (RMF - 60 µg/kg.h; AMZ - 0.2 mg/kg.h; LV - 0.1 mL/kg.h) for 60 minutes. One minute after PAM, APL was 396 ng/mL. During the CI, APL increased from 93 to 257 ng/mL. On recovery, APL decreased to 47 ng/mL in 60 minutes. With RMF there were good sedation and induction and the intubation was easy; HR was stable and MAP increased, with little CO₂ alterations; the recovery was ideal. AMZ had less sedative effect and reached superficial anesthesia compared to RMF, with hypotension during CI; there were good induction and easy intubation; miorelaxation was greater with AMZ than with RMF; recovery was not good. The LV did not induce sedative effects and resulted in a poor recovery; it did not influence AMZ effects. The clinical use of AMZ is possible, but further studies are indicated.

Keywords: amitraz, anesthesia, horses, continuous infusion, romifidine

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da Anestesiologia tem ocorrido no sentido de aperfeiçoar as técnicas anestésicas, buscando associar fármacos de diferentes tipos e visando a atingir níveis ideais de anestesia em todos os seus componentes (hipnose, analgesia e relaxamento muscular), sem causar alterações sistêmicas deletérias, relacionadas especialmente aos sistemas circulatório e respiratório.

Neste particular, a espécie equina merece especial atenção por apresentar taxas altas de mortalidade associadas à anestesia geral quando comparada a outras espécies, decorrentes de depressão cardiorrespiratória causada não somente pelos fármacos utilizados, mas também pelas complicações associadas ao próprio decúbito.

O protocolo anestésico ideal inicia-se com uma boa sedação, obtida com medicação pré-anestésica (MPA), seguida de indução com decúbito lento e progressivo, bom relaxamento muscular e facilidade de intubação, nos casos de manutenção com anestesia inalatória. Assim, as técnicas anestésicas mais seguras para cavalos empregam o uso associado agonistas alfa-2 adrenérgicos, benzodiazepínicos (como o midazolam), anestésicos dissociativos (cetamina) e anestesia inalatória.

A romifidina é um dos agonistas alfa-2 adrenérgicos com uso bem estabelecido em equinos, especialmente por apresentar um efeito sedativo consistente. Nos equinos, os fármacos agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos classicamente utilizados na MPA produzem efeitos sedativo, analgésico e relaxante muscular. Além disso, reduzem as quantidades de anestésicos inalatórios necessárias para a manutenção da anestesia, especialmente na associação da infusão contínua de agonistas alfa-2 à anestesia inalatória.

Diversos estudos têm sido publicados com outros fármacos agonistas alfa-2 em cavalos. Neste particular, o amitraz é uma formamidina amplamente utilizada como acaricida na Medicina Veterinária, que tem ação comprovada em receptores alfa-2 adrenérgicos. Assim, este fármaco vem sendo estudado para se verificarem as possibilidades de sua utilização em protocolos anestésicos como agonista alfa-2. Este interesse baseia-se principalmente no fato de ser uma molécula de produção economicamente viável e de baixo custo, que já tem apresentado resultados interessantes em outros estudos, mostrando potencial sedativo e miorrelaxante.

O desenvolvimento do amitraz como sedativo para uso em animais envolve a elaboração de um veículo para este fármaco, que deve ser estável e, acima de tudo, inerte. Portanto, os estudos clínicos com este fármaco devem considerar também avaliações de efeitos do veículo destas formulações.

A fim de averiguar a hipótese de uso clínico do amitraz como sedativo e miorrelaxante em protocolos de anestesia balanceada, neste estudo compararam-se os efeitos clínicos, cardiocirculatórios e hemogasométricos da infusão contínua de amitraz ou de romifidina associada à anestesia inalatória com isoflurano em equinos. Além disso, investigou-se a presença de efeitos farmacodinâmicos do veículo da formulação do amitraz. Concomitantemente, relacionaram-se os efeitos observados com a concentração plasmática do amitraz, determinada por meio de cromatografia gasosa.

2. REVISÃO DE LITERATURA

O desenvolvimento da Anestesiologia tem possibilitado cada vez mais a realização de procedimentos invasivos e colaborado significativamente para o aprimoramento da Cirurgia Veterinária. No entanto, mesmo com a evolução de novas técnicas anestésicas, nota-se que não existe um fármaco ideal. Assim, têm-se preconizado protocolos de anestesia balanceada, onde os efeitos desejados são alcançados com o uso de doses menores, minimizando-se os efeitos adversos, alcançando analgesia satisfatória e boa qualidade de recuperação (JÖCHLE & HAMM, 1986; DIAMOND et al., 1993; MARNTTELL & NYMAN, 1996; MAMA, 2000; GUEDES & NATALINI, 2002; MCMURPHY et al., 2002; KERR et al., 2004).

Os procedimentos anestésicos em equinos estão relacionados a taxas de mortalidade elevadas se comparadas a outras espécies (HODGSON & DUNLOP, 1990; JOHNSTON & STEFFEY, 1995; MEE et al., 1998; JONES, 2001; BIDWELL et al., 2007; WAGNER, 2008), frequentemente associadas à depressão cardiovascular induzida pelo uso de agentes anestésicos voláteis. A anestesia geral, em associação com o decúbito, altera o sistema cardiorrespiratório desta espécie, causando redução acentuada de débito cardíaco e de volume e índice sistólicos, acarretando hipoxemia e hipercapnia (HALL et al., 1968; STEFFEY et al., 1987a, 1987b; GLEED & DOBSON, 1988; GROSENBAUGH & MUIR, 1998; WHITEHAIR & WILLITS, 1999; STEFFEY et al., 2005).

A associação de agentes intravenosos com anestésicos inalatórios para indução e manutenção da anestesia geral apresenta algumas vantagens, resultando em recuperação melhor e mais rápida quando comparada ao uso isolado de anestésicos inalatórios (NOLAN & HALL, 1985). Este tipo de associação diminui os efeitos adversos e produz menos depressão cardiorrespiratória, além de permitir um maior controle da profundidade anestésica e uma fase de recuperação mais controlada (YAMASHITA et al., 2002b).

Apesar de diversos esforços desenvolvidos para avaliar os efeitos de diferentes técnicas anestésicas sobre os parâmetros cardiorrespiratórios em equinos (EBERLY et al., 1968; MUIR et al., 1977; STEFFEY & HOWLAND, 1980; GREENE et al., 1986; YOUNG et al., 1993; MAMA et al., 1998), existem ainda poucos estudos experimentais que forneçam informações definitivas sobre quais seriam as melhores associações anestésicas em circunstâncias particulares (TAYLOR, 2003).

As técnicas anestésicas mais seguras para cavalos empregam o uso associado de potentes sedativos e analgésicos (agonistas alfa-2 adrenérgicos), relaxantes musculares (benzodiazepínicos), anestésicos dissociativos (cetamina) e anestesia inalatória (MUIR et al., 1978; GROSENBAUGH & MUIR, 1998; TAYLOR et al., 1998; YAMASHITA et al., 2002b; MUIR, 2004).

Os fármacos benzodiazepínicos deprimem o sistema límbico, o tálamo e o hipotálamo, reduzindo o tono simpático e apresentando efeito ansiolítico. Reduzem a atividade reflexa pós-sináptica, produzindo relaxamento muscular mediado centralmente. Seus efeitos são obtidos pelo aumento da afinidade de receptores do neurotransmissor inibitório GABA, favorecendo a abertura de canais de cloro e hiperpolarizando as membranas neuronais, pelo influxo de cloro (WHITWAN, 1987). Além disso, também atuam em receptores benzodiazepínicos BZ₁ e BZ₂ no sistema nervoso central (SNC) (WHITWAN, 1987; MUIR et al., 2001e).

O midazolam, um benzodiazepínico, apresenta biotransformação rápida e completa, com eliminação renal e hepática. A meia-vida de eliminação curta e o “clearance” rápido caracterizam-no como agente sedativo de curta duração, cuja concentração plasmática é mínima aos 20 minutos após sua administração (JOHNSON et al., 2003). Não altera a frequência cardíaca e a temperatura retal, elevando discretamente a frequência respiratória (MASSONE, 2008b) e com efeitos hipotensores mínimos (MUIR et al., 2001e).

Em associações anestésicas, o midazolam pode ser utilizado em doses baixas para aumentar a sedação e prevenir a hipertonia muscular. Sua

associação com a cetamina tem sido indicada para indução de anestesia geral em equinos (LUNA et al., 1997), e doses entre 0,05 e 0,4 mg/kg não alteram as dinâmicas cardíaca e respiratória (THURMON et al., 1996).

Os agentes dissociativos atuam inibindo de maneira não competitiva o receptor glutaminérgico N-metil-D-aspartato (NMDA), resultando em analgesia somática (KIENBAUM et al., 2001; MUIR et al., 2001d).

A cetamina, um anestésico dissociativo, possui ação simpaticomimética com estimulação cardiovascular consistente, aumentando a frequência e o débito cardíacos e a pressão arterial (MUIR & SAMS, 1992; MUIR et al., 2001d). Apresenta elevada lipossolubilidade (KIENBAUM et al., 2001) e possui distribuição rápida e meia-vida de aproximadamente três minutos, sendo mínima sua concentração plasmática aos 12 minutos após a administração (KAKA et al., 1979; WATERMAN et al., 1987).

Além disso, a cetamina deprime diretamente as áreas corticais de associação somatosensorial, que formam o sistema límbico, e suprime a transmissão de impulsos nociceptivos na formação reticular mesencefálica e no núcleo medial do tálamo (SCHWENDER et al., 1994). Desta forma, promove o bloqueio do influxo das informações sensoriais, modulando negativamente a resposta aos estímulos álgicos (BERGMAN, 1999). A frequência respiratória aumenta, sem aumento de amplitude, devido ao aumento do tono muscular ou à hipertonia (MASSONE, 2008c; MUIR et al., 2001d). Observam-se aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) e diminuição do pH, causados pelo padrão respiratório irregular (MUIR et al., 2001d).

A cetamina é comercializada na forma racêmica, constituída pelos isômeros R(-) e S(+). Segundo Duque et al. (2008), efeitos psicomiméticos adversos da cetamina foram atribuídos ao isômero R(-), com menor incidência de efeitos indesejáveis para o isômero S(+), mesmo em doses hipnóticas. O isômero S(+) inibe a recaptação neuronal e extraneuronal de catecolaminas, enquanto o isômero R(-) inibe apenas a recaptação neuronal. No entanto, com relação ao aumento na concentração plasmática de catecolaminas (norepinefrina e

epinefrina) e ao padrão de resposta cardiovascular (frequência cardíaca e pressão arterial), não há diferenças aparentes entre as respostas à administração de cetamina S(+) ou de mistura racêmica (KIENBAUM et al., 2001). A hipnose induzida pelo isômero S(+) dura aproximadamente o dobro de tempo que a induzida pelo R(-), com analgesia mais profunda e menor atividade locomotora durante a recuperação anestésica (LIN, 2007). O isômero S(+) possui maior estereosseletividade para o bloqueio não competitivo dos receptores NMDA. Além disso, tem potências anestésica, analgésica e hipnótica duas vezes maiores que as do isômero R(-), e índice terapêutico 2,5 vezes maior que o da forma R(-). A dose efetiva (DE50) é significativamente menor para o isômero S(+) (KIENBAUM et al., 2001; DUQUE et al., 2008). Alguns autores preconizam a redução de 50 a 70% na dose do isômero S(+), em relação à dose recomendada para o racemato (KIENBAUM et al., 2001).

Os fármacos anestésicos inalatórios causam inconsciência, graus variáveis de relaxamento muscular e analgesia, além de alterações funcionais nos sistemas orgânicos, dependentes da concentração alveolar (MUIR et al., 2001c). As práticas anestésicas rotineiras na espécie equina adotam esses agentes para a manutenção em procedimentos de longa duração (DIAMOND et al., 1993). No entanto, é preciso considerar que o efeito adverso destes agentes - a depressão cardiorrespiratória - contribui para as taxas de mortalidade elevadas intrínsecas à anestesia geral inalatória em equinos (BETTSCART-WOLFENSBERGER et al., 2003).

O isoflurano é um agente anestésico inalatório halogenado, frequentemente eleito para a anestesia geral em equinos, rapidamente absorvido por via pulmonar, e que é eliminado intacto numa taxa de 95%, pelo ar expirado, possuindo biotransformação hepática baixa (0,25%, transformado em fluoreto inorgânico). Não reage com metais e a álcalis (MUIR et al., 2001c) e possui estabilidade em presença de cal sodada e exposição à luz ultravioleta. O coeficiente de solubilidade sangue/gás (1,46) do isoflurano é baixo, assegurando indução e recuperação rápidas (STEFFEY & MAMA, 2007; CLUTTON, 1998).

Para a manutenção da anestesia são indicadas concentrações variando entre 1 e 3 V%; 1 CAM (concentração alveolar mínima) de isoflurano corresponde a 1,3 V% nos gases expirados (MUIR et al., 2001c).

As anestésias realizadas com isoflurano caracterizam-se por indução e recuperação rápidas comparativamente aos outros hipnóticos administrados por via inalatória. Na dependência da dose, pode ocorrer depressão do SNC. Este fármaco promove excelente relaxamento muscular e reduz o tono e a motilidade da musculatura lisa (MUIR et al., 2001c).

O isoflurano mantém o débito cardíaco mais estável do que o halotano e o enflurano, não sensibilizando o miocárdio à ação de catecolaminas (MASSONE, 2008a). Em planos anestésicos adequados, a depressão cardíaca é menor do que com halotano, pois o isoflurano deprime menos a contratilidade cardíaca (MUIR et al., 2001c). Doses equipotentes de isoflurano e halotano causam hipotensão similar, sendo que aquele produz miorelaxamento mais intenso (CLUTTON, 1998).

A depressão respiratória é maior com isoflurano do que com o halotano, observando-se aumento da PaCO_2 dependente da dose e do tempo de anestesia. Os cavalos anestesiados com isoflurano apresentam normalmente frequência respiratória baixa, devida especialmente ao aumento no tempo expiratório, sendo a magnitude desta depressão relacionada à dose e ao tempo de exposição a esse fármaco (STEFFEY et al., 1977; STEFFEY & HOWLAND, 1978; EGER, 1985; HODGSON et al., 1985; STEFFEY et al., 1987a).

A recuperação de cavalos submetidos à anestesia com isoflurano pode eventualmente não ser a ideal, ficando indicado o uso de fármacos injetáveis, como agonistas alfa-2, na fase inicial de recuperação (MATTHEWS et al., 1998; MAMA, 2000; HUBBELL, 2004).

Os receptores alfa-2 adrenérgicos pós-sinápticos possuem funções fisiológicas distintas em diferentes tecidos, órgãos ou células, incluindo fígado, pâncreas, plaquetas, rins, tecido adiposo e olhos. Altas densidades de receptores alfa-2 têm sido demonstradas no nervo vago, nas células da região

intermediolateral e na substância gelatinosa do corno dorsal da medula espinhal. Existem sub-tipos de receptores alfa-2 adrenérgicos, distribuídos em diferentes tipos de células e com diferentes funções. Os neurônios sensitivos primários contêm os receptores dos subtipos alfa-2-a e alfa-2-c; os receptores alfa-2-b são encontrados apenas no tálamo (MURRELL & HELLEBREKERS, 2006).

Os receptores alfa-2 de localização pré-sináptica estão presentes nos terminais nervosos simpáticos e nos neurônios noradrenérgicos do SNC. Estes receptores são acoplados a proteínas G que, quando ativadas, inibem a enzima adenilciclase, reduzindo a formação de AMP cíclico. Dessa forma, não ocorre a abertura dos canais de cálcio da membrana pré-sináptica, o que impede a liberação do neurotransmissor adrenérgico na fenda sináptica. Assim, a ativação dos receptores alfa-2 pré-sinápticos reduz a atividade adrenérgica, produzindo sedação e potencializando os efeitos de outros sedativos hipnóticos e fármacos anestésicos (MUIR, 1981). Um mecanismo de ação pós-sináptico, alternativo a esse, inclui a ativação da proteína G reguladora dos canais de potássio, causando aumento do influxo desse íon e consequente hiperpolarização da célula neuronal pós-sináptica, diminuindo a atividade dos neurônios do SNC por aumento do limiar de ação (MURRELL & HELLEBREKERS, 2006).

As substâncias agonistas de receptores adrenérgicos do tipo alfa-2 (agonistas alfa-2) produzem sedação, analgesia e relaxamento muscular dependentes da dose. As diferenças entre os fármacos deste grupo quanto à afinidade e à especificidade pelos subtipos de receptores alfa-2 conferem-lhes características distintas no que diz respeito à duração de efeito, intensidade de sedação e analgesia (FREEMAN & ENGLAND, 2000). A ação analgésica desses fármacos é mediada no SNC, por ativação de receptores alfa-2 localizados pré-sinápticamente, em fibras nociceptivas aferentes da medula espinhal, ou pós-sinápticamente, em projeções neuronais (LAMONT et al., 2001).

A depressão do SNC decorrente da administração desses fármacos ocorre por estimulação de receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sinápticos do SNC e periféricos, reduzindo a liberação de norepinefrina central e periférica. Os reflexos

polissinápticos são reduzidos, causando miorelaxamento central, mas a junção neuromuscular não é afetada. A estimulação de receptores alfa-2 centrais é responsável pelo efeito analgésico desses fármacos (MUIR et al., 2001e). O efeito sedativo deste grupo é atribuído à ativação supraespinhal de receptores do tipo alfa-2, localizados em neurônios adrenérgicos do *locus coeruleus* (LAMONT et al., 2001; SPINOSA & GÓRNIK, 2006; MURRELL & HELLEBREKERS, 2006).

A bradicardia induzida pelos agonistas alfa-2 é inicialmente atribuída à estimulação vagal, induzida por reflexo barorreceptor ao aumento inicial da pressão arterial (LAMONT et al., 2002; KERR et al., 2004), decorrente da estimulação de receptores alfa-2 pós-sinápticos localizados nas paredes dos vasos periféricos, que produz resposta vasoconstritora de curta duração (MUIR, 2007). O débito cardíaco pode diminuir de 30 a 50%, coincidindo com a redução da frequência cardíaca e o aumento da resistência vascular periférica (MUIR et al., 2001e; CANOLA et al., 2002). A redução da atividade simpática no SNC mantém a bradicardia por período prolongado (MCCASHIN & GABEL, 1975; ALLEN et al., 1986; GOLDEN et al., 1998; LAMONT et al., 2001). As reduções na contratilidade e no débito cardíaco são efeitos comuns e coincidentes com as alterações cardiocirculatórias induzidas após o uso de agonistas alfa-2 (ALLEN & DOWNEY, 1983; HASKINS et al., 1986; DUNKLE et al., 1986; LAMONT et al., 2001; LINARDI et al., 2008). Tardamente, estes fármacos causam hipotensão pela diminuição do tono simpático e depressão respiratória mediadas por ação central, com redução da sensibilidade do centro respiratório aos aumentos da PaCO_2 (ENGLAND & CLARKE, 1996; YAMASHITA et al., 2000; MUIR et al., 2001e).

Bloqueios sinoatrial e atrioventricular de 1º e 2º graus são induzidos pelos agonistas alfa-2, como consequência do aumento do tono vagal (DAVIS, 1980; MAZE & TRANQUILLI, 1991; SHORT, 1991; RUFFOLO et al., 1993; MARQUES et al., 1998; DART, 1999; QUEIROZ-NETO et al., 2000; CANOLA et al., 2002). No entanto, os bloqueios atrioventriculares de segundo grau são, frequentemente, observados em animais normais em repouso, e podem estar mais relacionados ao aumento do tono parassimpático do que a doença cardiovascular (GASTHUYS et

al., 1990; WAGNER et al., 1991). Esses bloqueios podem reduzir o volume sistólico, contribuindo para a diminuição do débito cardíaco (KERR et al., 2004), sendo aparentemente bem tolerados em animais saudáveis; todavia, podem colaborar para a deterioração da função cardiovascular, em cavalos com alteração do retorno cardíaco (MUIR, 1981). Quanto à sensibilização do miocárdio às catecolaminas, a administração conjunta de agonistas alfa-2 com anestesia inalatória possui menor relevância, pois este efeito está normalmente relacionado ao anestésico inalatório (TRANQUILLI & GRUBB, 2006).

Os agonistas alfa-2 também reduzem as secreções gástricas e a motilidade gastrointestinal, e causam sudorese em equinos. Além disso, suprimem a liberação de insulina por estimulação de receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sinápticos no pâncreas, causando hiperglicemia e glicosúria (MUIR et al., 2001e). A ação no hipotálamo inibe ou reduz a liberação do hormônio antidiurético (ADH), promovendo diurese com aumento da excreção de água e de sódio (THURMON et al., 1996; MUIR et al., 2001e). O aumento da pós-carga cardíaca, em consequência da vasoconstrição periférica inicial, causa liberação do fator natriurético atrial, que também contribui para a maior diurese (THURMON et al., 1996).

O uso de agonistas alfa-2 adrenérgicos na medicação pré-anestésica em equinos é indicado para promover sedação e diminuição de respostas aos estímulos ambientais, contribuindo para a qualidade da indução, sendo esta a família de fármacos mais efetiva para a obtenção de tais efeitos (WAGNER et al., 1991; ENGLAND et al., 1992; ENGLAND & CLARKE, 1996; YAMASHITA et al., 2002a). Nestes casos, causam relaxamento da região laríngea e reduzem o reflexo de deglutição (ERCK & LEKEUX, 2005), além de diminuir em até 50% a concentração alveolar mínima de agentes anestésicos inalatórios e a dose total dos barbitúricos e opioides (MAZE & TRANQUILLI, 1991; MUIR et al., 1992; THURMON et al., 1996). A associação deste grupo de fármacos com anestésicos dissociativos tem sido indicada para uso em equinos (CLARKE et al., 1986; HUBBELL et al., 1989; MATTHEWS et al., 1991, 1993).

A romifidina é um agonista alfa-2 cujos mecanismo de ação e efeitos clínicos assemelham-se aos da xilazina e aos da medetomidina. Assim, a exemplo dos outros fármacos do grupo, induz bradicardia, bloqueio atrioventricular de segundo grau e hipertensão seguida por hipotensão (CLARKE et al., 1991; MARQUES et al., 1998; CANOLA et al., 2002). A redução da frequência e os bloqueios de condução cardíacos induzidos pela romifidina são mais duradouros que aqueles produzidos pela xilazina ou pela detomidina (ENGLAND & CLARKE, 1996). Doses de 40 a 120 µg/kg de romifidina induzem sedação dependente da dose em equinos (ENGLAND et al., 1992; VILLAMANDOS et al., 1995; FREEMAN et al., 2002; MENDES et al., 2007, 2008; DEROSI et al., 2009). Este fármaco é biotransformado pelo fígado e excretado pelos rins (MUIR et al., 2001e), possuindo fórmula molecular C₉H₉BrN₃ (HAMMER, 2004).

A associação da romifidina potencializa a anestesia inalatória por isoflurano em equinos, mantendo planos anestésicos seguros com menor concentração alveolar de isoflurano (KUHN et al., 2004). A administração intravenosa de cetamina subsequentemente a este agonista alfa-2 aumenta a frequência cardíaca e reduz a ocorrência de bradiarritmias (MUIR et al., 1977; CLARKE et al., 1986; HUBBELL et al., 1989; MARNTTELL & NYMAN, 1996; MCMURPHY et al., 2002). A administração de diazepam e cetamina após a sedação com romifidina tem sido indicada (ROSSETTI et al., 2008) e resulta em anestesia de qualidade equivalente, porém de maior duração em relação àquela feita com pré-medicação à base de xilazina (KERR et al., 1996).

A associação anestésica de cetamina e romifidina tem sido recomendada, aplicando-se a romifidina na dose de 40 a 80 µg/kg pela via intravenosa e, após 10 minutos, a cetamina a 5 ou 10% na dose de 2 mg/kg, pela mesma via. Esta associação viabiliza a realização de cirurgias pequenas com o animal em decúbito, cujo período hábil não ultrapasse 50 a 60 minutos, sendo permitida uma reaplicação de metade da dose inicial (MASSONE, 2008c). Gomez-Villamandos et al. (1995) e Marntell & Nyman (1996) também indicam a utilização de romifidina e cetamina para anestesia de equinos, podendo ser associada à anestesia inalatória

durante a manutenção (DIAMOND et al., 1993; RAISIS et al., 2000; TAYLOR et al., 2002).

O amitraz (N`-(2,4-dimetilfenil)-N[[2,4-dimetilfenil)imino]metil]-N-etilmetanimidamida) é uma formamidina amplamente empregada como acaricida, eficaz contra ectoparasitos de bovinos, suínos, aves, felinos e caninos (MULLER, 1983; FOLZ et al., 1985; LARSSON & GONÇALVES, 1986; COSTA et al., 1989; SHARMA & DABAS, 1993). Trata-se de uma base fraca, com relativa estabilidade em pH alcalino e instabilidade em pH ácido. Apresenta taxa de hidrólise alta (maior que 80%) em pH 2 por 24 horas. Quando exposto ao pH 12, somente 20% dele é hidrolisado após 12 semanas. Degrada-se rapidamente em temperaturas altas ou por exposição à luz (HOLLINGWORTH, 1976; GUNARATNAN et al., 1983). Este agente possui ação farmacológica complexa, incluindo interação com receptores alfa-2 adrenérgicos de forma competitiva e reversível (SCHAFFER et al., 1990; QUEIROZ-NETO et al., 1998), sem efeitos cumulativos (BONSALL & TURNBULL, 1983; COSTA et al., 1989).

O amitraz induz depressão ou estimulação do SNC dependente da dose e da espécie animal (BONSALL & TURNBULL, 1983; FOLZ et al., 1984; LARSSON & GONÇALVES, 1986; HSU & SCHAFFER, 1988). Na maioria das vezes, doses maiores de amitraz causam depressão e doses menores causam excitação; intoxicações agudas podem levar à incoordenação motora e ao coma (BONSALL & TURNBULL, 1983).

Harkins et al. (1997) observaram que o amitraz, na dose de 0,1 mg/kg por via intravenosa, reduz a atividade locomotora em equinos durante 120 minutos, e este efeito é revertido pela ioimbina. O amitraz preparado em diluente lipídico, aplicado por via intravenosa em equinos, causa sedação discreta na dose de 0,1 mg/kg e sedação intensa e duradoura na dose de 0,4 mg/kg, sem prejudicar a função gastrointestinal a ponto de provocar quadros de cólica (MENDES et al., 2007). Isto sugere que a intensidade do efeito sedativo do amitraz é dependente da dose, conforme corroborado também por Linardi et al. (2008).

Embora os sinais e sintomas acima descritos provavelmente estejam relacionados à ação do amitraz em receptores alfa-2 adrenérgicos (COSTA & MURPHY, 1987; GILBERT & DYER, 1988), as formamidinas podem, também, inibir a monoaminoxidase (AZIZ & KNOWLES, 1973; BENEZET & KNOWLES, 1976; FLÓRIO et al., 1993; KENNEL et al., 1996), bloquear a síntese de prostaglandinas (YIM et al., 1978) e bloquear receptores histaminérgicos do tipo H1 (PASS & SEAWRIGHT, 1982).

Diversos estudos confirmam a atividade do amitraz como agente sedativo, em diversas espécies e por diferentes vias (HSU & HOPPER, 1986; PASS & MOGG, 1995; VALADÃO, 1998; QUEIROZ-NETO et al., 1998; POLIMENO et al., 2000; REIS et al., 2001; ALMEIDA et al., 2004; LINARDI et al., 2008; MENDES et al., 2007, 2008). Porém, pouco se sabe sobre a correlação dos seus efeitos com as concentrações plasmáticas.

Os métodos cromatográficos, fundamentados na separação físico-química de compostos em uma fase estacionária e outra móvel, resulta em migrações diferenciais de substâncias contidas no plasma. Nestes métodos, a fase móvel pode ser líquida ou gasosa e separa os diferentes compostos presentes em uma amostra de acordo com a afinidade entre estes e a fase estacionária (MCDOUGALL et al., 1979; AMENO et al., 1991; HUGNET et al., 1996; ZANELLA et al., 1999; BALESTRERO, 2001; KIHARA et al., 2002).

Algumas técnicas cromatográficas foram utilizadas com sucesso para determinar a concentração de amitraz em amostras de diversas naturezas. McDougall et al. (1979) utilizaram o método de cromatografia gasosa com colunas de vidro e detector de chama para determinar a concentração de amitraz em amostras de tecidos animais. Hugnet et al. (1996) desenvolveram um novo método de análise de amostras desta substância no plasma canino, por cromatografia de alta performance em camada delgada (HPTLC), a fim de determinar as concentrações tóxicas do amitraz nesta espécie. Zanella et al. (1999) utilizaram cromatografia líquida de alta performance com espectrofotometria ultravioleta (HPLC-UV) para dosar o amitraz em plasma

bovino. Muiño et al. (1997) e Volante et al. (1998) utilizaram cromatografia gasosa com detector por captura de elétrons (GC-ECD) e com espectrofotometria de massa quadripolar (GC-MS) em amostras de mel. Martel & Zeggane (2002) também quantificaram resíduos de amitraz em mel, utilizando a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) com detecção por arranjo de fotodiodos. Ameno et al. (1991) propuseram uma metodologia de quantificação do amitraz no plasma canino por cromatografia gasosa com detector de nitrogênio e fósforo (GC-NPD), com a preparação da amostra realizada por extração em coluna de Extrelut-3, usando limite de detecção de 5 ng/mL. Queiroz et al. (2003) comprovaram a eficácia da detecção de concentrações plasmáticas do amitraz em cães intoxicados por banhos, por meio de microextração em fase sólida, utilizando um aparelho de cromatografia gasosa com detector termoiônico específico (GC-TSD). A cromatografia gasosa mostrou ser efetiva para a quantificação plasmática do amitraz nos estudos conduzidos por Farias (2004), que determinou a curva de distribuição do amitraz em plasma canino, após injeção intravenosa do fármaco, por cromatografia a gás com detector termoiônico específico, e extração em fase líquida.

Diante do exposto e considerando-se a possibilidade de usar o amitraz como sedativo e miiorrelaxante em protocolos de anestesia balanceada, compararam-se os efeitos da infusão contínua de amitraz ou de romifidina associada à anestesia inalatória com isoflurano em equinos. Paralelamente, investigou-se a inércia do veículo da formulação do amitraz e relacionaram-se os efeitos observados para o amitraz com sua concentração plasmática, determinada por cromatografia gasosa.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da UNESP - Câmpus de Jaboticabal (Protocolo nº 023246-05), de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA).

3.1. ANIMAIS

Foram utilizados sete equinos, adultos, machos, sem raça definida, com idade entre 10 e 15 anos e peso corpóreo variando de 315 a 380 kg, considerados hígidos após exames clínicos e hematócrito, e livres de contato com amitraz por seis meses, no mínimo.

Os animais foram mantidos em piquetes do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Universidade Estadual Paulista, Câmpus de Jaboticabal, em regime de alimentação à base de feno de tifton, silagem de milho, ração comercial, suplementação mineral e água *ad libitum*.

Antes da experimentação, os animais foram alojados em baias individuais com livre acesso à água e submetidos a jejum alimentar de 12 horas. Após a experimentação, retornaram às baias e receberam feno somente depois de 4 horas. O acesso ao piquete, à silagem e à ração comercial foi permitido somente no dia seguinte ao da experimentação.

Todos os animais foram submetidos aos três tratamentos. O intervalo entre as experimentações consecutivas com um mesmo animal foi de 30 dias, no mínimo. A sequência dos tratamentos aplicados a cada animal foi determinada ao acaso.

3.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.2.1. PREPARO DA SOLUÇÃO DE AMITRAZ E DO DILUENTE LIPÍDICO

O sal de amitraz¹ foi previamente preparado em solução lipídica (FARIAS, 2004), na concentração de 2%. O diluente lipídico foi formulado sem a adição do amitraz, para ser administrado no grupo controle (grupo infusão de diluente – GID).

Ambas as formulações foram utilizadas em um período máximo de três dias, tendo sido produzidas e armazenadas em frascos protegidos da incidência de luz, envolvidos em papel alumínio e embrulhados com três camadas de papel pardo.

3.2.2. PREPARO DOS ANIMAIS

No dia anterior ao da condução do experimento, os animais foram pesados e submetidos à tricotomia em ambos os lados do pescoço, nas regiões de acesso às veias jugulares e à artéria carótida esquerda. Foram então mantidos em baias, com livre acesso à água, onde passaram por jejum alimentar de aproximadamente 12 horas.

No dia da experimentação, os equinos foram inicialmente contidos em tronco individual. Após antissepsia com álcool iodado e anestesia local com até 3 mL de cloridrato de lidocaína 2%², procedeu-se a implantação dos cateteres³ (14G), sendo um na veia jugular esquerda e outro na veia jugular direita. Os fármacos foram administrados pelo cateter implantado na veia jugular direita, acoplado a um extensor de cateter⁴. As amostras de sangue para análise

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

² Lidovet - Laboratórios Bravet, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

³ Angiocath – Becton e Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda., Juiz de Fora - MG, Brasil.

⁴ Tubo extensor 10Fx120cm - Becton e Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda., Juiz de Fora - MG, Brasil.

cromatográfica foram colhidas através do cateter posicionado na veia jugular esquerda.

Após o animal estar anestesiado e posicionado em decúbito dorsal, colocou-se um cateter (16G) na artéria carótida esquerda, previamente deslocada para o espaço subcutâneo (TAVERNOR, 1969). Este foi utilizado para aferição de pressões arteriais e colheita das amostras de sangue para realização da hemogasometria.

3.2.3. PARÂMETROS AVALIADOS

3.2.3.1. Avaliação Clínica

A frequência cardíaca (FC, em batimentos por minuto) foi obtida por meio de eletrocardiografia computadorizada (ECG)⁵, na derivação base-ápice, distribuindo-se os eletrodos da seguinte maneira: a) eletrodo negativo colocado sob a região cervical, próximo à articulação escápulo-umeral esquerda; b) eletrodo positivo colocado no quinto espaço intercostal, imediatamente atrás da articulação úmero-rádio-ulnar; c) eletrodo de referência fixado na região da escápula. Os eletrodos foram conectados a agulhas hipodérmicas 21G⁶, posicionadas tangencialmente na pele das regiões descritas.

As pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram aferidas em mm Hg, por meio da leitura da onda de pulso e do valor numérico fornecido no visor de um monitor multiparamétrico⁷, conectado ao cateter inserido na artéria carótida esquerda do animal. Um adaptador⁸ foi acoplado ao cateter e perfurado com uma agulha hipodérmica 18G⁹, conectada a dois equipos

⁵ Módulo para aquisição de ECG para computador TEBE - ECGPC. Tecnologia Eletrônica Brasileira, São Paulo – SP, Brasil. (Processo FAPESP 96/1151-1)

⁶ Injex Indústrias Cirúrgicas Ltda., Ourinhos – SP, Brasil.

⁷ Dixtal – Modelo DX-2010-LCD. Manaus – AM, Brasil. (Processo FAPESP 02/04625-0)

⁸ Adaptador PRN 0,1 mL - Becton e Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda., Juiz de Fora - MG, Brasil.

⁹ Med Needle agulha hipodérmica – Jiangsu Xuyi K. Medical Corp. Ltda., Jiangsu, China.

macrogotas¹⁰ e duas torneiras de três vias¹¹ preenchidos com solução de NaCl 0,9%¹² heparinizada¹³ a 5 UI/mL, adaptados como extensão do sistema, posicionando-se como uma interface entre o cateter e o sensor de pressão. O sensor de pressão foi posicionado na altura estimada do coração do animal posicionado em decúbito dorsal.

A frequência respiratória (f ; em movimentos por minuto) foi aferida por observação da movimentação do balão do aparelho de anestesia. O padrão respiratório foi determinado por observação dos movimentos do gradil costal e avaliado segundo os escores: 1) apneia; 2) amplitude respiratória reduzida; 3) amplitude respiratória aumentada; 4) amplitude respiratória normal (Tabela 1A - Apêndice A; adaptado de DÓRIA, 2006).

O tono muscular foi avaliado por palpação da musculatura nas regiões glúteas direita e esquerda, segundo os escores: 1) rigidez muscular, ou tono aumentado; 2) ausência de relaxamento muscular, ou tono normal; 3) relaxamento muscular moderado; 4) bom relaxamento muscular (Tabela 2A - Apêndice A; adaptado de DÓRIA, 2006). No momento da aferição do tono muscular, procedeu-se o levantamento da região distal do membro pélvico, de forma a minimizar seu peso sobre a musculatura e avaliar mais fielmente o grau de relaxamento.

A temperatura retal (TR) foi aferida em graus Celsius (°C) por meio de termômetro de bulbo de mercúrio, introduzido na ampola retal e mantido em contato com a mucosa retal durante dois minutos.

¹⁰ Equipo macrogotas para soluções parenterais – Embramed Ind. Com. Ltda., São Paulo – SP, Brasil.

¹¹ Torneira de 3 vias TAP-3 – Embramed Ind. Com. Ltda., São Paulo – SP, Brasil.

¹² Fisiológico Cloreto de Sódio – JP Indústria Farmacêutica Ltda., Ribeirão Preto – SP, Brasil.

¹³ Parinex Heparina Sódica 5000 UI/mL – Hipolabor Farmacêutica Ltda., Sabará – MG, Brasil.

3.2.3.2. Hemogasometria

A hemogasometria foi realizada mediante a colheita de amostras de sangue arterial, através do sistema adaptado ao cateter inserido na artéria carótida, em seringas de 1 mL¹⁴ heparinizadas. Na colheita de cada amostra, desprezaram-se os primeiros 10 mL, evitando a diluição do sangue na solução heparinizada contida no sistema. Após cada colheita o sistema foi lavado com 5 mL de solução heparinizada a 5 UI/mL.

Imediatamente após as colheitas, acoplaram-se agulhas 21G às seringas contendo as amostras sanguíneas e eliminaram-se as bolhas de ar eventualmente presentes, acondicionando-se o conjunto em isopor com gelo. As amostras foram avaliadas no período máximo de uma hora em analisador automático de gases sanguíneos¹⁵. Os valores dos gases sanguíneos foram corrigidos para a temperatura corporal, anotada no momento da colheita da amostra.

Foram mensurados o pH, a pressão parcial de oxigênio (PaO₂, em mm Hg), a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂, em mm Hg), a concentração de bicarbonato (HCO₃⁻, em mmol/L), a saturação de oxi-hemoglobina (SatO₂, em percentual), o excesso/déficit de base (EB, em mmol/L) e o dióxido de carbono total (TCO₂, em mmol/L).

¹⁴ Seringa para Insulina Descartável bico slip - Injex Indústrias Cirúrgicas Ltda., Ourinhos – SP, Brasil.

¹⁵ Hemogasômetro Omni C. Roche Diagnostics GmbH 2858. Mannheim, Alemanha. (Processo FAPESP 02/14054-0)

3.2.3.3. Avaliação da Sedação e da Anestesia

A qualidade da sedação foi avaliada por escores, considerando-se padrões comportamentais para inferir sua intensidade: 1) animal excitado, com orelhas em posição ereta, pálpebras muito abertas, cabeça levantada, movimentação intensa dos membros e das orelhas e frequência respiratória aumentada, com marcada movimentação das narinas; 2) animal levemente excitado, com orelhas em posição ereta, cabeça levantada, movimentação moderada dos membros e das orelhas e frequência respiratória ligeiramente aumentada; 3) animal alerta, com orelhas em posição ereta, pálpebras normalmente abertas, cabeça em posição normal, sem movimentação de membros e com frequência respiratória normal; 4) animal levemente sedado, com ligeira ptose de cabeça, de orelhas, de pálpebras e de lábio inferior, e com frequência respiratória ligeiramente diminuída; 5) animal sedado, com marcante ptose de cabeça, de orelhas, de pálpebras e de lábio inferior, e com frequência respiratória diminuída (Tabela 3A - Apêndice A; adaptado de MENDES et al., 2007).

A indução foi avaliada por escores, considerando-se o comportamento do animal, seguindo o critério: 1) o animal cai de forma imprevisível, com risco de injúria; 2) o animal cai de forma imprevisível, sem risco de injúria; 3) o animal deita-se lentamente, movimentando membros ou cabeça; 4) decúbito lento e progressivo, sem pedalar ou balançar a cabeça (Tabela 4A - Apêndice A; adaptado de DÓRIA, 2006).

A dificuldade de intubação orotraqueal também foi quantificada em escores, considerando-se o seguinte critério: 1) grande resistência à passagem da sonda; 2) ligeira resistência à passagem da sonda; 3) sem resistência à passagem da sonda (Tabela 5A - Apêndice A).

A profundidade do plano anestésico foi avaliada de acordo com os estágios anestésicos de Guedel (1951) e quantificada segundo os escores: 1) estágio II - primeiro plano: anestesia superficial, com reflexo palpebral normal e globo ocular ligeiramente rotacionado; 2) estágio II - segundo plano: anestesia mais profunda,

com reflexo palpebral diminuído e globo ocular completamente rotacionado (Tabela 6A - Apêndice A).

Durante a recuperação, foi quantificada a latência (em minutos) decorrida entre o fim da administração de isoflurano e os seguintes eventos: retorno do reflexo de deglutição (RD), posicionamento espontâneo do animal em decúbito esternal (DE), primeira tentativa espontânea de levantar-se (TL) e estabilização na posição quadrupedal (PQ). Foram quantificados também o tempo de repouso em decúbito esternal (RE) e o número de tentativas para se levantar.

A qualidade geral de recuperação dos animais foi avaliada pelos escores: 1) após estar posicionado em decúbito esternal, o animal levanta-se na primeira tentativa; 2) após estar posicionado em decúbito esternal, o animal levanta-se em duas ou três tentativas; 3) após estar posicionado em decúbito esternal, o animal levanta-se em quatro tentativas, sem ataxia significativa; 4) após estar posicionado em decúbito esternal, o animal levanta-se em quatro tentativas, porém com ataxia significativa; 5) diversas tentativas para se levantar; evidente excitação; alto risco de injúrias (Tabela 7A - Apêndice A; adaptado de DÓRIA, 2006).

3.3. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Após o preparo dos animais em tronco de contenção, aguardaram-se alguns minutos para que os mesmos deixassem de estar excitados e os parâmetros a serem mensurados retornassem aos valores basais. Os animais foram então encaminhados para a sala de preparação anexa ao centro cirúrgico para execução do protocolo anestésico, conforme descrito na Tabela 1. Todas as experimentações foram conduzidas no período matutino.

Como medicação pré-anestésica (MPA) foram administrados romifidina¹⁶ (60 µg/kg) ou amitraz (0,2 mg/kg) através de cateter inserido na veia jugular direita do animal. Esta dose de amitraz utilizada foi determinada com base em estudos anteriores, desenvolvidos com a mesma formulação do fármaco (MENDES et al., 2007, 2008). A taxa de infusão dos fármacos foi padronizada em 1 minuto. Após a injeção dos fármacos, foram administrados 5 mL de solução de NaCl 0,9% heparinizada a 5 UI/mL, a fim de garantir que os mesmos não ficassem acumulados no extensor acoplado ao cateter.

Tabela 1. Apresentação dos protocolos anestésicos dos diferentes grupos experimentais. UNESP Jaboticabal, 2008.

PROCEDIMENTO	MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA	INDUÇÃO ANESTÉSICA	MANUTENÇÃO ANESTÉSICA
Grupo infusão de Romifidina (GIR)	Romifidina (60 µg/kg IV)	Midazolam (0,1 mg/kg IV) Cetamina S(+) (2 mg/kg IV)	Inalatória: Isoflurano Infusão Contínua: Romifidina (60 µg/kg.h IV)
Grupo infusão de Amitraz (GIA)	Amitraz (0,2 mg/kg IV)	Midazolam (0,1 mg/kg IV) Cetamina S(+) (2 mg/kg IV)	Inalatória: Isoflurano Infusão Contínua: Amitraz (0,2 mg/kg.h IV)
Grupo infusão de Diluente (GID)	Romifidina (60 µg/kg IV)	Midazolam (0,1 mg/kg IV) Cetamina S(+) (2 mg/kg IV)	Inalatória: Isoflurano Infusão Contínua: Diluente (0,01 mL/kg.h IV)

¹⁶ Sedivet 1% – Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc., Saint Joseph, USA.

A indução anestésica foi feita pela administração intravenosa do midazolam¹⁷ (0,1 mg/kg) e da cetamina S(+)¹⁸ (2 mg/kg) misturados na mesma seringa, 10 minutos após a administração da MPA, com procedimento análogo ao descrito anteriormente.

Logo após a indução, os equinos foram intubados com sonda de Magill¹⁹ (24G), acomodados na mesa cirúrgica²⁰ em decúbito dorsal e transferidos para o centro cirúrgico, onde a temperatura ambiente foi mantida em 23 ± 1 °C. A sonda foi acoplada ao aparelho de anestesia inalatória e os animais foram mantidos com oxigênio a 100%, com fluxo de 20 mL/kg.min durante os 10 minutos iniciais. Decorrido este período, reduziu-se o fluxo de oxigênio para 10 mL/kg.min.

A manutenção anestésica foi feita em todos os grupos com administração inalatória de isoflurano²¹ por meio de circuito anestésico com reinalação parcial de gases²², dotado de vaporizador calibrado²³, com concentração ajustada inicialmente em uma concentração alveolar mínima (1 CAM = 1,3 V%), aferida ao final da expiração pelo analisador de gases anestésicos²⁴. Ocasionalmente a concentração de isoflurano foi aumentada para garantir a imobilidade do animal, após o que retornou ao valor de 1,3 V%.

Com relação ao controle das concentrações de isoflurano administradas, foi necessário considerar que os analisadores de gases anestésicos expirados empregam a leitura de comprimento de ondas curtas infravermelhas (3,3 micrômetros), detectando também a presença de metano nas amostras analisadas. A excreção de metano na respiração dos equinos resulta da fermentação do conteúdo intestinal, sendo indicada a utilização de um filtro de carvão ativado para mensurar precisamente a concentração do vapor anestésico nos gases expirados. Sabendo que o carvão ativado adsorve fortemente os

¹⁷ Dormire 0,5% – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Itapira – SP, Brasil.

¹⁸ Ketamin – S(+) 5% - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Itapira – SP, Brasil.

¹⁹ Sonda de Magill – Cirúrgica Fernandes Ltda., São Paulo – SP, Brasil.

²⁰ Equiboard Thott MHCE-1525 – Empretec Ltda., Guarulhos – SP, Brasil.

²¹ Isoforine - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Itapira – SP, Brasil.

²² Aparelho de Anestesia Conquest Big, mod. 10116, n° 2293 - HB Hospitalar Ind. e Com. Ltda, São Paulo – SP, Brasil.

²³ Isoflurane Vaporizador HB 4.3, série 011147 – HB Hospitalar Ind. e Com. Ltda, São Paulo – SP, Brasil.

²⁴ Ohmeda – Modelo RMG5220, Datex Ohmeda. Madison, EUA. (Processo FAPESP 96/12830-0)

vapores dos anestésicos e deixa passar o metano de forma inalterada (GOOTJES & MOENS, 1997), foi possível determinar a concentração real de isofluorano nos gases expirados.

As concentrações de isofluorano nos gases inspirados e expirados foram obtidas continuamente pela colheita de amostras de gases realizada através de um tubo siliconado fixado na face interna da sonda traqueal, cuja extremidade distal estava posicionada próxima à carina. Um filtro contendo 40 g de carvão ativado²⁵, substituído a cada duas anestесias, foi conectado em paralelo entre a extremidade distal do tubo siliconado fixado à sonda traqueal e o sensor do analisador de gases anestésicos (Figura 1), permitindo a determinação intermitente da concentração de metano nos gases expirados.

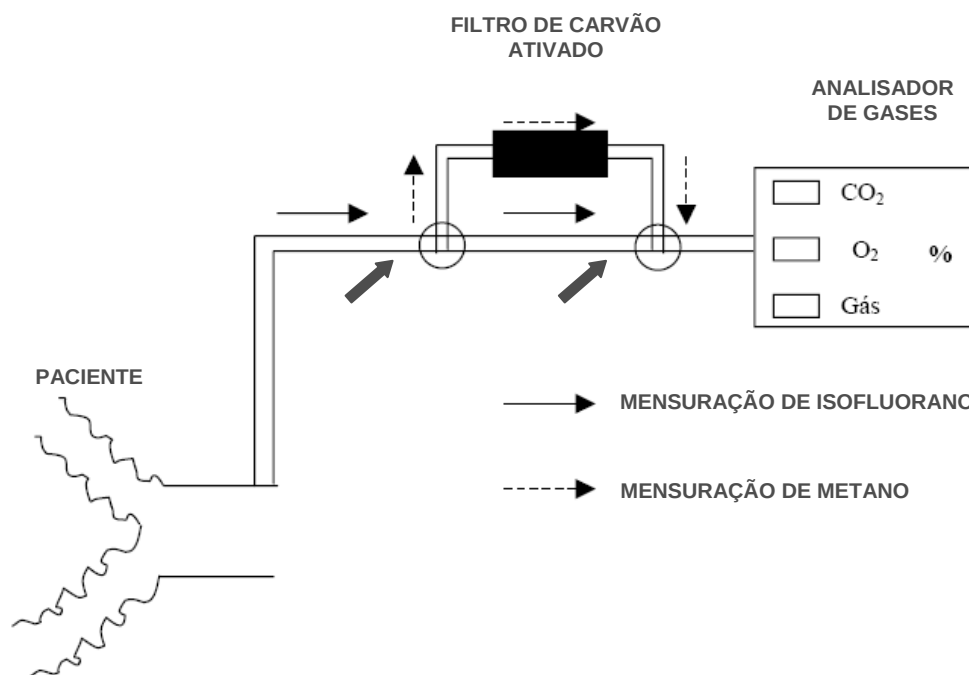


Figura 1. Diagrama representando a conexão de um filtro de carvão ativado à linha de colheita de amostras do analisador de gases anestésicos, utilizando duas torneiras de três vias (setas largas) para a mensuração intermitente do metano (adaptado de GOOTJES & MOENS, 1997).

²⁵ Carvão Ativado P.A. – Labsynth Produtos para Laboratório Ltda., Diadema – SP, Brasil.

Para mensuração da real concentração de isofluorano nos gases expirados considerou-se sempre a diferença entre as análises obtidas sem e com a passagem da amostra pelo filtro de carvão, ou seja, a diferença entre a concentração total de gases e a de metano, respectivamente. Essa diferença foi mantida em 1,3 V%, que corresponde a 1 CAM de isofluorano.

Após o preparo dos animais e a estabilização em 1,3 V% de isofluorano, iniciou-se a infusão contínua²⁶, que perdurou os 60 minutos de avaliações. A latência para a estabilização em 1,3 V% e a latência para o início da infusão contínua foram controladas, de maneira a não haver diferenças significativas entre os grupos.

O GIR (grupo infusão de romifidina) recebeu infusão contínua de 60 µg/kg.h de romifidina, diluída na proporção de 1:5 em solução estéril de NaCl 0,9%. O GIA (grupo infusão de amitraz) recebeu infusão contínua de 0,2 mg/kg.h de amitraz, preparado em diluente lipídico na concentração de 2%. O GID (grupo infusão de diluente) recebeu infusão contínua do diluente administrada em volume e taxa de infusão idênticos aos utilizados para o GIA (0,01 mL/kg.h). Para GIA e GID, o sistema de infusão foi completamente recoberto com folhas de papel alumínio e protegido da incidência de luz.

Os parâmetros clínicos descritos foram aferidos e as amostras de sangue arterial para análise hemogasométrica colhidas nos seguintes momentos:

- T0 (basal): imediatamente após a estabilização do isofluorano em 1,3 V%, antes do início da infusão contínua;
- T10 a T60: avaliação a cada 10 minutos após iniciar a infusão contínua dos fármacos, totalizando um período de avaliações de 60 minutos.

Decorridos 60 minutos de manutenção anestésica, padronizou-se um período de 10 minutos com o animal ainda em anestesia inalatória (com 1,5 V% de isofluorano) para a desconexão dos aparelhos e retirada dos cateteres. Após esse período, o animal foi conduzido para a sala de recuperação e posicionado

²⁶ Bomba de infusão de seringa Lifemed mod. Fars 500 - Lifemed Pesquisas Médicas Indústria e Comércio Ltda, São Paulo – SP, Brasil.

em decúbito lateral direito. Após o retorno do reflexo de deglutição e a retirada da sonda, a sala foi fechada e o animal deixado sozinho, procedendo-se à observação dos parâmetros de recuperação descritos previamente.

Os animais que demoraram mais de 60 minutos para se apresentar espontaneamente em posição quadrupedal ou que após este período apresentavam-se equilibrados nesta posição, porém com evidente dificuldade de deambulação, receberam ioimbina 1%²⁷ intravenosa, na dose de 0,1 mg/kg.

As amostras de sangue venoso para análise cromatográfica no GID foram colhidas de três animais, antes da administração da MPA, imediatamente antes do início da infusão contínua, aos 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos de infusão e aos 5 e 10 minutos após o término da infusão.

Em GIA, foram colhidas amostras de sangue venoso de todos os animais para análise cromatográfica imediatamente antes da administração do *bolus* na MPA, aos 1, 3, 6, 9 e 20 minutos após a administração do *bolus*, imediatamente antes do início da infusão contínua (30 minutos após a administração do *bolus*), aos 5, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos durante a infusão contínua, e aos 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 e 90 minutos após o fim da infusão contínua.

A Tabela 2 apresenta um resumo do procedimento experimental, ilustrando de forma sequencial os momentos de observação, seus objetivos, tempos e respectivas atividades conduzidas durante a experimentação.

²⁷ Yohimbine hydrochloride - Sigma Chemical CO., St. Louis - MO, USA

Tabela 2. Resumo do procedimento experimental. PC: aferição dos parâmetros clínicos. SA: colheita de amostra de sangue arterial para análise hemogasométrica. SV: colheita de amostra de sangue venoso para análise cromatográfica. X: indica atividade a ser realizada no referido momento. min.: minutos. UNESP Jaboticabal, 2008.

PROCEDIMENTO INICIAL				
(colocação dos cateteres venosos e transferência do animal para a sala de preparação)				
(colheita de amostras de sangue venoso para análise cromatográfica)				
Administração da Medicação Pré-Anestésica - bolus de Romifidina ou Amitraz				
(colheita de amostras de sangue venoso para análise cromatográfica aos 1, 3, 6 e 9 minutos após a administração do bolus de amitraz)				
Indução Anestésica - bolus de Midazolam e Cetamina				
(intubação e acomodação do animal na mesa cirúrgica)				
(transferência para o centro cirúrgico e início da anestesia inalatória com isoflurano)				
(colheita de amostras de sangue venoso para análise cromatográfica aos 20 minutos após a administração do bolus de amitraz)				
PROCEDIMENTO TRANSANESTÉSICO				
TEMPO	MOMENTO	PC	SA	SV
T0	imediatamente após a estabilização em 1,3 V% de isoflurano	X	X	X
Início da infusão contínua (romifidina, amitraz ou diluente).				
T5	5 min. após início da infusão contínua.			X
T10	10 min. após início da infusão contínua.	X	X	X
T20	20 min. após início da infusão contínua.	X	X	X
T30	30 min. após início da infusão contínua.	X	X	X
T40	40 min. após início da infusão contínua.	X	X	X
T50	50 min. após início da infusão contínua.	X	X	X
T60	60 min. após início da infusão contínua.	X	X	X
Término da infusão contínua. Manutenção da anestesia inalatória com 1,5 V% de isoflurano.				
T61	1 min. após término da infusão contínua.			X
T65	5 min. após término da infusão contínua.			X
T70	10 min. após término da infusão contínua.			X
Término da anestesia inalatória.				
PROCEDIMENTO PÓS-ANESTÉSICO				
(transferência do animal para a sala de recuperação)				
(observação dos parâmetros de recuperação)				
(colheita de amostras de sangue venoso para análise cromatográfica aos 20, 30, 40, 50, 60 e 90 minutos após o término da infusão contínua de amitraz)				

3.4. ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE AMITRAZ

3.4.1. ENSAIOS PRELIMINARES PARA AJUSTE E PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA

Para a quantificação das concentrações plasmáticas de amitraz, utilizou-se como método analítico a cromatografia gasosa com detector termoiônico específico e extração em fase líquida, validado por Farias (2004).

Foram realizados ensaios laboratoriais e *in vivo* para verificar a compatibilidade entre o padrão analítico (amitraz), o padrão interno (nitrazepam) e os demais fármacos utilizados no protocolo anestésico, com relação aos tempos de retenção na cromatografia gasosa.

Nos testes *in vitro*, utilizaram-se diretamente as diluições dos fármacos ou então amostras de plasma equino colhido sem administração prévia de fármacos (plasma branco), contaminadas com as diluições dos fármacos. Inicialmente foram realizados testes para triagem dos fármacos (lidocaína, cetamina e midazolam), seguindo-se os ensaios para verificar a possibilidade de associação entre o midazolam e o amitraz.

O teste *in vivo* foi realizado em um cavalo, administrando-se o midazolam e colhendo amostras de sangue para verificar sua presença após os procedimentos de extração para análise cromatográfica. Posteriormente, realizaram-se ensaios de contaminação com amitraz das amostras de plasma colhidas após a administração do midazolam.

Nos testes realizados, verificou-se que a lidocaína, a cetamina e o midazolam estão presentes nas amostras após os processos de extração. A lidocaína e a cetamina apresentam tempos de retenção bastante diferentes dos do amitraz e do nitrazepam (Figuras 3C a 7C - Apêndice C).

O midazolam apresentou tempo de retenção próximo ao do amitraz (Figuras 5C a 7C - Apêndice C), porém os testes *in vivo* demonstraram a formação de picos suficientemente distintos nos cromatogramas, permitindo a quantificação adequada dos fármacos.

Dessa forma, verificou-se que o protocolo anestésico utilizado não interferiu com a quantificação do amitraz.

3.4.2. VALIDAÇÃO ANALÍTICA DO MÉTODO CROMATOGRÁFICO

O método cromatográfico utilizado para a quantificação do amitraz foi avaliado quanto a:

- Linearidade: determinada pela análise de amostras de plasma equino enriquecido com amitraz nas concentrações de 10, 20, 40, 80, 100, 200, 300 e 500 ng/mL;
- Curva de calibração: construída para o amitraz utilizando a mesma matriz biológica (plasma de equino), incluindo a análise da amostra branca (extraída do sangue colhido antes da injeção de amitraz) e de amostras contendo amitraz nas concentrações de 20, 40, 80, 100, 200, 400 e 1000 ng/mL e nitrazepam 25 µg/mL.

Os demais parâmetros de validação do método foram avaliados por Farias (2004), sendo eles:

- Limite de quantificação (LQ): menor concentração precisamente medida;
- Limite de detecção (LD): menor concentração de amitraz que o processo analítico pode diferenciar, com confiança, dos níveis relacionados à linha de base;
- Especificidade e Seletividade: as amostras de matriz biológica foram testadas utilizando o procedimento de extração e condições cromatográficas propostas. Estes resultados foram comparados com aqueles obtidos com a solução padrão dos analitos, em concentração

próxima ao LQ. Qualquer amostra de plasma de referência (branco) que apresentou interferência significativa no tempo de retenção do amitraz, metabólito do mesmo ou padrão interno, foi rejeitada;

- Precisão: a repetibilidade do método foi realizada no mesmo dia (precisão intra-ensaio) e em dias diferentes (precisão interensaio);
- Exatidão: obtida pela razão entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente em três concentrações (baixa, média, alta), repetida por cinco vezes;
- Recuperação: com finalidade de avaliar a eficiência do procedimento de extração de um método analítico dentro de um limite de variação aceitável. Realizado pela comparação dos resultados analíticos, de amostras extraídas a partir de três concentrações (50, 500 e 1000 ng/mL), com os resultados obtidos com soluções padrão extraídas, que representassem 100% de recuperação;
- Estabilidade: refere-se à estabilidade da solução de amitraz, avaliada após três ciclos de congelamento e descongelamento, no tempo de condições da análise, de longa duração.

3.4.3. COLHEITA E TRATAMENTO DAS AMOSTRAS PARA ANÁLISE CROMATOGRÁFICA

As amostras de sangue para mensuração da concentração plasmática do amitraz por cromatografia gasosa foram colhidas através do cateter introduzido na veia jugular esquerda em seringas de 10 mL e transferidas para tubos contendo 0,1 mL de heparina a 5000 UI/mL, com tampa de borracha e protegidos da luz (envoltos em papel alumínio). Os tubos foram mantidos em estantes próprias acondicionadas em isopor com gelo e as amostras foram tratadas dentro de duas horas após a colheita. Os tubos foram centrifugados²⁸ a 739,56 G durante 15 minutos, extraindo-se 5 mL de plasma de cada amostra, os quais foram mantidos em solução de borato de sódio²⁹, com pH12 e 0,01M (solução tampão), numa proporção de 1:1, para manutenção da estabilidade até o momento da análise cromatográfica. As amostras tamponadas foram conservadas em congelador (-20 °C), em tubos protegidos da incidência de luz.

Para a realização da cromatografia, as amostras foram acondicionadas em caixas térmicas com gelo e transportadas até o Laboratório de Biofarmacologia do Curso de Ciências Farmacêuticas da UNAERP – Universidade de Ribeirão Preto, SP. As análises ocorreram entre 24 e 48 horas após a colheita das amostras.

3.4.4. ANÁLISE CROMATOGRÁFICA E CONSTRUÇÃO DA CURVA DE CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS

Durante todo o processo analítico, desde o descongelamento das amostras até à injeção no cromatógrafo, o material foi protegido da incidência de luz, utilizando-se tubos revestidos com papel alumínio e trabalhando-se dentro de capela escura.

²⁸ Centrífuga de Laboratório Excelsa Baby I – mod. 206 – Fanem, São Paulo – SP, Brasil.

²⁹ Tetraborato de sódio anidro 99% – Borax – Sigma Chemical CO., St. Louis - MO, USA.

As amostras de plasma tamponadas foram descongeladas em temperatura ambiente. Após o descongelamento completo e homogeneização, foi retirada de cada amostra uma alíquota de 4 mL para a extração em líquido-líquido com 7 mL de n-hexano³⁰ em tubo de ensaio sob agitação por 15 minutos em mesa reciprocante³¹ (150 opm). Após a agitação, 5 mL do sobrenadante foram transferidos para outro tubo de ensaio e submetidos à evaporação da fase orgânica em fluxo de ar comprimido sob fluxo laminar a vácuo, em temperatura ambiente. O resíduo foi ressuspenso em 25 µL de acetona³² contendo padrão interno (25 µg/mL de nitrazepam³³). Deste extrato, 1 µL foi injetado em cromatógrafo gasoso³⁴ com detector termoiônico específico (GC-TSD), com as seguintes características:

- Condições cromatográficas: coluna HP1³⁵ (30 m x 0,25 mm di x 0,1 µm de filme);
- Condições de temperatura: de 210 a 230 °C em rampa de 12 °C/min; de 230 a 250 °C em rampa de 6 °C/min; de 250 a 300 °C em rampa de 12 °C/min;
- Temperatura do injetor: 250 °C; temperatura do detector: 300 °C, com “split” de 10:1.

O nitrogênio foi utilizado como gás de arraste.

Em cada momento de colheita de amostras de sangue para análise cromatográfica, calculou-se a média dos valores de concentração plasmática obtidos. A partir disto, construiu-se uma curva de concentração plasmática de amitraz pelo tempo, obtendo-se uma curva média para os sete animais.

³⁰ Hexane, 85% HPLC Grade – EM Industries Inc., São Paulo – SP, Brasil.

³¹ Mesa agitadora pendular – Tecna Equipamentos para Laboratórios, Sorocaba – SP, Brasil.

³² Acetona PA – Laboratório Merck S.A, São Paulo – SP, Brasil.

³³ Nitrazepam (grau HPLC) – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Itapira – SP, Brasil.

³⁴ HRGC Varian Star 3400 Cx – Varian, São Paulo – SP, Brasil.

³⁵ J&W Scientific Folsom, CA, USA.

3.5. ORGANIZAÇÃO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos na fase experimental foram submetidos à análise estatística descritiva empregando-se o “software SigmaStat for Windows” – versão 3.5 (“Systat Software”, 2006). Os gráficos foram elaborados pelo “software SigmaPlot 2000 for Windows” – versão 6.00 (SPSS Inc., 2000).

Os dados paramétricos foram submetidos à análise de variância de uma via para medidas repetidas, seguida pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK). As análises foram feitas com um fator entre os animais (tratamento), com três níveis, e um fator dentro dos animais, com 21 níveis. Os animais utilizados foram considerados como blocos (7 blocos).

Os dados não paramétricos (variáveis que não apresentaram distribuição normal ou igualdade de variância) e os escores foram submetidos à análise de variância de uma via não paramétrica para medidas repetidas (teste de Friedman), seguida pelo teste de SNK.

Durante a análise estatística, quando os dados apresentaram distribuição não normal com parcelas perdidas, as mesmas foram substituídas pela média dos demais valores observados no mesmo grupo e no mesmo tempo, permitindo a realização do teste de medidas repetidas.

Para os dados em escore (padrão respiratório, tono muscular, sedação, indução, intubação e plano anestésico) também foi aplicado um teste de proporção (teste do Chi-quadrado), a fim de verificar diferenças na frequência de ocorrência dos valores entre os grupos.

Para todos os testes foi considerada a significância para $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

Os parâmetros que apresentaram distribuição normal estão representados pela média e seu respectivo desvio padrão. Os parâmetros que apresentaram distribuição não normal estão representados pela mediana e pelo intervalo de valores mínimos e máximos.

Não houve diferenças entre os grupos quanto à latência para atingir 1,3 V% de isoflurano ($p = 0,696$) e à latência para início da infusão contínua ($p = 0,602$) (Tabela 3).

Tabela 3. Latências observadas antes do início da infusão contínua intravenosa de romifidina (60 $\mu\text{g/kg.h}$), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

GRUPOS	LATÊNCIA (min)	
	1,3 V% ISO	IC
GIR (n = 7)	10 $\pm$ 4 ^A	21 $\pm$ 8 ^A
GIA (n = 7)	12 $\pm$ 2 ^A	17 $\pm$ 3 ^A
GID (n = 7)	10 $\pm$ 4 ^A	19 $\pm$ 6 ^A

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. 1,3 V% ISO: tempo (min) decorrido entre o início da administração de isoflurano e sua estabilização em 1,3 V% (1 CAM). IC: tempo (min) decorrido entre o início da administração de isoflurano e o início da infusão contínua. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem dentro de colunas. Análise de Variância, $p \leq 0,05$.

A concentração de isoflurano nos gases expirados (Tabela 4) não diferiu entre os tempos de um mesmo tratamento, nem entre os grupos.

Tabela 4. Medianas e intervalos (valores mínimos e máximos) de percentual de isoflurano ao final da expiração, aferido antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

ISOFLUORANO AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (V%)							
Grupos	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 7)	1,3 ^{A a} 1,3-1,3	1,3 ^{A a} 1,3-1,4	1,3 ^{A a} 1,2-1,3	1,3 ^{A a} 1,3-1,6	1,3 ^{A a} 1,3-1,5	1,3 ^{A a} 1,2-1,4	1,3 ^{A a} 1,3-1,6
GIA (n = 7)	1,3 ^{A a} 1,3-1,4	1,3 ^{A a} 1,3-1,5	1,3 ^{A a} 1,3-1,5	1,3 ^{A a} 1,3-1,4	1,3 ^{A a} 1,3-1,8	1,3 ^{A a} 1,3-1,5	1,3 ^{A a} 1,3-1,6
GID (n = 7)	1,3 ^{A a} 1,3-1,4	1,3 ^{A a} 1,3-1,3	1,3 ^{A a} 1,3-1,6	1,3 ^{A a} 1,3-1,7	1,3 ^{A a} 1,3-1,8	1,3 ^{A a} 1,3-2,1	1,3 ^{A a} 1,3-1,8

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância, $p \leq 0,05$.

4.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA

4.1.1. FREQUÊNCIA CARDÍACA

GIR - A FC (Tabela 5 e Figura 2) foi menor que os valores basais em todos os tempos.

GIA - Foi menor que os valores basais a partir de T40.

GID - Foi menor que os valores basais a partir de T40.

ENTRE OS GRUPOS - Foi maior em GIA e GID do que em GIR de T10 a T40.

Tabela 5. Valores médios e desvios padrão de frequência cardíaca (FC; batimentos por minuto) mensurada antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	FC (bpm)						
	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 7)	47 ^{A a} ± 7	43 ^{B b} ± 6	41 ^{B b} ± 6	41 ^{B b} ± 5	39 ^{B b} ± 5	38 ^{A b} ± 4	39 ^{A b} ± 4
GIA (n = 7)	53 ^{A a} ± 6	52 ^{A a} ± 5	51 ^{A a} ± 5	50 ^{A a} ± 4	48 ^{A b} ± 3	45 ^{A b} ± 5	41 ^{A b} ± 5
GID (n = 7)	50 ^{A a} ± 9	51 ^{A a} ± 8	52 ^{A a} ± 8	50 ^{A a} ± 7	45 ^{A b} ± 7	44 ^{A b} ± 7	42 ^{A b} ± 6

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância ou Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

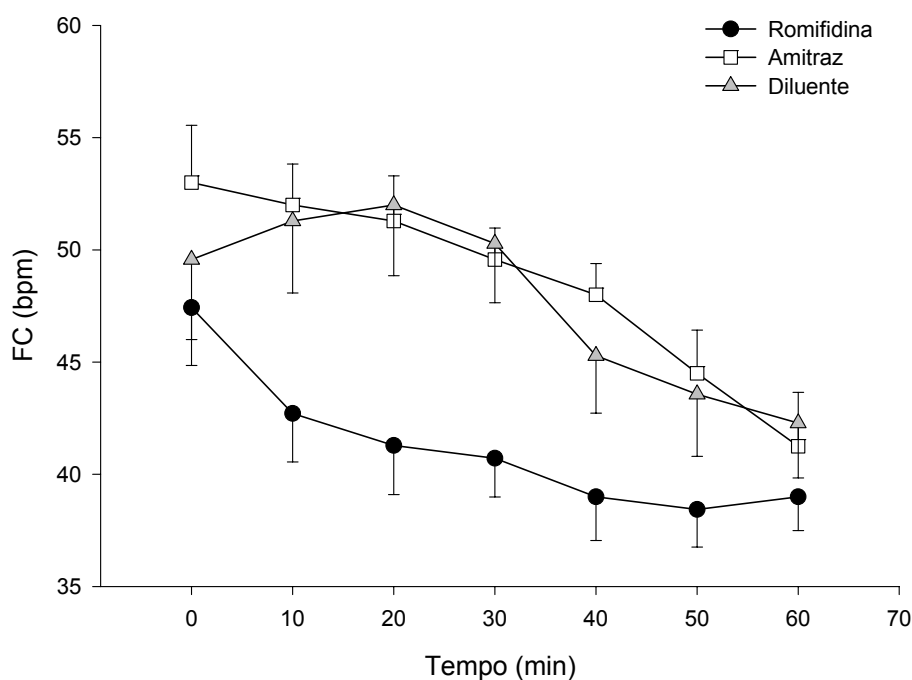


Figura 2. Frequência cardíaca (FC; batimentos por minuto) observada antes (tempo 0) e durante (10 a 60 minutos) a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média ± erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

4.1.2. PRESSÃO ARTERIAL

a- Pressão Arterial Sistólica

GIR - A PAS (Tabela 6 e Figura 3) não diferiu entre os tempos.

GIA - Foi maior que os valores basais a partir de T30.

GID - Foi maior que os valores basais a partir de T30.

ENTRE OS GRUPOS - Foi menor em GIA do que em GID em T60.

b- Pressão Arterial Diastólica

GIR - A PAD (Tabela 7 e Figura 4) foi maior que os valores basais a partir de T50.

GIA - Foi maior que os valores basais a partir de T30.

GID - Foi maior que os valores basais a partir de T30.

ENTRE OS GRUPOS - Foi menor em GIA do que em GIR e GID em T0, T30, T40 e T50, maior em GIR do que em GIA e GID em T10 e T20 e maior em GID do que em GIA em T60.

c- Pressão Arterial Média

GIR - A PAM (Tabela 8 e Figura 5) foi maior que os valores basais a partir de T40.

GIA - Foi maior que os valores basais a partir de T30.

GID - Foi maior que os valores basais a partir de T40.

ENTRE OS GRUPOS - Foi maior em GIR do que em GIA e GID em T10 e T20 e menor em GIA do que em GIR em T30.

Tabela 6. Valores médios e desvios padrão de pressão arterial sistólica (PAS; mm Hg) mensurada antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 μ g/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isofluorano. UNESP Jaboticabal, 2008.

PAS (mm Hg)							
Grupos	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 7)	77 ^{A a} ± 20	93 ^{A a} ± 35	85 ^{A a} ± 22	86 ^{A a} ± 20	92 ^{A a} ± 26	100 ^{A a} ± 24	96 ^{A B a} ± 18
GIA (n = 7)	57 ^{A a} ± 13	65 ^{A a} ± 10	65 ^{A a} ± 10	69 ^{A b} ± 8	78 ^{A b} ± 7	83 ^{A b} ± 13	87 ^{A b} ± 11
GID (n = 7)	73 ^{A a} + 11	67 ^{A a} + 6	70 ^{A a} + 8	86 ^{A b} + 18	96 ^{A b} + 23	103 ^{A b} + 13	112 ^{B b} + 12

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância ou Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

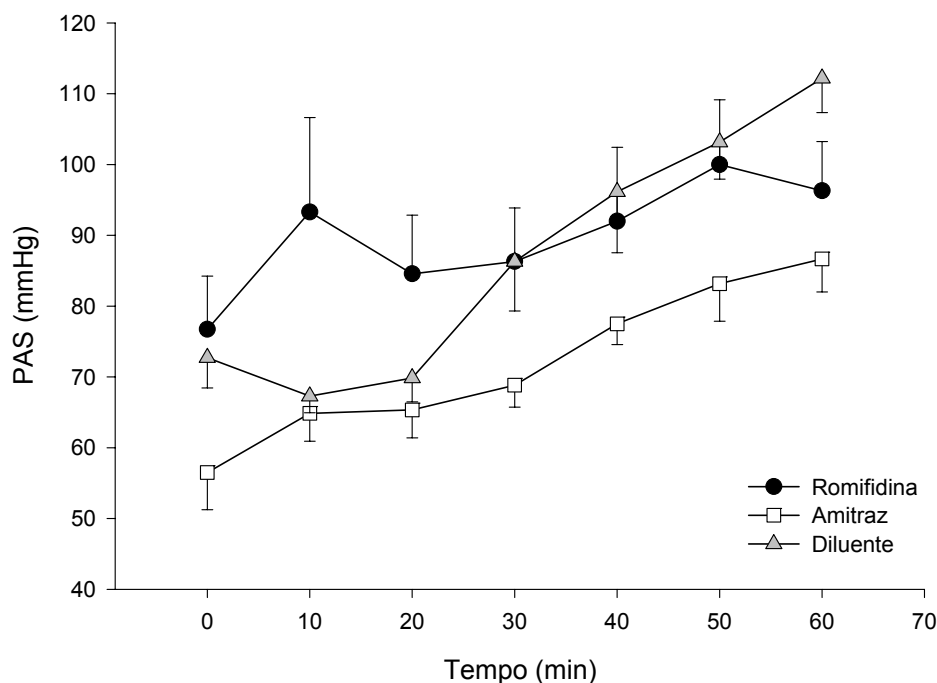


Figura 3. Pressão arterial sistólica (PAS; mm Hg) observada antes (tempo 0) e durante (10 a 60 minutos) a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 μ g/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isofluorano. Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

Tabela 7. Valores médios e desvios padrão de pressão arterial diastólica (PAD; mm Hg) mensurada antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	PAD (mm Hg)						
	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 7)	38 ^{B a} ± 14	47 ^{B a} ± 15	51 ^{B a} ± 15	53 ^{B a} ± 16	55 ^{B a} ± 21	59 ^{B b} ± 18	58 ^{A B b} ± 19
GIA (n = 7)	24 ^{A a} ± 7	29 ^{A a} ± 5	30 ^{A a} ± 8	34 ^{A b} ± 4	40 ^{A b} ± 4	46 ^{A b} ± 6	48 ^{A b} ± 6
GID (n = 7)	40 ^{B a} ± 9	32 ^{A a} ± 2	36 ^{A a} ± 8	50 ^{B b} ± 18	59 ^{B b} ± 16	65 ^{B b} ± 12	71 ^{B b} ± 11

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

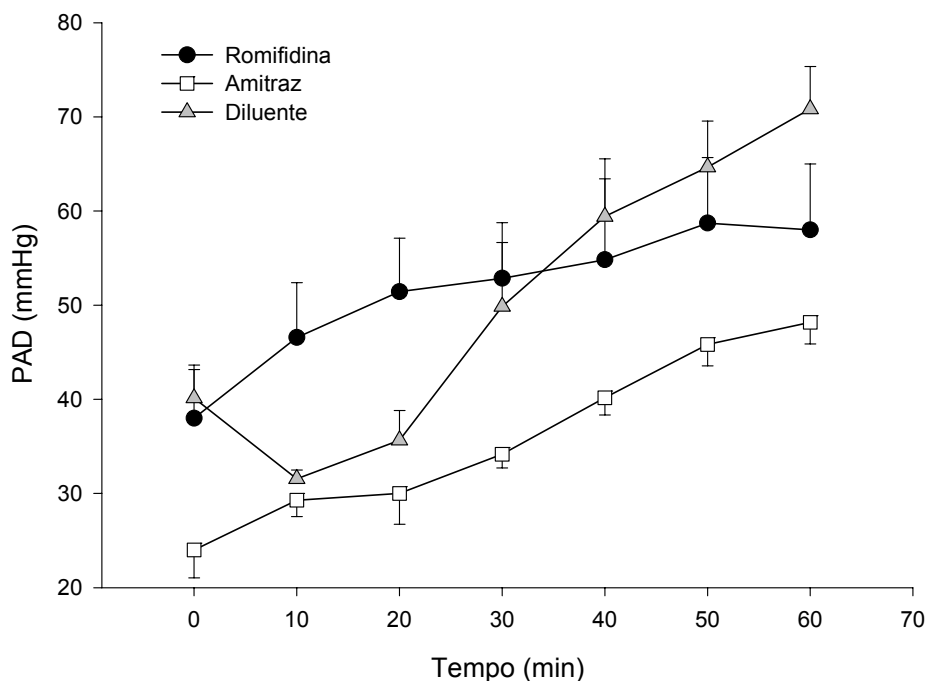


Figura 4. Pressão arterial diastólica (PAD; mm Hg) observada antes (tempo 0) e durante (10 a 60 minutos) a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média ± erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

Tabela 8. Valores médios e desvios padrão de pressão arterial média (PAM; mm Hg) mensurada antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

PAM (mm Hg)							
Grupos	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 7)	53 ^{A a} ± 17	61 ^{B a} ± 17	66 ^{A a} ± 16	68 ^{B a} ± 17	71 ^{A b} ± 23	77 ^{A b} ± 20	74 ^{A b} ± 18
GIA (n = 7)	37 ^{A a} ± 9	42 ^{A a} ± 6	44 ^{B a} ± 7	48 ^{A b} ± 4	56 ^{A b} ± 5	62 ^{A b} ± 9	64 ^{A b} ± 7
GID (n = 7)	50 ^{A a} + 11	46 ^{A a} + 5	50 ^{B a} + 8	62 ^{A B a} + 16	73 ^{A b} + 19	80 ^{A b} + 11	88 ^{A b} + 10

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância ou Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

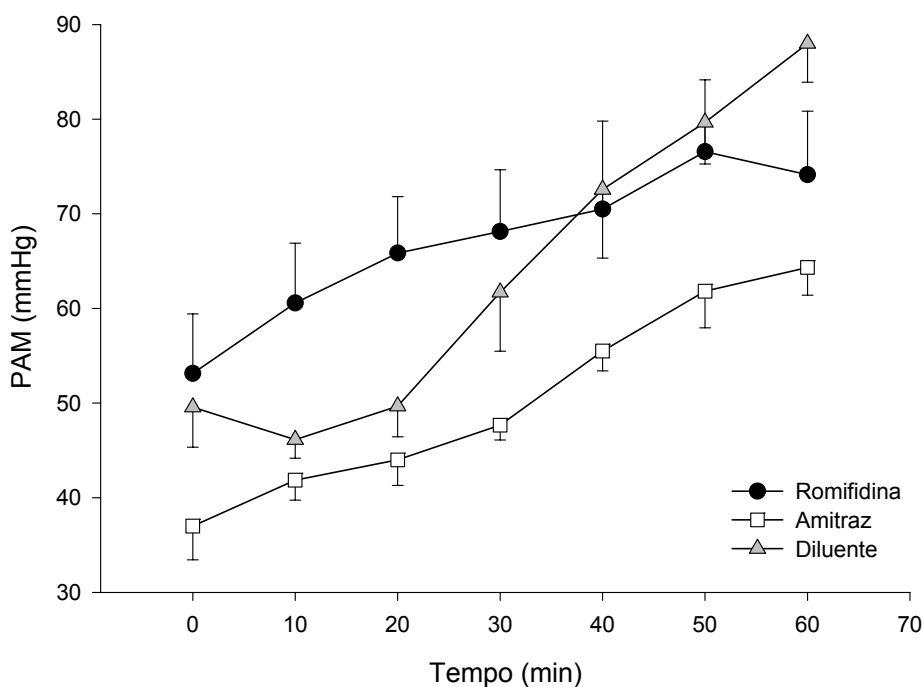


Figura 5. Pressão arterial média (PAM; mm Hg) observada antes (tempo 0) e durante (10 a 60 minutos) a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média ± erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

4.1.3. FREQUÊNCIA E PADRÃO RESPIRATÓRIOS

A análise de variância não mostrou diferenças no padrão respiratório (Tabelas 9 e 10B - Apêndice B) entre tempos do mesmo tratamento, nem entre tratamentos no mesmo tempo. Também não houve diferença na frequência de ocorrência dos escores 2 e 4 entre os grupos.

GIR - A f (Tabela 10 e Figura 6) foi maior que os valores basais durante todo o período.

GIA - Foi maior que os valores basais durante todo o período.

GID - Não houve diferenças entre os tempos.

ENTRE OS GRUPOS - Foi menor em GID do que em GIR e em GIA em T30 e T60.

Tabela 9. Moda dos escores de padrão respiratório, avaliado antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 $\mu\text{g/kg.h}$), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Padrão respiratório: 1) apneia; 2) amplitude respiratória reduzida; 3) amplitude respiratória aumentada; 4) amplitude respiratória normal. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	PADRÃO RESPIRATÓRIO						
	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 7)	2 ^{A a}	2 ^{A a}	2 ^{A a}	2 ^{A a}	2 ^{A a}	2 ^{A a}	4 ^{A a}
GIA (n = 7)	2 ^{A a}	2 ^{A a}	2 ^{A a}	2 ^{A a}	4 ^{A a}	2 ^{A a}	2 ^{A a}
GID (n = 7)	2 ^{A a}	2 ^{A a}	2 ^{A a}	2 ^{A a}	2 ^{A a}	2 ^{A a}	2 ^{A a}

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância, $p \leq 0,05$.

Tabela 10. Valores médios e desvios padrão de frequência respiratória (f , movimentos por minuto) mensurada antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 $\mu\text{g/kg.h}$), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	f (mpm)						
	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 7)	6 ^{Aa} ± 2	6 ^{Ab} ± 1	7 ^{Ab} ± 2	7 ^{Ab} ± 2	8 ^{Ab} ± 2	7 ^{Ab} ± 1	7 ^{Ab} ± 1
GIA (n = 7)	5 ^{Aa} ± 2	6 ^{Ab} ± 2	7 ^{Ab} ± 2	8 ^{Ab} ± 2	7 ^{Ab} ± 2	8 ^{Ab} ± 2	7 ^{Ab} ± 1
GID (n = 7)	6 ^{Aa} ± 3	6 ^{Aa} ± 1	6 ^{Aa} ± 1	6 ^{Ba} ± 2	6 ^{Aa} ± 1	6 ^{Aa} ± 1	5 ^{Ba} ± 1

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância ou Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

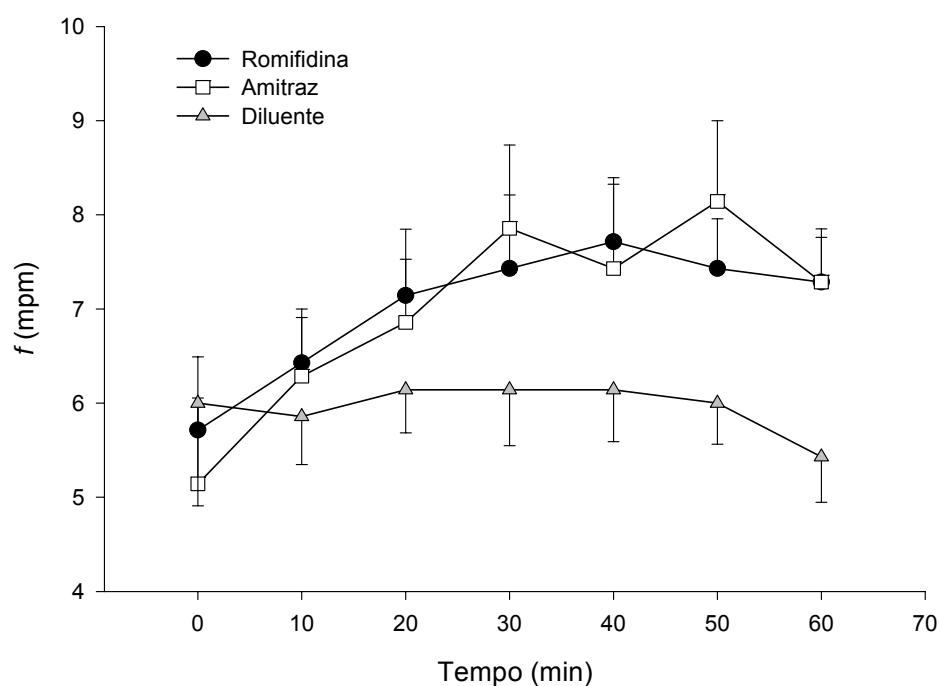


Figura 6. Frequência respiratória (f , movimentos por minuto) aferida antes (tempo 0) e durante (10 a 60 minutos) a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 $\mu\text{g/Kg.h}$), de amitraz (0,2 mg/Kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/Kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

4.1.4. TONO MUSCULAR

A análise de variância não mostrou diferenças no tono muscular (Tabelas 11 e 11B - Apêndice B) entre tempos do mesmo tratamento, nem entre tratamentos no mesmo tempo.

No entanto, o teste de proporção mostrou que em GIR predominou o escore 3, que foi mais frequente em GIR do que em GIA e em GID. O escore 4 predominou em GIA e GID, e foi mais frequente em GIA do que em GIR e em GID.

Tabela 11. Moda dos escores de tono muscular avaliado em escores antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isofluorano. Escores de 1 a 4, diretamente proporcional à intensidade do relaxamento muscular. UNESP Jaboticabal, 2008.

TONO MUSCULAR							
Grupos	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 7)	3 ^{A a}	3 ^{A a}	3 ^{A a}	3 ^{A a}	3 ^{A a}	3 ^{A a}	3 ^{A a}
GIA (n = 7)	4 ^{A a}	4 ^{A a}	4 ^{A a}	4 ^{A a}	4 ^{A a}	4 ^{A a}	4 ^{A a}
GID (n = 7)	4 ^{A a}	4 ^{A a}	4 ^{A a}	4 ^{A a}	4 ^{A a}	4 ^{A a}	4 ^{A a}

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância, $p \leq 0,05$.

4.1.5. TEMPERATURA RETAL

GIR - A TR (Tabela 12 e Figura 7) foi menor que o basal a partir de T20.

GIA - Foi menor que o basal a partir de T50.

GID - Foi menor que o basal durante todo o período.

ENTRE OS GRUPOS - Não houve diferenças entre os grupos durante o período.

Tabela 12. Valores médios e desvios padrão de temperatura retal (TR; °C) mensurada antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	TR (°C)						
	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 7)	37,9 ^{A a} ± 0,4	37,8 ^{A a} ± 0,4	37,7 ^{A b} ± 0,6	37,7 ^{A b} ± 0,6	37,6 ^{A b} ± 0,5	37,5 ^{A b} ± 0,5	37,5 ^{A b} ± 0,6
GIA (n = 7)	37,9 ^{A a} ± 0,4	37,9 ^{A a} ± 0,4	37,8 ^{A a} ± 0,5	37,7 ^{A a} ± 0,5	37,7 ^{A a} ± 0,5	37,6 ^{A b} ± 0,6	37,6 ^{A b} ± 0,5
GID (n = 7)	37,9 ^{A a} + 0,4	37,7 ^{A b} + 0,4	37,6 ^{A b} + 0,5	37,4 ^{A b} + 0,7	37,5 ^{A b} + 0,4	37,3 ^{A b} + 0,5	37,3 ^{A b} + 0,5

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância ou Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

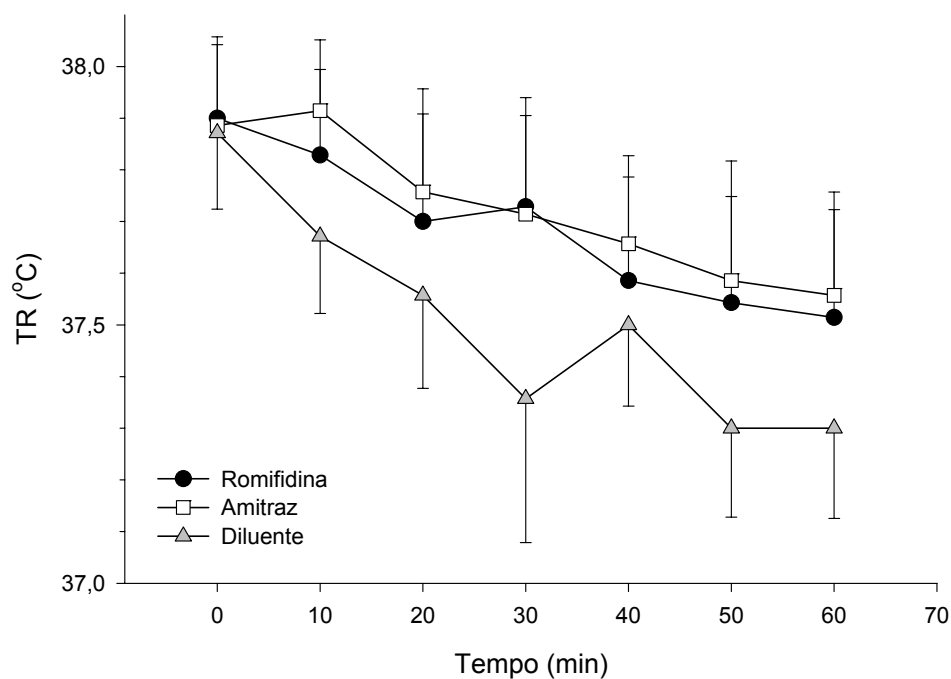


Figura 7. Temperatura retal (TR; °C) observada antes (tempo 0) e durante (10 a 60 minutos) a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média ± erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

4.2. HEMOGASOMETRIA

4.2.1. pH ARTERIAL

GIR - O pH (Tabela 13 e Figura 8) não diferiu entre os tempos.

GIA - Não diferiu entre os tempos.

GID - Foi maior que o basal durante todo o período.

ENTRE OS GRUPOS - Não houve diferenças durante o período.

4.2.2. PRESSÃO PARCIAL DE GASES

a- Pressão Parcial de Oxigênio

GIR - A PaO_2 arterial (Tabela 14 e Figura 9) não diferiu entre os tempos.

GIA - Não diferiu entre os tempos.

GID - Não diferiu entre os tempos.

ENTRE OS GRUPOS - Não houve diferenças durante o período.

b- Pressão Parcial de Dióxido de Carbono

GIR - A PaCO_2 arterial (Tabela 15 e Figura 10) foi maior que o basal a partir de T30.

GIA - Não diferiu entre os tempos.

GID - Não diferiu entre os tempos.

ENTRE OS GRUPOS - Não houve diferenças durante o período.

Tabela 13. Valores médios e desvios padrão de pH arterial mensurado por hemogasometria antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	pH						
	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 6)	7,34 ^{Aa} ± 0,02	7,35 ^{Aa} ± 0,03	7,36 ^{Aa} ± 0,03	7,35 ^{Aa} ± 0,03	7,36 ^{Aa} ± 0,03	7,36 ^{Aa} ± 0,04	7,35 ^{Aa} ± 0,03
GIA (n = 7)	7,33 ^{Aa} ± 0,06	7,32 ^{Aa} ± 0,06	7,33 ^{Aa} ± 0,04	7,33 ^{Aa} ± 0,03	7,33 ^{Aa} ± 0,03	7,33 ^{Aa} ± 0,03	7,33 ^{Aa} ± 0,03
GID (n = 7)	7,32 ^{Aa} ± 0,01	7,35 ^{Ab} ± 0,02	7,35 ^{Ab} ± 0,01	7,35 ^{Ab} ± 0,01	7,35 ^{Ab} ± 0,03	7,35 ^{Ab} ± 0,02	7,34 ^{Ab} ± 0,03

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância ou Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

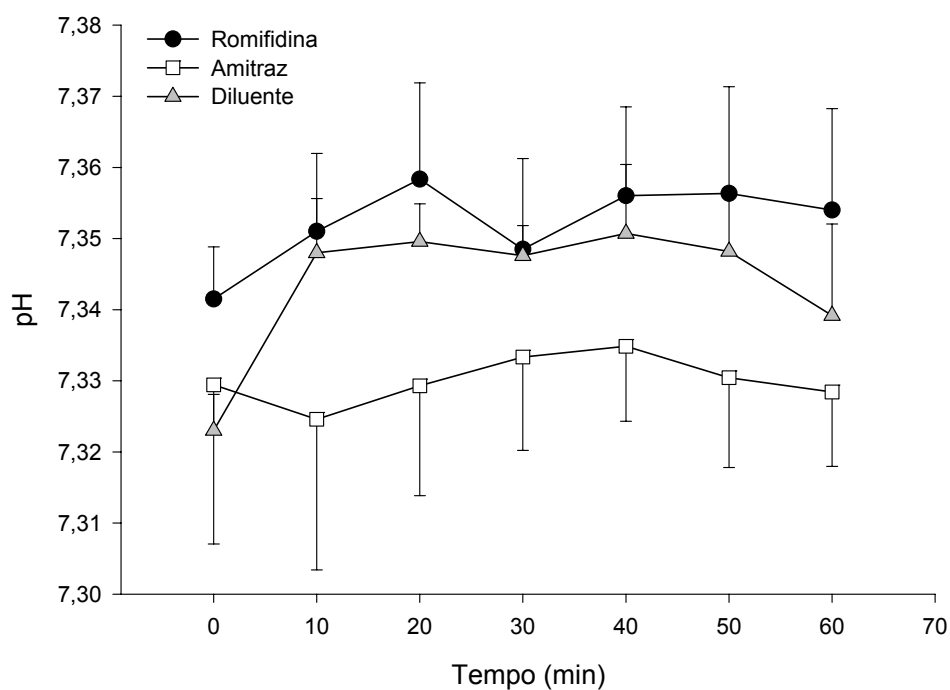


Figura 8. pH arterial observado antes (tempo 0) e durante (10 a 60 minutos) a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média ± erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

Tabela 14. Valores médios e desvios padrão de pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2 ; mm Hg), mensurada por hemogasometria antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina ($60 \mu\text{g/kg.h}$), de amitraz ($0,2 \text{ mg/kg.h}$) ou de diluente lipídico ($0,01 \text{ mL/kg.h}$) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	PaO_2 (mm Hg)						
	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 6)	302 ^{A a} ± 63	302 ^{A a} ± 45	300 ^{A a} ± 42	308 ^{A a} ± 38	312 ^{A a} ± 47	317 ^{A a} ± 53	317 ^{A a} ± 62
GIA (n = 7)	252 ^{A a} ± 45	267 ^{A a} ± 50	270 ^{A a} ± 66	261 ^{A a} ± 81	266 ^{A a} ± 81	270 ^{A a} ± 90	271 ^{A a} ± 85
GID (n = 7)	263 ^{A a} ± 54	255 ^{A a} ± 91	282 ^{A a} ± 77	281 ^{A a} ± 71	281 ^{A a} ± 72	288 ^{A a} ± 86	290 ^{A a} ± 80

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância, $p \leq 0,05$.

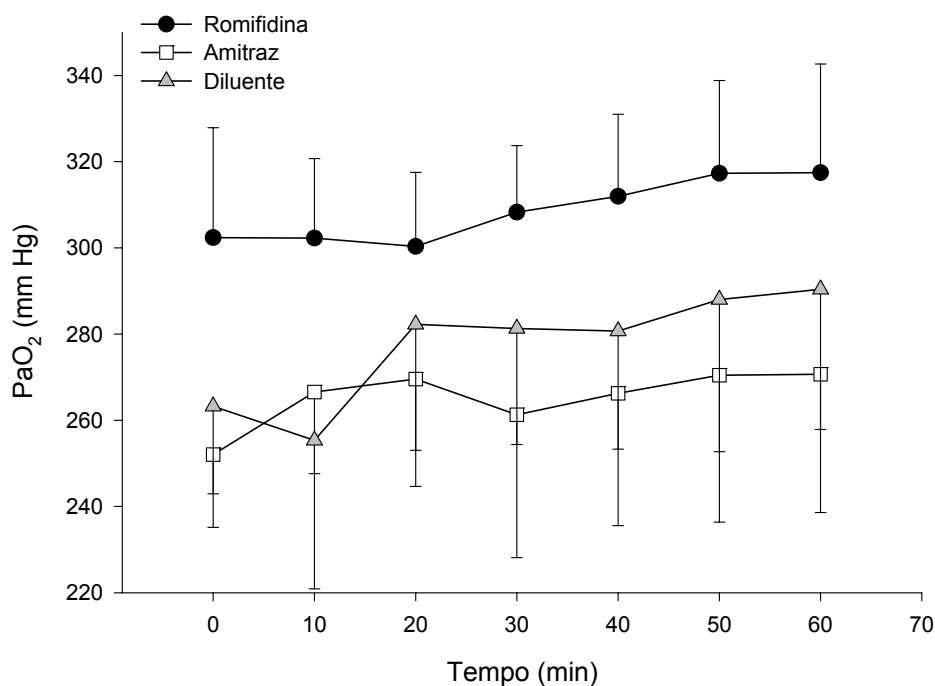


Figura 9. Pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2 ; mm Hg), observada antes (tempo 0) e durante (10 a 60 minutos) a infusão contínua intravenosa de romifidina ($60 \mu\text{g/kg.h}$), de amitraz ($0,2 \text{ mg/kg.h}$) ou de diluente lipídico ($0,01 \text{ mL/kg.h}$) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média ± erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

Tabela 15. Valores médios e desvios padrão de pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2 ; mm Hg), mensurada por hemogasometria antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina ($60 \mu\text{g/kg.h}$), de amitraz ($0,2 \text{ mg/kg.h}$) ou de diluente lipídico ($0,01 \text{ mL/kg.h}$) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	PaCO_2 (mm Hg)						
	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 6)	54 ^{Aa} ± 5	53 ^{Aa} ± 7	54 ^{Aa} ± 6	57 ^{Ab} ± 6	57 ^{Ab} ± 6	59 ^{Ab} ± 6	59 ^{Ab} ± 6
GIA (n = 7)	51 ^{Aa} ± 4	50 ^{Aa} ± 6	51 ^{Aa} ± 9	52 ^{Aa} ± 8	51 ^{Aa} ± 9	56 ^{Aa} ± 8	55 ^{Aa} ± 9
GID (n = 7)	49 ^{Aa} ± 5	49 ^{Aa} ± 6	50 ^{Aa} ± 5	51 ^{Aa} ± 6	51 ^{Aa} ± 7	50 ^{Aa} ± 7	54 ^{Aa} ± 7

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância ou Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

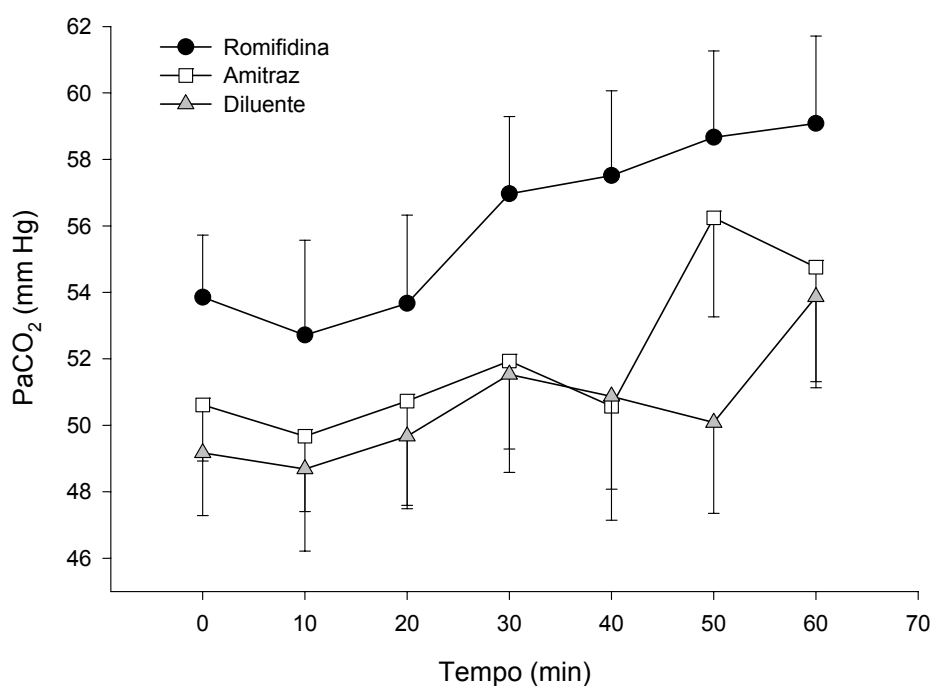


Figura 10. Pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2 ; mm Hg), observada antes (tempo 0) e durante (10 a 60 minutos) a infusão contínua intravenosa de romifidina ($60 \mu\text{g/kg.h}$), de amitraz ($0,2 \text{ mg/kg.h}$) ou de diluente lipídico ($0,01 \text{ mL/kg.h}$) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média ± erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

4.2.3. CONCENTRAÇÃO DE BICARBONATO

GIR - A HCO_3^- (Tabela 16 e Figura 11) foi maior que o basal a partir de T30.

GIA - Não diferiu entre os tempos.

GID - Não diferiu entre os tempos.

ENTRE OS GRUPOS - Foi maior em GIR que em GID em T0 e maior em GIR e GIA do que em GID em T50.

Tabela 16. Valores médios e desvios padrão de concentração de bicarbonato arterial (HCO_3^- ; mmol/L), mensurada por hemogasometria antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 $\mu\text{g/kg.h}$), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	HCO_3^- (mmol/L)						
	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 6)	28 ^{Aa} ± 2	28 ^{Aa} ± 3	29 ^{Aa} ± 2	30 ^{Ab} ± 2	31 ^{Ab} ± 2	32 ^{Ab} ± 2	32 ^{Ab} ± 2
GIA (n = 7)	26 ^{ABa} ± 2	25 ^{Aa} ± 4	26 ^{Aa} ± 5	27 ^{Aa} ± 5	26 ^{Aa} ± 5	29 ^{Aa} ± 5	28 ^{Aa} ± 5
GID (n = 7)	25 ^{Ba} ± 3	26 ^{Aa} ± 3	27 ^{Aa} ± 3	27 ^{Aa} ± 3	27 ^{Aa} ± 4	27 ^{Ba} ± 3	28 ^{Aa} ± 3

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância ou Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

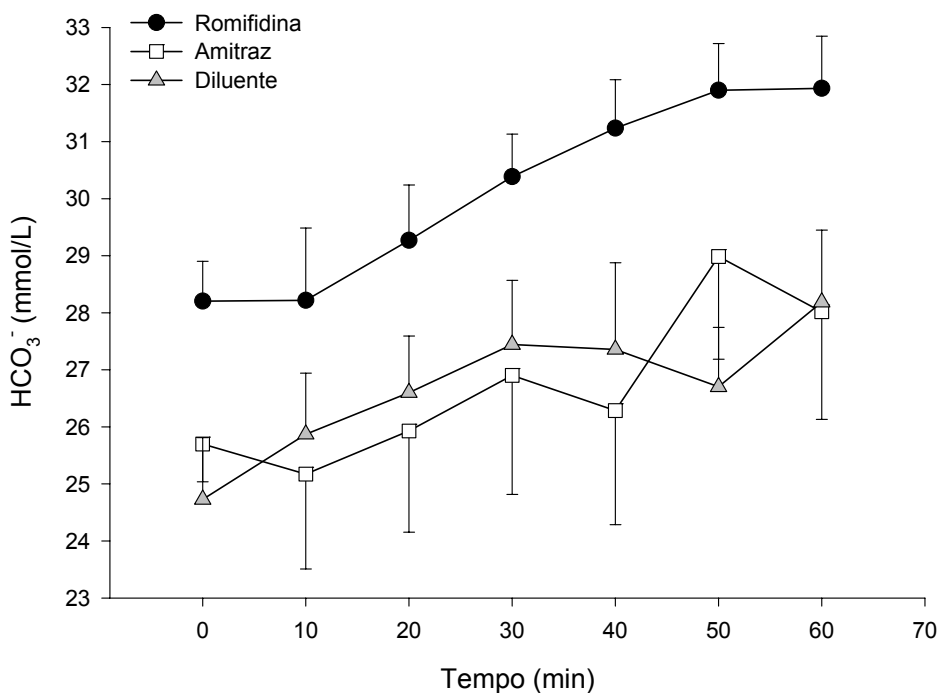


Figura 11. Concentração de bicarbonato arterial (HCO_3^- ; mmol/L), mensurada por hemogasometria antes (tempo 0) e durante (10 a 60 minutos) a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 $\mu\text{g/Kg.h}$), de amitraz (0,2 mg/Kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/Kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

4.2.4. SATURAÇÃO DE OXI-HEMOGLOBINA

As medianas para a SatO_2 arterial foram iguais a 99,9 para a maioria das observações. Apenas em GIA (T0 a T50) e em GID (T0) a mediana foi 99,8. Os valores individuais para este parâmetro estão apresentados na Tabela 17B (Apêndice B).

A SatO_2 arterial não diferiu entre os tempos de um mesmo tratamento, nem entre os grupos.

4.2.5. EXCESSO/DÉFICIT DE BASES

GIR - O EB (Tabela 17 e Figura 12) foi maior que os valores basais a partir de T30.

GIA - Foi maior que os valores basais em T50.

GID - Não diferiu entre os tempos.

ENTRE OS GRUPOS - Foi maior em GIR do que em GID em T0 e T50.

Tabela 17. Valores médios e desvios padrão de excesso/déficit de bases arterial (EB; mmol/L), mensurado por hemogasometria antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	EB (mmol/L)						
	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 6)	2,1 ^{A a} ± 1,4	2,3 ^{A a} ± 2,7	3,1 ^{A a} ± 2,0	4,1 ^{A b} ± 1,6	5,0 ^{A b} ± 1,7	5,1 ^{A b} ± 1,8	5,5 ^{A b} ± 1,9
GIA (n = 7)	-0,3 ^{A B a} ± 2,5	-0,8 ^{A a} ± 4,6	-0,3 ^{A a} ± 4,3	0,6 ^{A a} ± 4,7	0,3 ^{A a} ± 5,1	2,7 ^{A B b} ± 4,6	1,9 ^{A a} ± 4,8
GID (n = 7)	-1,4 ^{B a} + 2 6	0,1 ^{A a} + 2 1	0,7 ^{A a} + 2 0	1,5 ^{A a} + 2 4	1,4 ^{A a} + 3 5	0,9 ^{B a} + 2 0	1,8 ^{A a} + 2 7

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância ou Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

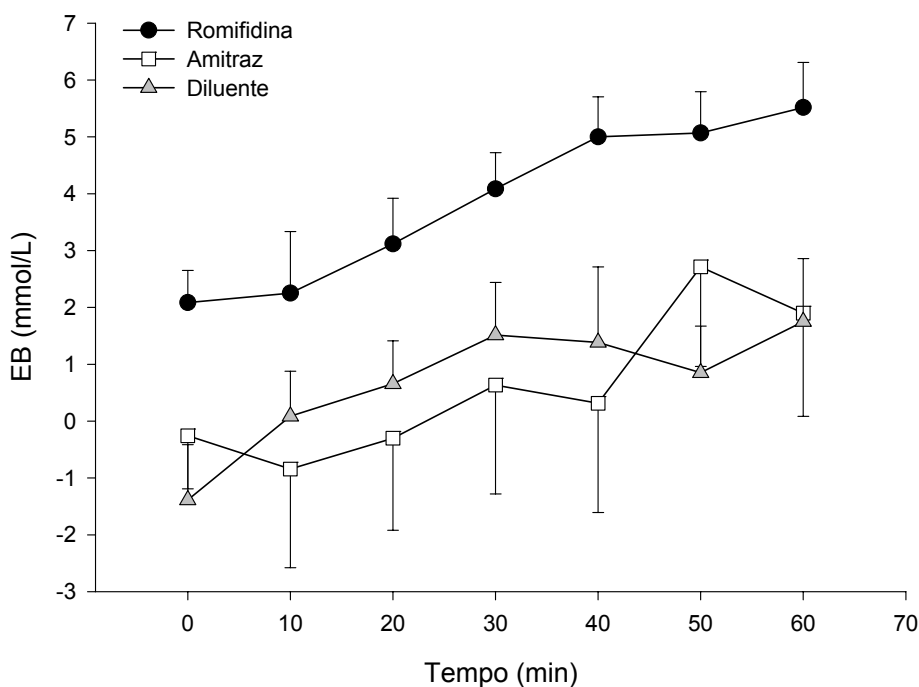


Figura 12. Excesso/déficit de bases arterial (EB; mmol/L), mensurado por hemogasometria antes (tempo 0) e durante (10 a 60 minutos) a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/Kg.h), de amitraz (0,2 mg/Kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/Kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média ± erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

4.2.6. DIÓXIDO DE CARBONO TOTAL

GIR - O TCO_2 (Tabela 18 e Figura 13) foi maior que os valores basais a partir de T30.

GIA - Foi maior que os valores basais em T50.

GID - Foi maior que os valores basais durante todo o período.

ENTRE OS GRUPOS - Foi maior em GIR, intermediário em GIA e menor em GID em T0 e maior em GIR e GIA do que em GID em T50.

Tabela 18. Valores médios e desvios padrão de dióxido de carbono total arterial (TCO_2 ; mmol/L), mensurado por hemogasometria antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 $\mu\text{g/kg.h}$), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	TCO_2 (mmol/L)						
	Tempos						
	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR (n = 6)	27 ^{Aa} ± 1	27 ^{Aa} ± 3	27 ^{Aa} ± 2	29 ^{Ab} ± 2	30 ^{Ab} ± 2	29 ^{Ab} ± 2	30 ^{Ab} ± 2
GIA (n = 7)	24 ^{Ba} ± 1	24 ^{Aa} ± 4	24 ^{Aa} ± 4	25 ^{Aa} ± 4	25 ^{Aa} ± 5	28 ^{Ab} ± 4	27 ^{Aa} ± 5
GID (n = 7)	23 ^{Ca} ± 2	24 ^{Ab} ± 2	25 ^{Ab} ± 2	26 ^{Ab} ± 3	26 ^{Ab} ± 3	25 ^{Bb} ± 2	26 ^{Ab} ± 3

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Letras minúsculas iguais indicam valores que não diferem de T0 dentro de linhas. Análise de Variância ou Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

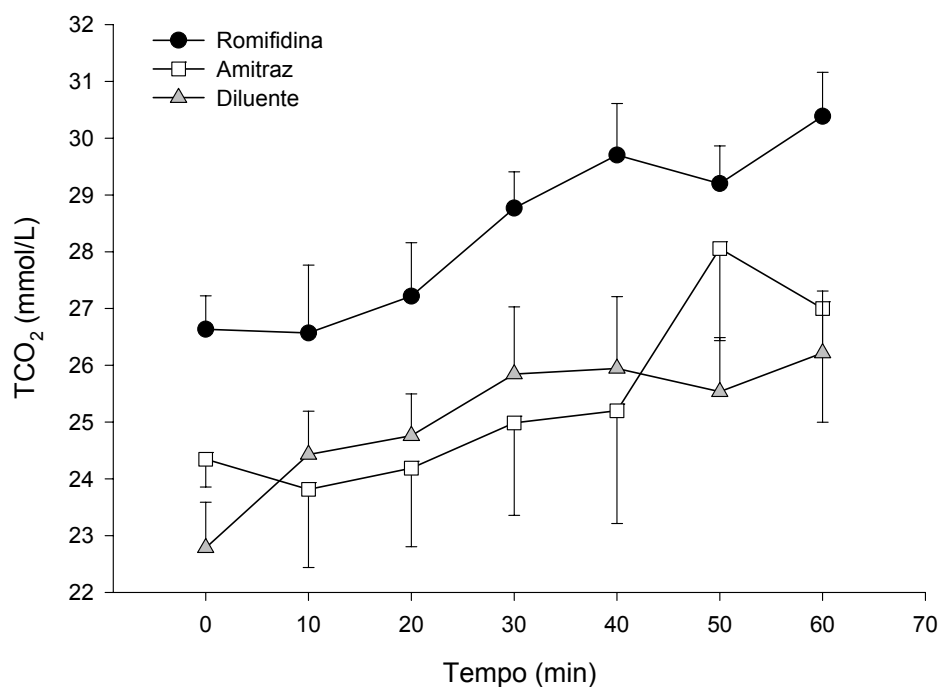


Figura 13. Dióxido de carbono total arterial (TCO_2 ; mmol/L), mensurado por hemogasometria antes (tempo 0) e durante (10 a 60 minutos) a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 $\mu\text{g/Kg.h}$), de amitraz (0,2 mg/Kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/Kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

4.3. AVALIAÇÃO DA SEDAÇÃO E DA ANESTESIA

4.3.1. SEDAÇÃO, INDUÇÃO E INTUBAÇÃO

As modas e os valores individuais observados para os escores de sedação, indução e intubação encontram-se respectivamente nas Tabelas 19 e 20B (Apêndice B).

O escore de sedação foi menor em GIA do que em GIR e GID. O escore 5 foi mais frequente em GIR e GID do que em GIA.

Não houve diferenças entre os escores de indução e de intubação.

Tabela 19. Moda dos parâmetros clínicos e comportamentais avaliados em escores nos tratamentos com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Escore de sedação: de 1 a 5, diretamente proporcional à intensidade da sedação. Escore de indução: de 1 a 4, diretamente proporcional à qualidade da indução. Escore de intubação: de 1 a 3, diretamente proporcional à facilidade de intubação. UNESP Jaboticabal, 2008.

GRUPOS	ESCORES		
	Sedação	Indução	Intubação
GIR (n = 7)	5 ^B	4 ^A	3 ^A
GIA (n = 7)	3 ^A	4 ^A	3 ^A
GID (n = 7)	5 ^B	4 ^A	3 ^A

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Análise de Variância ou Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

4.3.2. PLANO ANESTÉSICO

A moda dos planos anestésicos observados em todos os tempos, nos três grupos, foi igual a 1. Os valores individuais dos planos observados estão apresentados na Tabela 21B (Apêndice B).

Com a análise de variância, não houve diferenças no plano anestésico entre tempos do mesmo tratamento, nem entre tratamentos no mesmo tempo.

No entanto, o teste de proporção detectou uma frequência de ocorrência maior do escore 2 em GIR do que em GIA, mas não do que em GID. As frequências de ocorrência dos escores foram equivalentes em GIA e GID.

4.3.3. RECUPERAÇÃO

Não houve diferenças entre os grupos quanto à latência para retorno do reflexo de deglutição, ao tempo de repouso em decúbito esternal, à latência para a primeira tentativa de levantar e à latência para atingir estabilidade na posição quadrupedal (Tabela 20).

Desconsiderando-se os animais que não mudaram de decúbito decorridos 60 minutos de recuperação, a latência para atingir o decúbito esternal foi maior no grupo GIA do que em GID (Tabela 20).

Tabela 20. Latências observadas durante a recuperação anestésica, após a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Dados apresentados como média ± desvio padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

GRUPOS	LATÊNCIAS (min)				
	RD	DE	RE	TL	PQ
GIR (n = 7)	6 ± 4 ^A	21 ± 8 ^{AB}	15 ± 13 ^A	33 ± 19 ^A	33 ± 19 ^A
GIA (n = 7)	7 ± 4 ^A	34 ± 14 ^A	8 ± 1 ^A	41 ± 17 ^A	41 ± 17 ^A
GID (n = 7)	3 ± 2 ^A	11 ± 7 ^B	9 ± 19 ^A	18 ± 20 ^A	19 ± 19 ^A

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. RD: tempo (min) decorrido entre o fim da administração de isoflurano e o retorno do reflexo de deglutição. DE: tempo (min) decorrido entre o fim da administração de isoflurano e o posicionamento espontâneo do animal em decúbito esternal. RE: tempo de repouso em decúbito esternal. TL: tempo (min) decorrido entre o fim da administração de isoflurano e a primeira tentativa espontânea do animal para se levantar. PQ: tempo (min) decorrido entre o fim da administração de isoflurano e a estabilização do animal em posição quadrupedal. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro de colunas. Análise de Variância ou Teste de SNK, $p \leq 0,05$.

Em GIR, todos os animais levantaram-se com uma só tentativa (Tabela 21), e apresentaram escore de recuperação igual a 1 (Tabela 22). Em GIA, três animais levantaram-se espontaneamente e apresentaram escore de recuperação igual a 1, porém um deles (animal 3) recebeu ioimbina após ter se levantado, pois ainda apresentava dificuldade de coordenação dos membros para deambulação. Os outros quatro animais do GIA necessitaram de ioimbina por ainda apresentarem-se em decúbito lateral depois de decorridos 60 minutos de recuperação. Em GID, quatro animais levantaram-se com apenas uma tentativa e tiveram escore de recuperação igual a 1.

Os quatro animais que necessitaram de ioimbina na recuperação para que pudessem se levantar fugiram ao padrão e não puderam ser incluídos na contagem do número de tentativas para levantar, nem classificados pelos escores propostos para avaliação da recuperação. Este número de parcelas perdidas inviabilizou a análise não paramétrica de medidas repetidas de ambos os parâmetros, que foram avaliados sem análise estatística.

No grupo GIA, os animais 5 e 7 apresentaram quadros de cólica por compactação de conteúdo intestinal e com timpanismo cecal, diagnosticados no final do dia da experimentação. Os quadros tiveram intensidade moderada, e foram tratados e resolvidos clinicamente.

Tabela 21. Valores individuais e moda do número de tentativas para se levantar observado na recuperação da anestesia com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

TENTATIVAS PARA LEVANTAR								
Grupos	Animais							MODA
	1	2	3	4	5	6	7	
GIR (n = 7)	1	1	1	1	1	1	1	1 ^A
GIA (n = 7)	*	*	1 *	1	1	*	*	1 ^A
GID (n = 7)	1	1	1	1	6	1	4	1 ^A

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. * : animais que receberam ioimbina intravenosa (1 mg/kg) durante a recuperação. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro da coluna. Análise de Variância, $p \leq 0,05$.

Tabela 22. Valores individuais e moda do escore de recuperação observado nos tratamentos com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Escore de recuperação: de 1 a 5, inversamente proporcional à qualidade da recuperação. UNESP Jaboticabal, 2008.

RECUPERAÇÃO								
Grupos	Animais							MODA
	1	2	3	4	5	6	7	
GIR (n = 7)	1	1	1	1	1	1	1	1 ^A
GIA (n = 7)	*	*	1 *	1	1	*	*	1 ^A
GID (n = 7)	1	1	1	5	5	1	4	1 ^A

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente* : animais que receberam ioimbina intravenosa (1 mg/kg) durante a recuperação. Letras maiúsculas iguais indicam valores que não diferem entre si dentro da coluna. Análise de Variância, $p \leq 0,05$.

4.4. ANÁLISE CROMATOGRÁFICA

4.4.1. VALIDAÇÃO DO MÉTODO CROMATOGRÁFICO

O método cromatográfico foi validado pelos resultados relacionados a seguir.

A curva de calibração e a linearidade (Figura 14) foi construída com os valores da análise de amostras de plasma enriquecidas com 20, 40, 80, 100, 200, 400 ou 1000 ng/mL de amitraz e obtida pelo cálculo de regressão linear ($R = 0,99772$):

$$y = -0,09426 + 0,0022 x$$

Onde: y = razão da altura entre o pico de amitraz e o de nitrazepam;

x = concentração conhecida de amitraz (ng/mL).

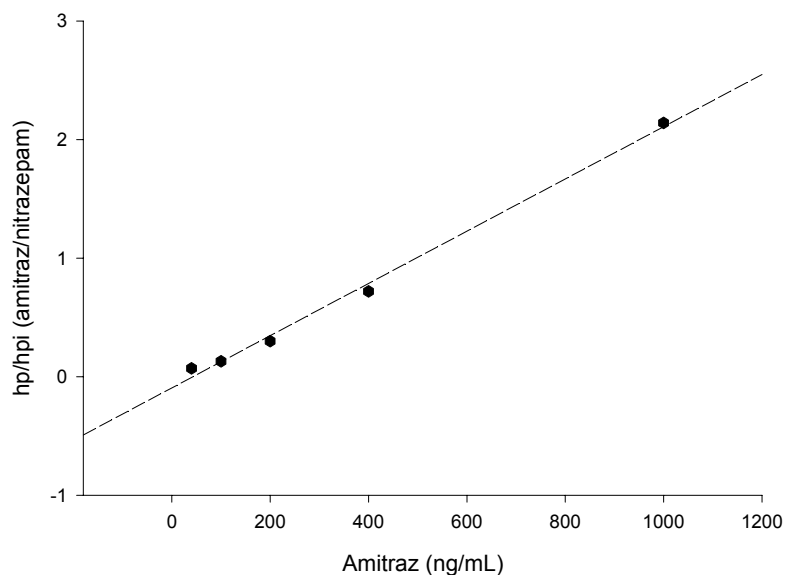


Figura 14. Curva de calibração obtida pela análise de amostras de plasma equino adicionado de quantidades conhecidas de amitraz, como parte da validação do método analítico. Apresenta-se construída com a razão das alturas dos picos do padrão analítico amitraz (hp) e do padrão interno nitrazepam (hpi) versus a concentração plasmática conhecida de amitraz (ng/mL). UNESP Jaboticabal, 2008.

Com o método utilizado, houve precisão e repetibilidade nas análises das amostras de plasma de equinos contendo amitraz, dentro de um mesmo dia (intra-ensaio) e em dias diferentes (interensaio), registrando-se um coeficiente de variação menor do que 10%, com taxa de recuperação não inferior a 80%.

A concentração de amitraz na amostra em teste foi considerada não quantificável quando não atingia o limite de detecção de 20 ng/mL ou quando a altura do pico do amitraz no cromatograma era menor que o dobro das oscilações da linha basal.

4.4.2. CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO AMITRAZ

As amostras do grupo GID mostraram-se isentas de amitraz. Nenhum componente do diluente lipídico foi encontrado como interveniente na análise cromatográfica, conforme pode ser observado no cromatograma apresentado na Figura 3C (Apêndice C).

As maiores concentrações plasmáticas de amitraz detectadas (396 ± 167 ng/mL) foram observadas um minuto após a administração do *bolus* intravenoso (0,2 mg/kg). Imediatamente antes do início da infusão contínua, as concentrações plasmáticas eram de 93 ± 37 ng/mL; decorridos os 60 minutos de infusão contínua, as concentrações alcançaram 257 ± 189 ng/mL. Uma hora após o encerramento da infusão contínua, as concentrações plasmáticas atingiram 47 ± 27 ng/mL. Aos 90 minutos do término da infusão contínua, as concentrações plasmáticas do amitraz aproximavam-se do limite de detecção do método utilizado (20 ng/mL) ou não eram mais quantificáveis.

A Tabela 23 e a Figura 15 contêm os resultados das concentrações plasmáticas de amitraz, obtidas para os diferentes tempos de colheita de amostras no grupo GIA.

Tabela 23. Concentrações plasmáticas do amitraz (ng/mL) após a administração intravenosa em *bolus* (0,2 mg/kg), seguida de infusão contínua (0,2 mg/kg.h) em equinos durante anestesia com isoflurano (n = 7). A infusão contínua foi iniciada entre os tempos 30 e 35 minutos e encerrada no tempo 90 minutos. UNESP Jaboticabal, 2008.

Concentrações Plasmáticas de Amitraz (ng/mL)									
TEMPO (min)	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Animal 5	Animal 6	Animal 7	MÉDIA	DP
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	161	479	580	515	459	411	164	396	167
3	99	154	423	261	261	306	141	235	112
6	88	92	327	247	171	167	111	172	88
9	63	73	194	184	141	148	76	126	55
20	61	64	163	175	121	126	68	111	48
30	50	55	142	125	91	123	63	93	37
35	65	61	139	156	131	120	45	102	44
40	79	79	135	175	141	117	88	116	36
50	89	83	170	188	144	114	60	121	48
60	99	123	224	224	144	152	78	149	57
70	122	132	278	256	131	261	68	178	84
80	163	166	332	288	134	300	76	208	97
90	155	160	-	293	154	339	66	257	189
91	123	135	154	274	151	275	73	169	77
95	224	126	154	247	205	144	71	167	62
100	101	120	135	179	108	123	66	119	35
110	68	73	55	143	98	70	48	79	32
120	38	51	55	-	81	55	43	54	15
130	22	42	58	125	63	53	33	56	33
140	-	45	27	-	50	47	23	38	13
150	-	48	27	97	43	44	23	47	27
180	-	24	NQ	-	NQ	NQ	25	24	1

DP: desvio padrão da média. NQ: concentração de amitraz não quantificável.

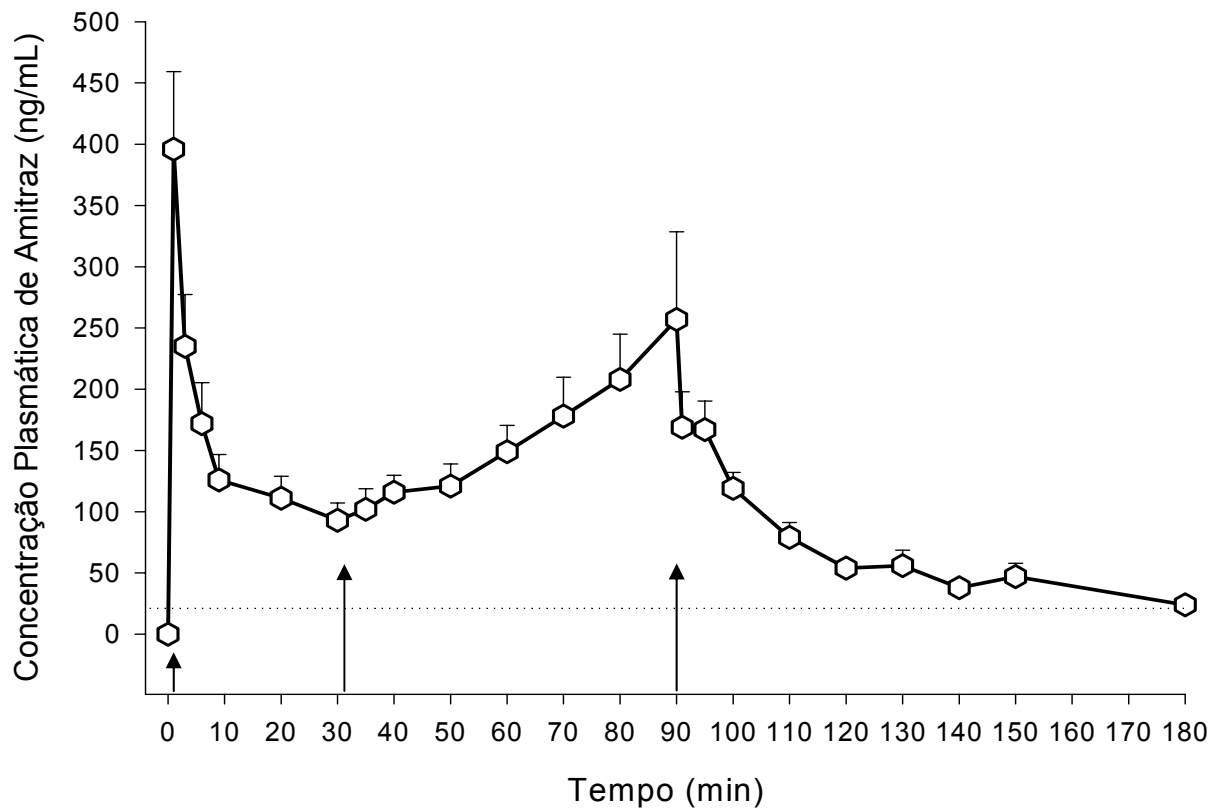


Figura 15. Concentrações plasmáticas do amitraz após a administração intravenosa em *bolus* (0,2 mg/kg), seguida de infusão contínua (0,2 mg/kg.h) em equinos durante anestesia com isoflurano (n = 7). No sentido da esquerda para a direita, a primeira seta indica o momento de administração do *bolus* de amitraz, a segunda indica o início da infusão contínua e a terceira indica o término da infusão. A linha pontilhada demonstra o limite de detecção do método. Dados apresentados como média e erro padrão da média. UNESP Jaboticabal, 2008.

5. DISCUSSÃO

A romifidina foi escolhida como padrão de comparação com o amitraz por ser um fármaco de uso bem estabelecido em equinos. O delineamento experimental deste estudo foi planejado levando em consideração que, para estudar os efeitos da romifidina, do amitraz ou do diluente lipídico durante a anestesia geral inalatória com isoflurano, dever-se-iam usar fármacos com rápida biotransformação e eliminação no protocolo de indução, nas menores doses possíveis.

Em todos os grupos, o tempo médio entre a indução anestésica e o início da infusão contínua foi superior a 15 minutos. Sabendo-se que a cetamina S(+) alcança concentrações plasmáticas mínimas aos 12 minutos após sua administração intravenosa em equinos (KAKA et al., 1979), pode-se inferir que este fármaco não influenciou de forma consistente nas mudanças observadas após o início e na vigência da infusão contínua. Além da redistribuição rápida, a utilização da cetamina S(+) na indução anestésica justifica-se por seus efeitos simpaticomiméticos, evitando a sobreposição de bradicardia ou diminuição da pressão arterial média causadas por outro indutor como o propofol (NOLAN & HALL, 1985; MUIR et al., 2001d; FERRO et al., 2005; NISHIMORI et al., 2005), que pudessem vir a potencializar os efeitos dos agonistas alfa-2 utilizados posteriormente para manutenção da anestesia (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2003). Ademais, os autores são unânimes em afirmar que a cetamina é o indutor de escolha para se associar aos agonistas alfa-2, observando-se que a cetamina S(+) vem sendo cada vez mais utilizada na indução e na manutenção da anestesia veterinária (DÓRIA, 2006; OLESKOVICZ et al., 2006; GALHARDO, 2007; LARENZA et al., 2008; ROSSETTI et al., 2008).

O midazolam foi utilizado juntamente com a cetamina em uma associação indicada para potencializar a indução anestésica em equinos (LUNA et al., 1997; GANGL et al., 2001; DÓRIA, 2006; BERGMAN et al., 2007; SCHAUVLIEGE et al.,

2007; UMAR et al., 2007; YAMASHITA et al., 2007; CLARK-PRICE et al., 2008; LARENZA et al., 2008). Sua utilização, em dose baixa (0,1 mg/kg), justifica-se por ser um agente hipnótico e relaxante muscular de curta duração (JOHNSON et al., 2003), que não altera os parâmetros cardiocirculatórios, respiratórios e hemogasométricos (THURMON et al., 1996; LUNA et al., 1997; BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al., 2003).

As concentrações de metano expiradas dependem do tempo de jejum, sendo máximas entre 6 e 8 horas e mínimas em 48 horas após a alimentação (DUJARDIN et al., 2005). Analisando-se os resultados obtidos para a mensuração dos gases expirados, verifica-se que neste estudo a concentração máxima de metano observada durante a anestesia geral com isoflurano após 12 horas de jejum alimentar foi 0,1 V% (Tabela 3B - Apêndice B), tendo sido pouco representativo na fração de isoflurano expirado.

As latências para atingir 1,3 V% de isoflurano ou para iniciar a infusão contínua em todos os grupos foram iguais, indicando que o método proposto foi aplicado adequada e homogeneamente em todos os tratamentos. As concentrações expiradas de isoflurano também não diferiram, embora algumas vezes (em 36 de 147 observações - 24,5%) tenham sido necessárias concentrações superiores a 1,3 V% para manter a imobilidade do animal. No entanto, estes desvios já eram esperados, uma vez que a CAM é definida como a concentração alveolar mínima de um anestésico que bloqueia a resposta a estímulos algícos em apenas 50% dos pacientes testados (MUIR et al., 2001a).

Sabe-se que a anestesia inalatória com isoflurano induz depressão da função cardiovascular, hipotensão e redução do débito cardíaco, alterando as variáveis hemodinâmicas e respiratórias em equinos de maneira dependente da dose (STEFFEY et al., 1977; STEFFEY & HOWLAND, 1980; MANOHAR et al., 1987; SERTEYN et al., 1987; BETTSCHART-WOLFENSBERGER et al., 2003). Apesar disso, a concentração de 1,2 CAM deste fármaco não altera significativamente o débito cardíaco, provavelmente devido à compensação da redução no volume sistólico por aumento da frequência cardíaca (STEFFEY et al.,

1987b). Este anestésico causa vasodilatação progressiva ao aumento da profundidade anestésica, ocorrendo diminuição da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, da pressão arterial média (MUIR et al., 2001c). Por outro lado, considerando a aplicação concomitante por infusão contínua da romifidina ou do amitraz, existiu a expectativa de alterações cardiocirculatórias nos equinos sob anestesia por isoflurano.

Cavalos adequadamente anestesiados apresentam frequência cardíaca entre 25 e 50 batimentos por minuto, e pressão arterial média entre 60 e 90 mm Hg (HUBBELL, 2004). Neste estudo, no grupo tratado com romifidina a frequência cardíaca apresentou-se diminuída desde o início da infusão contínua, e esta redução foi mais intensa que nos outros grupos até aos 40 minutos. A pressão arterial sistólica manteve-se estável, mas a diastólica aumentou a partir de 50 minutos, em relação aos valores basais. Como efeito do aumento da pressão arterial diastólica, a pressão arterial média aumentou a partir de 40 minutos.

Em comparação com os outros tratamentos, a infusão contínua de romifidina manteve as pressões arteriais iniciais mais elevadas. No entanto, em 27% das observações os valores de pressão arterial média indicaram hipotensão, desde que os valores foram menores que 60 mm Hg. Todavia, a frequência cardíaca e a pressão arterial média mantiveram-se a maior parte do tempo dentro dos valores considerados normais (em 94 e 60% das observações, respectivamente), indicando anestesia de profundidade adequada. Assim, a ocorrência de hipotensão em alguns momentos deve ser considerada esperada, haja vista a ausência de estímulo cirúrgico e a não adoção de medidas para corrigi-la. Por outro lado, a estabilidade da PAM durante a maior parte da infusão contínua corrobora o estudo de KUHN et al. (2004), onde a infusão contínua de romifidina na dose de 0,3 µg/kg.h IV reduziu os efeitos negativos da anestesia geral com isoflurano sobre a pressão arterial.

A infusão contínua de amitraz diminuiu a frequência cardíaca a partir de 40 minutos, em relação aos valores basais. As pressões estiveram baixas desde o

início da infusão, tendo aumentado em relação aos valores basais a partir de 30 minutos, embora se mantendo ainda baixas grande parte das vezes. Tais valores de pressão arterial caracterizam a hipotensão, uma vez que a pressão arterial média esteve abaixo de 60 mm Hg em 81% das observações, e possivelmente indicando perda da capacidade de regulação do fluxo sanguíneo nos vasos (HUBBELL, 2004).

A pressão arterial média com o amitraz foi menor que a observada no tratamento com romifidina até os 30 minutos de infusão. Há de se destacar que o tratamento com amitraz resultou em frequência cardíaca média maior em relação à romifidina, até os 40 minutos. Com isso, no tratamento com amitraz, a frequência cardíaca e a pressão arterial média mantiveram-se em valores aceitáveis para equinos anestesiados em apenas 51 e 19% das observações, respectivamente. Estas proporções indicam um possível aumento da frequência cardíaca para compensar a hipotensão (HUBBELL, 2004), mas que neste caso não resultou suficiente.

No tratamento com diluente, observou-se diminuição da frequência cardíaca a partir de 40 minutos de infusão contínua, e aumento da pressão arterial média a partir de 40 minutos. A frequência cardíaca esteve acima e a pressão arterial média esteve abaixo dos valores normais em 69 e 53% das observações, respectivamente, demonstrando que neste grupo houve hipotensão, que refletiu em aumento da frequência cardíaca (HUBBELL, 2004).

Os resultados das infusões de amitraz e de diluente sobre a frequência cardíaca foram semelhantes. As pressões arteriais sistólica e diastólica foram menores antes do início da infusão contínua do amitraz do que do diluente. Estas pressões mais baixas observadas no GIA relacionam-se à MPA, demonstrando que a hipotensão causada pelo *bolus* de amitraz foi maior que a causada pelo *bolus* de romifidina, usada na MPA do GID.

Em todos os tratamentos, observou-se uma redução gradual da frequência cardíaca durante a anestesia, associada a um aumento das pressões arteriais. Na maior parte das observações, a frequência cardíaca manteve-se dentro dos

padrões esperados para equinos anestesiados, e sua redução provavelmente está relacionada ao tempo anestésico e à ausência de estímulos cirúrgicos. Deve-se também considerar que provavelmente houve uma compensação das pressões arteriais mais baixas observadas nos períodos iniciais da anestesia, refletindo em valores de frequência cardíaca ligeiramente mais altos (HUBBELL, 2004).

Sabendo que o isoflurano, a romifidina e o amitraz aplicados em *bolus* são fármacos indutores de hipotensão (STEFFEY & HOWLAND, 1980; CLARKE et al., 1991; LINARDI et al., 2008), o aumento gradual das pressões arteriais, aparentemente contraditório, poderia ser associado à superficialização da anestesia (HUBBELL, 2004). No entanto, é importante verificar que, de maneira geral, os valores de pressão arterial média mantiveram-se abaixo do limite máximo para cavalos anestesiados, indicando uma anestesia adequada, excetuando-se os casos de hipotensão. Além disso, a frequência e o padrão respiratórios e os planos anestésicos observados indicam que a anestesia foi estável durante este estudo.

Por outro lado, estudos recentes reportam a manutenção de pressões arteriais médias favoráveis ou até mesmo o seu aumento durante a infusão contínua de agonistas alfa-2, associada à anestesia geral inalatória com isoflurano ou intravenosa com propofol, que são fármacos reconhecidamente hipotensores (KUHN et al., 2004; BETTSCHART-WOLFENBERGER et al., 2005; DÓRIA, 2006; KOROGLU et al., 2006; PASCOE et al., 2006; HEARD et al., 2008; UILENREEF et al., 2008). Este efeito pode estar relacionado com a ação vasoconstritora periférica dos agonistas alfa-2, decorrente de sua ação direta em receptores alfa-2 vasculares (MUIR, 2007). A utilização destes fármacos em infusão contínua e em doses baixas causaria uma vasoconstrição periférica, que neste regime de administração sobrepujaria o efeito vagal depressor da pressão arterial.

Seguindo este raciocínio, as pressões menores observadas inicialmente em todos os grupos indicariam uma ação residual do *bolus* de agonista alfa-2 administrado na MPA, observando-se sua característica hipotensão tardia

(ENGLAND & CLARKE, 1996), associada ao uso do isoflurano. Assim, a infusão contínua dos agonistas alfa-2 e a vasoconstrição periférica dela resultante levariam ao aumento progressivo da pressão arterial, observado neste estudo. Neste aspecto, a romifidina foi mais eficiente e aumentou a pressão arterial média desde o início da infusão, efeito que o amitraz teve apenas tardiamente, e ainda assim não revertendo a hipotensão inicial severa.

No GID observou-se um efeito inicial sobre a pressão arterial menos intenso que no GIA. A diminuição da pressão arterial observada pode ser atribuída à ação residual do *bolus* de romifidina administrado na MPA, associado à administração do isoflurano. Neste grupo, a recuperação gradual da pressão arterial iniciou-se somente a partir dos 30 minutos. Portanto, o diluente não teve efeito hipotensor, mas também não teria causado a vasoconstrição periférica proposta para a infusão contínua dos agonistas alfa-2, recuperando-se a pressão arterial somente depois de cessado o efeito residual do *bolus* de romifidina.

A infusão contínua de diluente resultou em pressões arteriais menores do que as obtidas com romifidina até 20 minutos de infusão contínua. Considerando que os dois grupos receberam a mesma MPA, este fato indica que a infusão contínua da romifidina foi capaz de elevar gradualmente a pressão arterial desde o início de sua administração.

Ainda com relação aos efeitos hipotensores dos fármacos utilizados, a comparação dos tratamentos aplicados neste estudo pôde identificar a melhor associação no sentido de se obter a menor intensidade desse efeito adverso durante a anestesia. Neste sentido, considerando-se os efeitos cardiocirculatórios dos tratamentos aplicados, a romifidina manteve pressões arteriais mais favoráveis, enquanto com o amitraz houve hipotensão, particularmente nos períodos iniciais da anestesia.

A frequência respiratória apresentou-se aumentada desde o início da infusão contínua de romifidina ou de amitraz, e os animais apresentaram amplitude respiratória normal ou reduzida durante todo o tempo. A infusão do

diluyente não alterou significativamente a frequência respiratória, observando-se sempre uma amplitude reduzida dos movimentos.

De maneira geral, a frequência respiratória de equinos em anestesia inalatória varia entre 4 e 10 movimentos por minuto, com amplitude de movimentos reduzida ou normal, compatível com planos anestésicos adequados. O aumento da frequência respiratória representa uma compensação para a amplitude reduzida, mantendo-se as trocas gasosas e a oxigenação do sangue (HUBBELL, 2004). Portanto, não houve depressão respiratória com os protocolos aplicados, o que poderá ser verificado também na avaliação dos parâmetros da hemogasometria.

No tratamento com romifidina, o pH, a PaO_2 e a SatO_2 arteriais foram mantidos em valores próximos dos basais durante toda a infusão contínua. A PaCO_2 , o TCO_2 , a HCO_3^- e o EB aumentaram a partir de 30 minutos. A manutenção da SatO_2 , considerada em conjunto com o aumento da PaCO_2 e do TCO_2 , mostrou um aumento do CO_2 dissolvido no plasma. Este aumento de CO_2 dissolvido poderia levar à acidose respiratória, pela formação de ácido carbônico e sua dissociação em bicarbonato (verificado pelo aumento da HCO_3^-) e íons hidrogênio, caso o tamponamento sanguíneo não fosse eficiente. No entanto, observou-se que o tamponamento foi suficiente, verificando-se aumento de bases (aumento do EB) a partir de 30 minutos, que resultou na manutenção do pH arterial durante todo o período, caracterizando uma resposta metabólica compensatória ao aumento de CO_2 (MUIR et al., 2001b).

Estes achados complementam o já descrito por Kuhn et al. (2004), relatando a ausência de alterações na PaCO_2 e no pH arterial durante anestesia geral com isoflurano associada à infusão de romifidina, que reduziu a quantidade de isoflurano inalado, induzindo estabilidade cardiovascular e respiratória.

O amitraz não alterou o pH, a PaO_2 , a SatO_2 , a PaCO_2 e a HCO_3^- . Aos 50 minutos da infusão contínua, o TCO_2 e o EB apresentaram-se elevados em relação aos valores basais. No entanto, este achado não teve significado clínico, pois nenhum dos demais parâmetros relacionados direta ou indiretamente às

concentrações de CO_2 (pH, SatO_2 e PaCO_2) apresentou alterações neste sentido. Além disso, esta ocorrência foi puntual, uma vez que em todos os outros momentos (inclusive aos 60 minutos) não se observaram diferenças em relação aos valores basais.

O diluente não alterou a PaO_2 , a SatO_2 , a PaCO_2 , a HCO_3^- e o EB, que se apresentaram com valores próximos aos basais durante toda a infusão contínua. O pH e o TCO_2 estiveram elevados em relação aos valores basais desde o início da infusão contínua. No entanto, deve-se considerar que estes efeitos não foram clinicamente significativos, pois estas comparações foram feitas em relação aos valores basais, que estavam um pouco mais baixos neste grupo. Esta afirmação corrobora-se pelo fato de não existirem alterações dos outros fatores relacionados às concentrações de CO_2 (PaCO_2 e HCO_3^-) ou ao pH arterial (HCO_3^- e EB). Além disso, não houve diferenças importantes nas comparações entre os tratamentos, indicando que o diluente manteve o pH arterial e o TCO_2 em valores intermediários ou próximos aos obtidos com a romifidina ou o amitraz na maior parte das vezes.

Segundo Hubbell (2004), valores de PaO_2 arterial abaixo de 100 mm Hg indicam hipoxemia durante a anestesia. Neste estudo, em todas as observações dos três tratamentos os animais apresentaram PaO_2 acima deste valor (com média $\pm$ DP igual a 282 ± 66 mm Hg), demonstrando que a oxigenação do sangue foi eficiente durante a anestesia, mesmo com o posicionamento dos animais em decúbito dorsal.

De maneira geral, não houve diferenças entre os tratamentos com relação ao pH, e nenhum tratamento causou acidose ou alcalose respiratória nem tampouco metabólica. Este achado corrobora outros estudos, que relatam a manutenção do pH sanguíneo após administração de agonistas alfa-2 adrenérgicos (HASKINS et al., 1986; LAVOIE et al., 1992; LAMONT et al., 2001).

Todos os animais tiveram boa oxigenação do sangue arterial (verificada na PaO_2 e na SatO_2). Alterações significativas de CO_2 ocorreram somente no tratamento com romifidina, mas foram equilibradas pelo efeito tampão sanguíneo,

evidenciado pelas alterações observadas no EB. Estes resultados demonstram que o protocolo anestésico utilizado foi eficiente para evitar os efeitos depressores respiratórios dos agonistas alfa-2 adrenérgicos, os quais seriam caracterizados por depressão da ventilação e da frequência respiratória, seguido também por redução na PaO₂ arterial e aumento na PaCO₂ arterial (KÄSTNER et al., 2001).

Em todos os tratamentos observou-se uma redução da temperatura retal, inerente à própria anestesia e à inatividade a ela associada. As reduções observadas foram menores que 1 °C, o que pode ser considerado fisiológico (MUIR et al., 2001f).

O efeito miorelaxante do amitraz foi aparentemente mais intenso que o da romifidina, com relação à avaliação em escores. O diluente apresentou algum efeito miorelaxante, uma vez que a frequência do escore 4 neste grupo foi maior do que com a romifidina. No entanto, na comparação entre os tratamentos com amitraz e diluente, observou-se que o escore 4 foi mais frequente no tratamento com amitraz, que teria produzido efeito miorelaxante maior. Contudo, é importante considerar que a quantificação do miorelaxamento por escores subjetivos torna esta avaliação frágil, exigindo-se um grande número amostral para se obter uma robustez suficiente de método, que permitiria uma interpretação mais categórica de resultados dessa natureza.

Com relação aos parâmetros adotados para avaliar a qualidade da sedação e da anestesia, o uso da romifidina na MPA resultou em sedação, indução e intubação sem dificuldades, tanto no tratamento com infusão contínua de romifidina quanto de diluente. Durante a infusão contínua de romifidina, os animais apresentaram-se com maior frequência no plano anestésico mais profundo. A recuperação teve boa qualidade, com todos os animais levantando-se em uma única tentativa, sem excitação, riscos de injúria ou queda, e sem ataxia que prejudicasse intensamente a locomoção. O tempo que os animais permaneceram em decúbito (33 ± 19 minutos) e o fato de terem atingido o equilíbrio na posição quadrupedal com apenas uma tentativa mostram uma recuperação ideal, segundo descrito por Hubbell (2004), corroborando que a romifidina associada ao

isoflurano em cavalos assegura boa qualidade de recuperação, com reduzido número de tentativas para levantar e boa coordenação motora (BIENERT et al, 2003).

Apesar da administração de amitraz ter produzido sedação menor, não houve dificuldades na indução e na intubação. O plano anestésico durante a infusão contínua foi mais superficial do que com a romifidina. A recuperação não foi adequada, pois os animais mantiveram-se em decúbito lateral por tempo prolongado. Dois animais adotaram a posição quadrupedal em tempo menor que 60 minutos. A manutenção do decúbito lateral observada em quatro animais após 60 minutos foi considerada um aspecto desfavorável da recuperação e exigiu o emprego de ioimbina. Esta recuperação prolongada provavelmente esteja relacionada à ocorrência de hipotensão mais intensa no GIA.

A ioimbina é um antagonista alfa-2 adrenérgico seletivo mas relativamente inespecífico (MUIR et al., 2001e; RAKESTRAW, 2003; HUBBELL, 2006), utilizado para reverter os efeitos de fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos (HSU & KAKUK, 1984; SELLERS et al., 1985; HSU et al., 1986; CULLEN & REYNOLDSON, 1987; HOVDA & MCMANUS, 1993; ANDRADE & SAKATE, 2003). As doses intravenosas de ioimbina indicadas para cavalos revertem imediatamente os efeitos sedativos dos agonistas alfa-2 adrenérgicos (HARKINS et al., 1997; JERNIGAN et al., 1988; RAKESTRAW, 2003; HUBBELL, 2006), conforme também foi observado neste estudo.

A ocorrência cólica em dois animais (29%) após a reintrodução do alimento pode ser considerada como fator de risco neste protocolo anestésico. Sabe-se que a compactação e o timpanismo do intestino grosso em casos de intoxicação com amitraz são efeitos secundários à hipomotilidade intestinal (SMITH, 1994; ROBERTS & SEAWRIGHT, 1983). Embora o mecanismo de ação do amitraz sobre a motilidade intestinal em equinos não seja claro, propõe-se que a atonia intestinal seja devida a um efeito inibitório direto do amitraz, atuando em receptores alfa-2 adrenérgicos intestinais, mais do que a um efeito anticolinérgico (ROBERTS & SEAWRIGHT, 1983). Além disso, pode estar envolvida neste processo uma

dissociação da motilidade entre as partes ventral e dorsal do cólon maior esquerdo (SELLERS et al., 1982).

Neste sentido, observa-se que no caso da utilização do amitraz segundo o protocolo proposto, o período de espera para reintrodução de alimento sólido deve ser maior do que o empregado neste estudo (4 horas), dando-se especial atenção à qualidade do feno oferecido. Embora se perceba que, com o mesmo manejo, não houve ocorrência de cólicas com o uso da romifidina, é importante destacar que vários outros trabalhos desenvolvidos com o uso do amitraz como sedativo em equinos não relatam a ocorrência de cólicas (QUEIROZ-NETO et al., 1998, 2000, 2002; MENDES et al, 2007, 2008; LINARDI et al., 2008). Assim, este risco de incidência de cólicas poderia ser entendido também como decorrente do protocolo de administração do amitraz e das concentrações plasmáticas (e de feito) dele resultantes, o que eventualmente poderá ser contornado se estudos futuros determinarem parâmetros mais seguros para sua utilização.

A decisão de se administrar a romifidina como MPA no grupo tratado com diluente foi baseada em ensaios prévios, nos quais verificou-se que o diluente não provocava nenhum grau de sedação nos animais. A necessidade de obter uma boa sedação previamente à indução da anestesia, e o objetivo de identificar os efeitos do amitraz e do diluente nos parâmetros avaliados justificam a escolha da romifidina.

A infusão contínua do diluente manteve um plano anestésico mais superficial. Alguns animais apresentaram boa recuperação, levantando-se em apenas uma tentativa, sem excitação ou risco de injúrias. No entanto, três animais tiveram recuperação de má qualidade, com grande excitação, quedas, ataxia e sérios riscos de injúria. Isto demonstra que a sedação durante esta fase não foi suficiente com o diluente. Além disso, neste grupo a latência para atingir o decúbito esternal foi menor do que com amitraz, demonstrando a menor interferência residual do diluente.

Embora os planos anestésicos obtidos com a infusão contínua de amitraz ou de diluente não tenham sido diferentes, a necessidade de utilização da

romifidina na MPA e as características observadas na fase de recuperação demonstram que o diluente não tem efeito sedativo quando comparado com o amitraz.

A recuperação da anestesia geral com isofluorano é normalmente agitada e potencialmente violenta (JOHNSTON et al., 2004). O comportamento equino está implicado nestes casos, quando o próprio animal tenta se levantar prematuramente, antes que os efeitos depressores centrais, proprioceptivos e motores do anestésico tenham cessado (LIECHTI et al., 2003; DRIESSEN, 2005). Este aspecto torna-se particularmente importante no caso do uso de anestésicos de rápida eliminação, como o isofluorano, uma vez que seus efeitos depressores cessam rapidamente (MUIR et al., 2001c). O uso de agonistas alfa-2 adrenérgicos na fase inicial é indicado para melhorar a qualidade da recuperação (MATTHEWS et al., 1998; MAMA, 2000; SANTOS et al., 2003). A ação desses fármacos durante esta fase proporciona maior período para que o animal metabolize e elimine os agentes anestésicos, de forma que a coordenação motora e a propriocepção retornem antes da primeira tentativa para se levantar. No entanto, é preciso sempre considerar que o tempo em decúbito não deve ser demasiadamente longo, o que poderia causar problemas secundários à anestesia, como injúrias ortopédicas, rabdomiólise ou neuropatias (HUBBELL, 2004). Neste caso, vale destacar que o fato da recuperação no grupo tratado com amitraz ter sido demasiadamente prolongada poderia ter resultado na incidência de tais complicações no período pós-anestésico.

Com relação às análises cromatográficas para quantificar as concentrações plasmáticas do amitraz, é importante observar que os cromatogramas obtidos pela análise de amostras de animais do grupo tratado com diluente mostram que, após os processos de extração, o diluente não deixou vestígios detectáveis na amostra (Figura 3C - Apêndice C). Portanto, o diluente lipídico empregado na formulação do amitraz não interferiu na quantificação de suas concentrações plasmáticas.

No grupo tratado com amitraz, um minuto após o *bolus* administrado na MPA, a concentração plasmática média foi 396 ± 167 ng/mL, caindo rapidamente

para menos da metade após nove minutos, apresentando-se em 126 ± 55 ng/mL cerca de um minuto antes da indução anestésica. Neste particular pode-se afirmar que estas concentrações plasmáticas do amitraz foram responsáveis pela sedação, ptoses de cabeça, de orelhas, de pálpebras e de lábios inferiores, bem como pela redução da frequência respiratória.

Durante a infusão contínua, a concentração plasmática do amitraz aumentou gradualmente, iniciando-se em 93 ± 37 ng/mL e aumentando mais de duas vezes, terminando em 257 ± 189 ng/mL, demonstrando que a taxa de infusão ($0,2$ mg/kg.h) superou a taxa de eliminação do fármaco.

Em concentrações plasmáticas de amitraz a partir de 116 ± 36 ng/mL observaram-se frequência respiratória aumentada, amplitude respiratória diminuída e bom relaxamento muscular. As pressões arteriais aumentaram com concentrações a partir de 149 ± 57 ng/mL, embora ainda permanecendo em valores abaixo do ideal para cavalos anestesiados. A frequência cardíaca diminuiu durante a infusão contínua do amitraz com concentrações plasmáticas a partir de 178 ± 84 ng/mL, e a temperatura retal diminuiu a partir de 208 ± 97 ng/mL. Concentrações entre 102 ± 44 e 257 ± 189 ng/mL não alteraram significativamente pH, PaO_2 , SatO_2 , PaCO_2 , TCO_2 , HCO_3^- e EB arteriais, ou seja, não influenciaram a eficiência das trocas gasosas e da oxigenação do sangue.

Enquanto a concentração plasmática do amitraz aumentou, a frequência cardíaca diminuiu e a PAM aumentou, embora não o suficiente para corrigir a hipotensão inicial. Isto indica que a ação agonista alfa-2 do amitraz pode ser menos específica, resultando em vasoconstrição periférica menor do que a da romifidina.

Na recuperação, a concentração plasmática do amitraz diminuiu rapidamente durante os primeiros 30 minutos, atingindo quase um quinto dos valores iniciais (de 257 ± 189 para 54 ± 15 ng/mL). Após este período, a diminuição da concentração plasmática do amitraz foi mais lenta, atingindo 47 ± 27 ng/mL aos 60 minutos de recuperação. Essas concentrações plasmáticas provavelmente refletiram-se em concentrações de efeito capazes de causar

sedação e principalmente hipotensão significativas, justificando o atraso na recuperação deste grupo.

O retorno do reflexo de deglutição ocorreu com concentrações plasmáticas de amitraz entre 167 ± 62 e 119 ± 35 ng/mL, o posicionamento espontâneo em decúbito esternal entre 54 ± 15 e 56 ± 33 ng/mL, e a primeira tentativa para se levantar e o equilíbrio em posição quadrupedal entre 56 ± 33 e 38 ± 13 ng/mL.

Observando-se as concentrações plasmáticas de amitraz de cada animal aos 60 minutos de recuperação, pode-se calcular a média e o desvio padrão da média para os animais que receberam e para os que não receberam ioimbina. Os animais que receberam ioimbina aos 60 minutos (animais 1, 2, 3, 6 e 7) apresentavam neste momento concentração plasmática de amitraz igual a 36 ± 12 ng/mL. Os animais que se recuperaram sozinhos e não receberam ioimbina (animais 4 e 5) apresentavam concentração plasmática de amitraz igual a 70 ± 38 ng/mL. Esta diferença pode ser relacionada ao fato do efeito de um fármaco depender diretamente da sua concentração na biofase, ou seja, no local onde estão presentes os receptores para sua ação. Assim, os casos em que o efeito do amitraz foi mais intenso explicar-se-iam por uma maior concentração da molécula na biofase, refletida na menor concentração plasmática observada. No entanto, considera-se que o baixo número amostral pode tornar precipitada qualquer afirmação feita com base nesta comparação.

Em resumo, a romifidina causou boa sedação, e favoreceu a indução e a intubação. A frequência cardíaca e a pressão arterial média foram adequadas na maior parte das observações. Manteve bons parâmetros respiratórios, com poucas alterações nas concentrações de CO_2 , compensadas pelo efeito tampão sanguíneo. Teve um efeito miorrelaxante moderado, durante uma anestesia superficial, porém mais profunda que a obtida com o amitraz. A recuperação neste grupo foi ideal.

O amitraz não teve efeito sedativo tão intenso quanto o da romifidina, e manteve os animais em um plano anestésico mais superficial, além de ter causado importante hipotensão durante a infusão contínua. Apesar da sedação menor, a

indução e a intubação foram de boa qualidade. Durante a infusão contínua, o miorrelaxamento foi aparentemente melhor com amitraz, e não houve alterações significativas dos parâmetros respiratórios. É importante considerar que a recuperação da anestesia com amitraz foi demasiadamente prolongada, e que a possibilidade de ocorrência de cólicas após a recuperação dos animais é fator de risco deste protocolo anestésico, devendo-se conservar o jejum de sólidos por período maior do que 4 horas.

O diluente não produziu sedação, e a MPA com romifidina não foi suficiente para assegurar boa recuperação. As variações observadas na pressão arterial foram consequência do efeito residual da romifidina empregada na MPA, associada à anestesia com isoflurano. Aparentemente houve um efeito miorrelaxante da infusão contínua com o diluente. No entanto, para verificar adequadamente seu potencial miorrelaxante seriam necessários estudos mais direcionados para quantificar objetivamente este efeito.

6. CONCLUSÕES

A infusão contínua de romifidina durante a anestesia com isoflurano mantém os parâmetros cardiocirculatórios estáveis, interferindo pouco sobre o sistema respiratório e produzindo recuperação com qualidades ideais.

A comparação entre as infusões contínuas de amitraz ou de romifidina, associadas à anestesia inalatória com isoflurano, nas doses e formulações utilizadas neste estudo, permite concluir que o amitraz: tem efeito sedativo menor, causa mais hipotensão, altera menos os parâmetros respiratórios, resulta em recuperação prolongada e eventualmente relaciona-se à ocorrência de cólicas por ingestão de alimentos sólidos no período pós-anestésico.

O diluente lipídico utilizado na formulação aparentemente não interfere nas propriedades farmacodinâmicas do amitraz.

Diante do exposto, considera-se que existe a possibilidade do uso clínico do amitraz. Não obstante, ressalta-se a necessidade do desenvolvimento de estudos para estabelecer os regimes de administração e de doses a fim de evitar os seus efeitos adversos. Do mesmo modo, justificam-se abordagens quanto aos aspectos farmacotécnicos de estabilidade da formulação e aos toxicológicos, que devem sobrevir no processo de desenvolvimento de um novo fármaco.

7. REFERÊNCIAS *

- ALLEN, D. G.; DOWNEY, R. S. Echocardiographic assessment of cats anesthetized with xylazine-sodium pentobarbital. **Canadian Journal of Comparative Medicine**, Ottawa, v. 47, n. 3, p. 281-283, 1983.
- ALLEN, D. G. et al. Evaluation of a xylazine-ketamine hydrochloride combination in the cat. **Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 50, n. 1, p. 23-26, 1986.
- ALMEIDA, R. M. et al. Efeitos da administração epidural de amitraz, xilazina ou dimetil sulfóxido em vacas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 56, n. 6, p. 723-732, 2004.
- AMENO, K. et al. A rapid and sensitive quantification of amitraz in plasma by gas chromatography with nitrogen-phosphorus detectin and its application for pharmacokinetics. **Journal of Analytical Toxicology**, Nilles, v. 15, n. 3, p. 116-118, 1991.
- ANDRADE, S. F.; SAKATE, M. The comparative efficacy of yohimbine and atipamezole to treat amitraz intoxication in dogs. **Veterinary and Human Toxicology**, Manhatan KS, v. 45, n. 3, p. 124-127, 2003.
- AZIZ, S. A.; KNOWLES, C. O. Inhibition of monoamine oxidase by the pesticide chlordimeform and related compounds. **Nature**, London, v. 242, n. 5397, p. 417-418, 1973.
- BALESTRERO, L. T. **Aspectos farmacológicos da injeção intravenosa ou epidural do amitraz, em equinos**. 2001. 47f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Jaboticabal.
- BENEZET, H. J.; KNOWLES, C. O. Inhibition of rat brain monoamine oxidase by formamidines and related compounds. **International Journal of Neuropharmacology**, New York, v. 15, n. 6, p. 369-373, 1976.
- BERGMAN, A. S. Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. **Anesthesia Progress**, Chicago, v. 46, n. 1, p. 10-20, 1999.

* ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação, referências, elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p.

- BERGMAN, E. H. J. et al. Computed tomography and computed tomography arthrography of the equine stifle: technique and preliminary results in 16 clinical cases. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 53., 2007, Orlando. **Proceedings...** Lexington: American Association of Equine Practitioners, 2007. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/aaep/2007/bergman/chapter.asp>>. Acesso em: 07 dez. 2008.
- BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. et al. Medetomidine-ketamine anaesthesia induction followed by medetomidine-propofol in ponies: infusion rates and cardiopulmonary side effects. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 35, n. 3, p. 308-313, 2003.
- BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. et al. Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i.v. dexmedetomidine in ponies. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 37, n. 1, p. 60-64, 2005.
- BIDWELL, L. A.; BRAMLAGE, L. R.; ROOD, W. A. Equine perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice - a retrospective case series. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 34, n. 1, p. 23-30, 2007.
- BIENERT, A. et al. Standing behavior in horses after inhalation anesthesia with isoflurane (Isoflo) and postanesthetic sedation with romifidina (Sedivet) or xylazine (Rompun). **Deutsche tierärztliche Wochenschrift**, Hannover, v. 110, n. 6, p. 244-248, 2003.
- BONSALL, S. L.; TURNBULL, G. J. Extrapolation from safety data to management of poisoning with reference to amitraz (a formamidine pesticide) and xylene. **Human Toxicology**, Hampshire, v. 2, n. 4, p. 587-592, 1983.
- CANOLA, J.C.; CARDENAS, J. J.; CANOLA, P. A. Efeito da romifidina sobre as dimensões ecocardiográficas e sobre índices da função cardíaca em equinos. **ARS Veterinária**, Jaboticabal, v. 18, n. 3, p. 231-237, 2002.
- CLARKE, K. W.; ENGLAND, G. W.; GOOSSENS, L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in horses. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, Newmarket, v. 18, n. 2, p. 25-30, 1991.
- CLARKE, K. W.; TAYLOR, P. M.; WATKINS, S. B. Detomidine/ketamine anesthesia in the horse. **Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum**, Stockholm, v. 82, p. 167-179, 1986.

- CLARK-PRICE, S. C.; POSNER, L. P.; GLEED, R. D. Recovery of horses from general anesthesia in a darkened or illuminated recovery stall. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 35, n. 6, p. 473-479, 2008.
- CLUTTON, R. E. New drugs in companion animal anesthesia. **Waltham Focus**, Boulogne, v. 8, n. 1, p. 9-16, 1998.
- COSTA, L. G.; MURPHY, S. D. Interaction of the pesticide chlordimeform with adrenergic receptors in mouse brain: an in vitro study. **Archives of Toxicology**, New York, v. 59, n. 5, p. 323-327, 1987.
- COSTA, L. G. et al. Acute and chronic effects of the pesticide amitraz on alpha2-adrenoceptors in the mouse brain. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 47, n. 2, 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.
- DART, C. M. Advantages and disadvantages of using alpha-2 agonists in veterinary practice. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 77, n. 11, p. 720-722, 1999.
- DAVIS, L. E. Xylazine. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 176, n. 5, p. 454-455, 1980.
- DEROSSI, R. et al. Sedation and pain management with intravenous romifidine - butorphanol in standing horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, New York, v. 29, n. 2, p. 75-81, 2009.
- DIAMOND, M. J. et al. Clinical evaluation of romifidine/ketamine/halothane anaesthesia in horses. **Veterinary Record**, London, v. 132, n. 23, p. 572-575, 1993.
- DÓRIA, R. G. S. **Avaliação da anestesia por isofluorano em equinos submetidos à infusão contínua de medetomidina ou xilazina**. 2006. 136f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Jaboticabal.
- DRIESSEN, B. Assisted recovery in horses awakening from general anesthesia. In: STEFFEY, E. P. (Ed.). **Recent advances in anesthetic management of large domestic animals**. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2005. Disponível em: <http://www.ivis.org/advances/Steffey_Anesthesia/driessen3/chapter.asp?LA=1>. Acesso em: 26 nov. 2008.

- DUJARDIN, C. L. L.; GOOTJES, P.; MOENS, Y. Isoflurane measurement error using short wavelength infrared techniques in horses: influence of fresh gas flow and pre-anaesthetic food deprivation. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 32, n. 2, p. 101-106, 2005.
- DUNKLE, N. et al. Cardiac performance in cats after administration of xylazine or xylazine and glycopyrrolate: echocardiographic evaluations. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 47, n. 10, p. 2212-2216, 1986.
- DUQUE, J. C. et al. Relative potency of ketamine and S(+)-ketamine in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 31, n. 4, p. 344-348, 2008.
- EBERLY, V. E. et al. Cardiovascular values in the horse during halothane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 29, n. 2, p. 305-313, 1968.
- EGER, E. I. **Isoflurane (Forane): a compendium and reference**. 2. ed. Madison, WI: Anaquest, 1985. 160p.
- ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W. Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse – a review. **British Veterinary Journal**, London, v. 152, n. 6, p. 641-657, 1996.
- ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W.; GOOSSENS, L. A comparison of the sedative effects of three alpha 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xilazine) in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 15, n. 2, p. 194-201, 1992.
- ERCK, E. V.; LEKEUX, P. Doses of common drugs. In: LEKEUX, P. (ed.) **Equine respiratory diseases**. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2005. Disponível em: <http://www.ivis.org/special_books/Lekeux/vanerck/chapter.asp?LA=1>. Acesso em: 10 nov. 2008.
- FARIAS, A. **Avaliação biotelemétrica e farmacológica da administração do amitraz em cães**. 2004. 107f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Jaboticabal.
- FERRO, P. C. et al. Variáveis fisiológicas em case submetidos à infusão contínua de diferentes doses de propofol. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 35, n. 5, p. 1103-1108, 2005.
- FLÓRIO, J. C.; SAKATE, M.; PALERMO-NETO, J. Effects of amitraz on motor function. **Pharmacology & Toxicology**, Copenhagen, v. 73, n. 2, p. 109-114, 1993.

- FOLZ, S. D. et al. Clinical evaluation of amitraz as a treatment for canine demodicosis. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 16, n. 3-4, p. 335-341, 1984.
- FOLZ, S. D. et al. Long-term use of amitraz in treating chronic generalized demodicosis. **Modern Veterinary Practice**, Wheaton, v. 66, n. 4, p. 241-243, 1985.
- FREEMAN, S. L.; ENGLAND, G. C. W. Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation in horses. **Veterinary Record**, London, v. 147, n. 18, p. 507-511, 2000.
- FREEMAN, S. L. et al. Cardiovascular effects of romifidine in the standing horse. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 72, n. 2, p. 123-129, 2002.
- GALHARDO, A. **Aspectos farmacológicos da cetamina S(+)** associada ou não ao midazolam em cães. 2007. 88f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Jaboticabal.
- GANGL, M. et al. Comparison of thiopentone/guaifenesin, ketamine/guaifenesin and ketamine/midazolam for the induction of horses to be anaesthetised with isoflurane. **Veterinary Record**, London, v. 149, n. 5, p. 147-151, 2001.
- GASTHUYS, F. et al. A preliminary study on the effects of atropine sulphate on bradycardia and heart blocks during romifidine sedation in the horse. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 14, n. 6, p. 489-502, 1990.
- GILBERT, M. E.; DYER, R. S. Increased hippocampal excitability produced by amitraz. **Neurotoxicology and Teratology**, Oxford, v. 10, n. 3, p. 229-235, 1988.
- GLEED, R. D.; DOBSON, A. Improvement in arterial oxygen tension with change in posture in anaesthetised horses. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 44, n. 2, p. 255-259, 1988.
- GOLDEN, A. L. et al. Cardiovascular effects of the α_2 -adrenergic receptor agonist medetomidine in clinically normal cats anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 59, n. 4, p. 509-513, 1998.
- GOMEZ-VILLAMANDOS, R. et al. Romifidine/ketamine anesthesia in horses. **The Veterinary Clinics of North America Equine Practice**, Philadelphia, v. 17, n. 6, p. 21-23, 1995.

- GOOTJES, P.; MOENS, Y. A simple method to correct infrared measurement of anaesthetic vapour concentration in the presence of methane. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, Oxford, v. 24, n. 2, p. 24-27, 1997.
- GREENE, S. A. et al. Cardiopulmonary effects of continuous intravenous infusion of guaifenesin, ketamine and xylazine in ponies. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 47, n. 11, p. 2364-2367, 1986.
- GROSENBAUGH, D. A.; MUIR, W. W. Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane and halothane anesthesia in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 59, n. 1, p. 101-106, 1998.
- GUEDEL, A. E. **Inhalation anesthesia**. 2. ed New York: MacMillan Company, 1951. 143p.
- GUEDES, A. G. P.; NATALINI, C. C. Anestesia em equinos com síndrome cólica – análise de 48 casos e revisão de literatura. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, n. 3, p. 535-542, 2002.
- GUNARATNAN, P.; WILKINSON, G. T.; SEAWRIGHT, A. A. A study of amitraz toxicity in cats. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 60, n. 9, p. 278-279, 1983.
- HALL, L. W.; GILLESPIE, J. R.; TYLER, W. S. Alveolar, arterial, oxygen tension differences in anesthetized horses. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 40, n. 8, p. 560-568, 1968.
- HAMMER, T. I. **Untersuchung zur pharmakokinetik des arzneistoffes romifidin hinsichtlich der dopingrelevanz beim pferd**. 2004. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Institut fur Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule, Hannover.
- HARKINS, J. D. et al. Development and characterization of an equine behaviour 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.
- HASKINS, S. C.; PATZ, J. D.; FARVER, T. B. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 47, n. 3, p. 636-641, 1986.
- HEARD, C. et al. A comparison of dexmedetomidine-midazolam with propofol for maintenance of anesthesia in children undergoing magnetic resonance imaging. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v. 107, n. 6, p. 1832-1839, 2008.

- HODGSON, D. S.; DUNLOP, C. I. General anesthesia for horses with specific problems. **The Veterinary Clinics of North America Equine Practice**, Philadelphia, v. 6, n. 3, p. 625-650, 1990.
- HODGSON, D. S. et al. Ventilatory effects of isoflurane anesthesia in horses. (Abstract). **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 14, p. 74, 1985.
- HOLLINGWORTH, R. M. Chemistry, biological activity, and uses of formamidine pesticides. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 14, p. 57-69, 1976.
- HOVDA, L. R.; MCMANUS, A. C. Yohimbine for treatment of amitraz poisoning in dogs. **Veterinary and Human Toxicology**, Manhattan, v. 35, n. 4, p. 329, 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**, London, 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**, San Diego, v. 73, n. 3, p. 411-415, 1984.
- HSU, W. H.; SCHAFFER, D. D. Effects of topical application of amitraz on plasma glucose and insulin concentrations in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 49, n. 1, p. 130-131, 1988.
- HSU, W. H.; LU, Z. X.; HEMBROUGH, F. B. Effects of amitraz on heart rate and aortic blood pressure in conscious dogs: influence of atropine, prazosin, tolazoline and yohimbine. **Toxicology and Applied Pharmacology**, San Diego, v. 34, n. 2, p. 418-422, 1986.
- HUBBELL, J. A. E. Anesthesia of the horse: monitoring, recovery, and complications. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 50., 2004, Denver - CO. **Proceedings...** Lexington: American Association of Equine Practitioners, 2004. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/AAEP/2004/Hubbell2/chapter.asp?LA=1>>. Acesso em: 26 nov. 2008.
- HUBBELL, J. A. E. Antagonizing alpha-2 sedation. In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 20., 2006, Orlando. **Proceedings...** Ithaca: NAVC, 2006. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/navc/2006/LA/048.asp?LA=1>>. Acesso em: 26 nov. 2008.

- HUBBELL, J. A.; BEDNARSKI, R. M.; MUIR, W. W. Xylazine and tiletamine-zolazepam anesthesia in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 50, n. 5, p. 737-742, 1989.
- HUGNET, C. et al. Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 57, n. 10, p. 1506-1510, 1996.
- JERNIGAN, A. D. et al. Comparative pharmacokinetics of yohimbine in steers, horses and dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 52, n. 2, p. 172-176, 1988.
- JÖCHLE, W.; HAMM, D. Sedation and analgesia with Domosedan (detomidine hydrochloride) in horses: dose response studies on efficacy and its duration. **Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum**, Stockholm, v. 82, p. 69-84, 1986.
- JOHNSON, C. B.; BLOOMFIELD, M.; TAYLOR, P. M. Effects of midazolam and sarmazenil on the equine electroencephalogram during anaesthesia with halothane in oxygen. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 26, n. 2, p. 105-112, 2003.
- JOHNSTON, G. M.; STEFFEY, E. Confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF). **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 24, n. 6, p. 518-519, 1995.
- JOHNSTON, G. M. et al. Is isoflurane safer than halothane in equine anesthesia? Results from a prospective multicentre randomized controlled trial. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 36, n. 1, p. 64-71, 2004.
- JONES, R. S. Editorial II - comparative mortality in anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 87, n. 6, p. 813-815, 2001.
- KAKA, J. S.; KLAVANO, P. A.; HAYTON, W. L. Pharmacokinetics of ketamine in the horse. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 40, n. 7, p. 978-981, 1979.
- KÄSTNER, S. B. R. et al. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery in domestic sheep. **Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine**, Berlin, v. 48, n. 4, p. 231-241, 2001.
- KENNEL, O.; PRINCE, C.; GARNIER, R. Four cases of amitraz poisoning in humans. **Veterinary and Human Toxicology**, Manhattan, v. 38, n. 1, p. 28-30, 1996.

- KERR, C. L.; MCDONNELL, W. N.; YOUNG, S. S. A comparison of romifidine and xylazine when used with diazepam/ketamine for short duration anesthesia in the horse. **The Canadian Veterinary Journal**, Guelph, v. 37, n. 10, p. 601-609, 1996.
- KERR, C. L.; MCDONNELL, W. N.; YOUNG, S. S. Cardiopulmonary effects of romifidine/ketamine or xylazine/ketamine when used for short duration anesthesia in the horse. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 68, n. 4, p. 274-282, 2004.
- KIENBAUM, P. et al. S(+) ketamine increases muscle sympathetic activity and maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. **Anesthesiology**, Hagerstown, v. 94, n. 2, p. 252-258, 2001.
- KIHARA, L.L. et al. Estudo farmacocinético do amitraz aplicado pela via epidural em cães. In: CONBRAVET – CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIA, 29., 2002, Gramado-RS. **Anais...** Gramado, 2002.
- KOROGLU, A. et al. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v. 103, n. 1, p. 63-67, 2006.
- KUHN, M. et al. Isoflurane sparing and the influence on cardiovascular and pulmonary parameters through a continuous romifidine hydrochloride infusion during general anaesthesia in horses – a clinical study. **Pferdeheilkunde**, Stuttgart, v. 20, n. 6, p. 511-516, 2004.
- LAMONT, A. L. et al. Cardiopulmonary evaluation of the use of medetomidine hydrochloride in cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 62, n. 11, p. 1745-1749, 2001.
- LAMONT, A. L. et al. Doppler echocardiographic effects of medetomidine on dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 221, n. 9, p. 1276-1281, 2002.
- LARENZA, M. P. et al. Cardiovascular effects and recovery quality after s-ketamine or medetomidine infusions supplemental to isoflurane anaesthesia in horses. In: ASSOCIATION OF VETERINARY ANAESTHETISTS - AVA MEETING BARCELONA, 2008, Barcelona. **Proceedings...** Barcelona: AVA, 2008a. p. 65-66.

- LARSSON, C. E.; GONÇALVES, M. A. Aspectos clínicos da terapia da demodicose canina generalizada com diamidina (amitraz). **Cães e Gatos**, São Paulo, v. 9, p. 6-10, 1986.
- LAVOIE, J. P.; PASCOE, J. R.; KURPERSHOEK, C. J. Effects of xylazine on ventilation in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 53, n. 6, p. 916-920, 1992.
- LIECHTI, J. et al. Investigation into the assisted standig up procedure in horses during recovery phase after inhalation anaesthesia. **Pferdeheilkunde**, Stuttgart, v. 19, n. 3, p. 271-276, 2003.
- LIN, H. C. Dissociative anesthetics. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (eds) **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. Ames - IA: Blackwell Publishing, 2007, cap. 12, p.301-354.
- LINARDI, R. L.; CANOLA, J. C.; VALADÃO, C. A. A. Cardiovascular assessment in horses sedated with xylazine or amitraz. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 60, n. 2, p. 329-334, 2008.
- LUNA, S. P. L.; TAYLOR, P. M.; MASSONE, F. Midazolam and ketamine induction before halothane anaesthesia in ponies: cardiorespiratory, endocrine and metabolic changes. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 20, n. 2, p. 153-159, 1997.
- MAMA, K. R. Anesthetic management of the horse: intravenous anesthesia. In: STEFFEY, E. P. (ed.) **Recent Advances in Anesthetic Management of Large Domestic Animals**. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2000. Disponível em: <http://www.ivis.org/advances/Steffey_Anesthesia/mama_horse/chapter_frm.asp?LA=1>. Acesso em: 10 nov. 2008.
- MAMA, K. R. et al. Comparison of two techniques for total intravenous anesthesia in horses. **American Journal of Veterinary Medicine**, Chicago, v. 59, n. 10, p. 1292-1298, 1998.
- MANOHAR, M. et al. Systemic distribution of blood flow in ponies during 1.45%, 1.96% and 2.39% end-tidal isoflurane-O₂ anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 48, n. 10, p. 1504-1510, 1987.
- MARNTELL, S.; NYMAN, G. Effects of additional premedication on romifidine and ketamine anesthesia in horses. **Acta Veterinaria Scandinavica**, Copenhagen, v. 37, n. 3, p. 315-325, 1996.
- MARQUES, J. A. et al. Effects of hyoscine-N-butylbromide given before romifidine in horses. **Veterinary Record**, London, v. 142, n. 7, p. 166-168, 1998.

- MARTEL, A. C.; ZEGGANE, S. Determination of acaricides in honey by high-performance liquid chromatography with photodiode array detection. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 954, n. 1-2, p. 173-180, 2002.
- MASSONE, F. Anestesia geral volátil ou inalatória. In: _____. **Anestesiologia veterinária – farmacologia e técnicas - texto e atlas**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008a. cap. 7, p. 76-88.
- MASSONE, F. Medicação pré-anestésica. In: _____. **Anestesiologia veterinária – farmacologia e técnicas - texto e atlas**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008b. cap. 2, p. 17-32.
- MASSONE, F. Neuroleptoanalgesia e anestesia dissociativa. In: _____. **Anestesiologia veterinária – farmacologia e técnicas - texto e atlas**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008c. cap. 8, p. 89-93.
- MATTHEWS, N. S. et al. A comparison of injectable anesthetic combinations in horses. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 20, n. 4, p. 268-273, 1991.
- MATTHEWS, N. S. et al. A comparison of xylazine-ketamine and detomidine-ketamine anaesthesia in the horse. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, Newmarket, v. 20, n. 2, p. 68-72, 1993.
- MATTHEWS, N. S. et al. Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 27, n. 5, p. 480-485, 1998.
- MAZE, M.; TRANQUILLI, W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. **Anesthesiology**, Hagerstown, v. 74, n. 5, p. 581-605, 1991.
- MCCASHIN, F. B.; GABEL, A. A. Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 36, n. 10, p. 1421-1429, 1975.
- MCDUGALL, K. W.; HEATH, A. B.; BLACK, R. R. Residues of amitraz in the tissues milk and butter of cattle dipped in Taktic. **Australian Journal of Experimental Agriculture and Animal Husbandry**, Melbourne, v. 19, n. 101, p. 663-665, 1979.
- MCMURPHY, R. M. et al. Comparison of the cardiopulmonary effects of anesthesia maintained by continuous infusion of romifidine, guaiphenesin, and ketamine with anesthesia maintained by inhalation of halothane in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 63, n. 12, p. 1655-1661, 2002.

- MEE, A. M.; CRIPPS, P. J.; JONES, R. S. A retrospective study of mortality associated with general anesthesia in horses: emergency procedures. **Veterinary Record**, London, v. 142, n. 3, p. 307-309, 1998.
- MENDES, M. C. et al. Comparison of behavioral and clinical effects of intravenous amitraz or romifidine administration in horses. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 59, n. 6, p. 1433-1438, 2007.
- MENDES, M. C. et al. Comparison of the effects of romifidine and an emulsion of amitraz on sedation and spontaneous locomotor activity of horses. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 45, n. 4, p. 298-304, 2008.
- MUIÑO, M. A. F. et al. Acaricide residues in honeys from Galicia. **Journal of Food Protection**, Des Moines, v. 60, n. 1, p. 78-80, 1997.
- MUIR, W. W. Cardiovascular system. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (eds) **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. Ames - IA: Blackwell Publishing, 2007, cap. 4, p.61-116.
- MUIR, W. W. Drugs used to produce standing chemical restraint in horses. **The Veterinary Clinics of North America - Large Animal Practice**, Philadelphia, v. 3, n. 1, p. 17-44, 1981.
- MUIR, W. W. New perspectives on the drugs used to produce sedation, analgesia and anesthesia in horses. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 50., 2004, Denver - CO. **Proceedings...** Lexington: American Association of Equine Practitioners, 2004. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/AAEP/2004/Muir/chapter.asp?LA=1>>. Acesso em: 07 dez. 2008.
- MUIR, W. W.; SAMS, R. Effects of ketamine infusion on halothane minimal alveolar concentration in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 53, n. 10, p. 1802-1806, 1992.
- MUIR, W. W.; SKARDA, R. T.; MILNE, D. W. Evaluation of xylazine and ketamine hydrochloride for anesthesia in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 38, n. 2, p. 195-201, 1977.
- MUIR, W. W.; SKARDA, R. T.; SHEEHAN, W. Evaluation of xylazine, guaifenesin, and ketamine hydrochloride for restraint in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 39, n. 8, p. 1274-1278, 1978.

- MUIR, 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.
- MUIR, W. W. et al. Anestesia inalatória. In: _____. **Manual de anestesia veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001a. cap. 10, p. 129-135.
- MUIR, W. W. et al. Equilíbrio ácido-básico e gases sanguíneos. In: _____. **Manual de anestesia veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001b. cap. 17, p. 229-241.
- MUIR, W. W. et al. Farmacologia dos fármacos anestésicos inalatórios. In: _____. **Manual de anestesia veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001c. cap. 11, p. 137-147.
- MUIR, W. W. et al. Fármacos para anestesia intravenosa. In: _____. **Manual de anestesia veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001d. cap. 9, p. 125-127.
- MUIR, W. W. et al. Fármacos usados na medicação pré-anestésica. In: _____. **Manual de anestesia veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001e. cap. 3, p. 36-40.
- MUIR, W. W. et al. Procedimentos e técnicas anestésicas em equinos. In: _____. **Manual de anestesia veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001f. cap. 20, p. 265-273.
- MULLER, G. H. Amitraz treatment of demodicosis. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 19, n. 4, p. 435-441, 1983.
- MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 32, n. 3, p. 117-127, 2006.
- NISHIMORI, C. T. et al. Propofol ou sevoflurano sobre variáveis hemodinâmicas em cães submetidos à administração subaracnóidea de iohexol. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 35, n. 6, p. 1345-1350, 2005.
- NOLAN, A. M.; HALL, L. W. Total intravenous anesthesia in the horse with propofol. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 17, n. 5, p. 394-398, 1985.
- OLESKOVICZ, N. et al. Preemptive effects of epidural s (+) - ketamine or ketamine in the horse's postincisional pain. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 24-32, 2006.

- PASCOE, P. J. et al. Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 33, n. 2, p. 97-103, 2006.
- PASS, M. A.; MOGG, T. D. Pharmacokinetics and metabolism of amitraz in ponies and sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 18, n. 3, p. 210-215, 1995.
- PASS, M. A.; SEAWRIGHT, A. A. Effect of amitraz on contractions of the guinea pig ileum in vitro. **Comparative Biochemistry and Physiology**, New York, v. 73, n. 2, p. 419-422, 1982.
- POLIMENO, F. C. et al. Estudo dos efeitos do amitraz sobre parâmetros fisiológicos de bovinos. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 1, p. 210, 2000.
- QUEIROZ, M. E. C. et al. Determination of amitraz in canine plasma by solid-phase microextraction-gas chromatography with thermionic specific detection. **Journal of Chromatography B**, Amsterdam, v. 794, n. 2, p. 337-342, 2003.
- 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.
- QUEIROZ-NETO, A. et al. Toxicological evaluation of long-term intravenous administration of amitraz in horses. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 54, n. 4, p. 345-350, 2002.
- RAISIS, A. L. et al. A comparison of the haemodynamic effects of isoflurane and halothane anaesthesia in horses. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 32, n. 4, p. 318-326, 2000.
- RAKESTRAW, P. C. Pathology of the small intestine: motility dysfunction (ileus). In: CONGRESS ON EQUINE MEDICINE AND SURGERY, 8., 2003, Geneva. **Proceedings...** Ithaca: International Veterinary Information Service, 2003. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/Geneva/2003/Rakestraw2/chapter_frm.asp?LA=1>. Acesso em: 26 nov. 2008.

- 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.
- ROBERTS, M. C.; SEAWRIGHT, A. A. Experimental studies of drug-induced impaction colic in the horse. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 15, n. 3, p. 222-228, 1983.
- ROSSETTI, R. B. et al. Comparison of ketamine and S(+)-ketamine, with romifidine and diazepam, for total intravenous anesthesia in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 35, n. 1, p. 30-37, 2008.
- RUFFOLO, R. R. JR. et al. Pharmacologic and therapeutic applications of alpha 2-adrenoceptor subtypes. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, Palo Alto, v. 33, p. 243-279, 1993.
- SANTOS, M. et al. Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 35, n. 2, p. 170-175, 2003.
- SCHAFFER, D. D.; HSU, W. H.; HOPPER, D. L. The effects of yohimbine and four other antagonists on amitraz induced depression of shuttle avoidance responses in dogs. **Toxicology and Applied Pharmacology**, San Diego, v. 104, n. 3, p. 543-547, 1990.
- SCHAUVLIEGE, S. et al. Cardiovascular effects of enoximone in isoflurane anaesthetized ponies. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 34, n. 6, p. 416-430, 2007.
- SCHWENDER, D. et al. Mid-latency auditory evoked potentials in humans during anesthesia with S(+) ketamine – a double blind randomized comparison with racemic ketamine. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v. 78, n. 2, p. 267-274, 1994.
- SELLERS, A.F.; LOWE, J.E.; CUMMINGS, J.F. Trials of serotonin, substance P and alpha2-adrenergic receptor effects on the equine large colon. **The Cornell Veterinarian**, Ithaca, v. 75, n. 2, p. 319-323, 1985.
- SELLERS, A. F. et al. Retropulsion-propulsion in equine large colon. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 43, n. 3, p. 390-396, 1982.
- SERTEYN, D. et al. Measurements of muscular microcirculation by laser Doppler flowmetry in isoflurane and halotane anesthetized horses. **Veterinary Record**, London, v. 121, n. 14, p. 324-326, 1987.

- 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.
- SHORT, C. E. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine. **Veterinary Record**, London, v. 129, n. 14, p. 310-313, 1991.
- SMITH, S. E. G. Treatment of mange in horses. **Veterinary Record**, London, v. 134, n. 19, p. 508, 1994.
- SPINOSA H. S.; GÓRNIK, S. L. Tranquilizantes, relaxantes musculares de ação central e antidepressivos. In: SPINOSA, H. S. et al. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 14, p. 164-175.
- STEFFEY E. P.; HOWLAND, D. JR. Cardiovascular effects of halothane in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 39, n. 4, p. 611-615; 1978.
- STEFFEY E. P.; HOWLAND, D. JR. Comparison of circulatory and respiratory effects of isoflurane and halotane anesthesia in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 41, n. 5, p. 821-825, 1980.
- STEFFEY, E. P.; MAMA, K. R. Inhalation anesthetics. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (eds) **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. Ames - IA: Blackwell Publishing, 2007, cap. 13, p.355-394.
- STEFFEY, E. P. et al. Cardiopulmonary function during 5 hours of constant-dose isoflurane in laterally recumbent, spontaneously breathing horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 10, n. 4, p. 290-297, 1987a.
- STEFFEY, E. P. et al. Cardiovascular and respiratory measurement in awake and isoflurane-anesthetized horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 48, n. 1, p. 7-12, 1987b.
- STEFFEY, E. P. et al. Enflurane, halothane and isoflurane potency in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 38, n. 7, p. 1037-1039, 1977.
- TAVERNOR, W. D. Technique for the subcutaneous relocation of the common carotid artery in the horse. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 30, n. 10, p. 1881-1884, 1969.

- TAYLOR, P. M. Advantages of total intravenous anesthesia. In: WORLD CONGRESS OF VETERINARY ANESTHESIA, 8., 2003, Knoxville. **Proceedings...** Knoxville, 2003. p. 37-40.
- TAYLOR, P. M. et al. Cardiovascular effects of surgical castration during anaesthesia maintained with halothane or infusion of detomidine, ketamine and guaifenesin in ponies. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 30, n. 4, p. 304-309, 1998.
- TAYLOR, P. M. et al. Comparison of detomidine and romifidine as premedicants before ketamine and halothane anesthesia in horses undergoing elective surgery. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 62, n. 3, p. 359-363, 2002.
- THURMON, J. C. et al. Preanesthetic and Anesthetic Adjunct. In: _____. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 3. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, cap. 8, p.183-209.
- TRANQUILLI, W. J.; GRUBB, T. Alpha-2 agonists in small animals: do the advantages outweigh the disadvantages? In: WORLD CONGRESS OF VETERINARY ANAESTHESIOLOGY, 9., 2006, Santos-SP. **Proceedings...** Santos, 2006. p. 52-58.
- UILENREEF, J. J. et al. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 35, n. 1, p. 1-12, 2008.
- UMAR, M. A. et al. Evaluation of cardiovascular effects of total intravenous anesthesia with propofol or a combination of ketamine-medetomidine-propofol in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 68, n. 2, p. 121-127, 2007.
- VALADÃO, C. A. A. **Avaliação da injeção epidural do amitraz em equinos**. 1998. 63f. Tese (Livre Docência) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Jaboticabal.
- VILLAMANDOS, G. R. et al. Romifidina: un nuevo sedante para équidos. Parte I: Estudio clínico. **Medicina Veterinaria**, Barcelona, v. 12, n. 1, p. 26-31, 1995.
- VOLANTE, M. et al. Some applications of solid phase micro extraction (SPME) in the analysis of pesticide residues in food. **Journal of Environmental Science and Health B**, New York, v. 33, n. 3, p. 279-292, 1998.

- WAGNER, A. E. Complications in Equine Anesthesia. **The Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 735-752, 2008.
- WAGNER, A. E.; MUIR, W. W.; HINCHCLIFF, K. W. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 52, n. 5, p. 651-657, 1991.
- WATERMAN, A. E.; ROBERTSON, S. A.; LANE, J. G. Pharmacokinetics of intravenously administered ketamine in the horse. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 42, n. 2, p. 162-166, 1987.
- WHITWAN, J. G. Benzodiazepines. **Anaesthesia**, London, v. 42, n. 12, p. 1255-1257, 1987.
- YAMASHITA, K. et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **The Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 62, n. 10, p. 1025-1032, 2000.
- YAMASHITA, K. et al. Clinical comparison of xylazine and medetomidine for premedication of horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 221, n. 8, p. 1144-1149, 2002a.
- YAMASHITA, K. et al. Infusion of guaifenesin, ketamine, and medetomidine in combination with inhalation of sevoflurane versus inhalation of sevoflurane alone for anesthesia of horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 221, n. 8, p. 1150-1155, 2002b.
- YAMASHITA, K. et al. Anesthetic and cardiopulmonary effects of total intravenous anesthesia using a midazolam, ketamine and medetomidine drug combination in horses. **The Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 69, n. 1, p. 7-13, 2007.
- YIM, G. K. W. et al. Prostaglandin synthesis inhibited by formamidine pesticides. **Life Sciences**, Elmsford, v. 23, n. 25, p. 2509-2515, 1978.
- YOUNG, L. E. et al. Clinical evaluation of infusion of xylazine, guaifenesin and ketamine for maintenance of anesthesia in horses. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 25, n. 2, p. 115-119, 1993.
- ZANELLA, R. et al. Determination of amitraz in cattle dipping baths by high-performance liquid chromatography. **Journal of High Resolution Chromatography**, Weinheim, v. 22, n. 4, p. 247-249, 1999.

APÊNDICE A

As Tabelas 1A a 7A contêm respectivamente as descrições dos escores adotados para avaliar o padrão respiratório, o tono muscular, a sedação, a indução, a dificuldade de intubação, o plano anestésico e a recuperação nos tratamentos com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano.

Tabela 1A. Escores utilizados para avaliação do padrão respiratório apresentado durante o período transanestésico nos tratamentos com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h), em equinos anestesiados com isoflurano (adaptado de DÓRIA, 2006). UNESP Jaboticabal, 2008.

PADRÃO RESPIRATÓRIO	
Valor	Descrição
1	Apneia.
2	Amplitude respiratória reduzida.
3	Amplitude respiratória aumentada.
4	Amplitude respiratória normal.

Tabela 2A. Escores utilizados para avaliação do tono muscular apresentado durante o período transanestésico nos tratamentos com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h), em equinos anestesiados com isoflurano (adaptado de DÓRIA, 2006). UNESP Jaboticabal, 2008.

TONO MUSCULAR	
Valor	Descrição
1	Rigidez muscular, ou tono aumentado.
2	Ausência de relaxamento muscular, ou tono normal.
3	Relaxamento muscular moderado.
4	Relaxamento muscular adequado.

Tabela 3A. Escores utilizados para avaliação da sedação (pré indução anestésica) para os tratamentos com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h), em equinos anestesiados com isoflurano (adaptado de MENDES, 2007). UNESP Jaboticabal, 2008.

SEDAÇÃO	
Valor	Descrição
1	Animal excitado, com orelhas em posição ereta, pálpebras muito abertas, cabeça levantada, movimentação intensa dos membros e das orelhas e frequência respiratória aumentada, com marcada movimentação das narinas.
2	Animal levemente excitado, com orelhas em posição ereta, cabeça levantada, movimentação moderada dos membros e das orelhas e frequência respiratória ligeiramente aumentada.
3	Animal alerta, com orelhas em posição ereta, pálpebras normalmente abertas, cabeça em posição normal, sem movimentação de membros e com frequência respiratória normal
4	Animal levemente sedado, com ligeira ptose de cabeça, de orelhas, de pálpebras e de lábio inferior, e com frequência respiratória ligeiramente diminuída.
5	Animal sedado, com marcante ptose de cabeça, de orelhas, de pálpebras e de lábio inferior, e com frequência respiratória diminuída.

Tabela 4A. Escores utilizados para avaliação da indução da anestesia para os tratamentos com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h), em equinos anestesiados com isoflurano (adaptado de DÓRIA, 2006). UNESP Jaboticabal, 2008.

INDUÇÃO	
Valor	Descrição
1	Animal cai de forma imprevisível, com risco de injúria.
2	Animal cai de forma imprevisível, sem risco de injúria.
3	Animal deita-se lentamente, movimentando membros ou cabeça.
4	Decúbito lento e progressivo, sem pedalar ou balançar a cabeça.

Tabela 5A. Escores utilizados para avaliação da dificuldade de intubação orotraqueal após a indução da anestesia para os tratamentos com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h), em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

DIFICULDADE DE INTUBAÇÃO	
Valor	Descrição
1	Grande resistência à passagem da sonda.
2	Ligeira resistência à passagem da sonda.
3	Sem resistência à passagem da sonda.

Tabela 6A. Escores utilizados para avaliação do plano anestésico apresentado durante o período transanestésico nos tratamentos com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h), em equinos anestesiados com isoflurano (adaptado de GUEDEL, 1951). UNESP Jaboticabal, 2008.

PLANO ANESTÉSICO	
Valor	Descrição
1	Estágio II de Guedel - primeiro plano: anestesia superficial, com reflexo palpebral normal e globo ocular ligeiramente rotacionado.
2	Estágio II de Guedel - segundo plano: anestesia mais profunda, com reflexo palpebral diminuído e globo ocular completamente rotacionado.

Tabela 7A. Escores utilizados para avaliação da recuperação anestésica para os tratamentos com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h), em equinos anestesiados com isoflurano (adaptado de DÓRIA, 2006). UNESP Jaboticabal, 2008.

RECUPERAÇÃO	
Valor	Descrição
1	Após estar posicionado em decúbito esternal, o animal se levanta na primeira tentativa.
2	Após estar posicionado em decúbito esternal, o animal se levanta em duas ou três tentativas.
3	Após estar posicionado em decúbito esternal, o animal se levanta em quatro tentativas, sem ataxia significativa.
4	Após estar posicionado em decúbito esternal, o animal se levanta em quatro tentativas, porém com ataxia significativa.
5	Diversas tentativas para se levantar; evidente excitação; alto risco de injúrias.

APÊNDICE B

As Tabelas 1B a 22B contêm os valores individuais dos parâmetros clínicos, hemogasométricos e de avaliação da qualidade da sedação e da anestesia, observados nos tratamentos com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano.

Tabela 1B. Valores individuais das latências observadas antes do início da infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	Animais	LATÊNCIAS (min)	
		1,3 V% ISO	IC
GIR	1	17	31
	2	8	32
	3	10	15
	4	7	15
	5	5	20
	6	13	16
	7	11	16
GIA	1	10	15
	2	15	20
	3	10	20
	4	10	15
	5	12	15
	6	12	20
	7	12	15
GID	1	7	17
	2	6	16
	3	10	16
	4	10	32
	5	10	20
	6	10	13
	7	18	20

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. 1,3 V% ISO: tempo (min) decorrido entre o início da administração de isoflurano e sua estabilização em 1,3 V% (1 CAM). IC: tempo (min) decorrido entre o início da administração de isoflurano e o início da infusão contínua.

Tabela 2B. Valores individuais do percentual de gases (isoflurano e metano) ao final da expiração, aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

ISOFLUORANO E METANO AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (V%)								
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	1,3	1,3	1,2	1,4	1,3	1	1,3
	2	1,3	1,4	1,3	1,3	1,3	1,4	1,6
	3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
	4	1,3	1,3	1,3	1,6	1,5	1,4	1,3
	5	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4
	6	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	1,3
	7	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
GIA	1	1,3	1,3	1,3	1,4	1,3	1,4	1,4
	2	1,4	1,6	1,6	1,5	1,6	1,6	1,7
	3	1,3	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	4	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,9	1,6	1,6
	6	1,3	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4
	7	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5
GID	1	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	2	1,3	1,3	1,3	1,7	1,3	1,7	1,6
	3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,6	1,6
	4	1,3	1,3	1,6	1,6	1,8	2,1	1,8
	5	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	6	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	7	1,4	1,4	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4

Tabela 3B. Valores individuais do percentual de metano ao final da expiração, aferidos antes (T0 e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

METANO AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (V%)								
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	4	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0,1
	6	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0
GIA	1	0	0	0	0	0	0,1	0,1
	2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
	5	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	6	0	0	0	0	0	0	0,1
	7	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
GID	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	4	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0,1	0,1	0,1	0,1

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente.

Tabela 4B. Valores individuais do percentual de isoflurano ao final da expiração, aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

ISOFLUORANO AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (V%)								
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	1,3	1,3	1,2	1,4	1,3	1,3	1,3
	2	1,3	1,4	1,3	1,3	1,3	1,4	1,6
	3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	4	1,3	1,3	1,3	1,6	1,5	1,4	1,3
	5	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	6	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	1,3
	7	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
GIA	1	1,3	1,3	1,3	1,4	1,3	1,3	1,3
	2	1,3	1,5	1,5	1,4	1,5	1,5	1,6
	3	1,3	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	4	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	5	1,3	1,3	1,3	1,3	1,8	1,5	1,5
	6	1,3	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	7	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4
GID	1	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	2	1,3	1,3	1,3	1,7	1,3	1,7	1,6
	3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,5	1,5
	4	1,3	1,3	1,6	1,6	1,8	2,1	1,8
	5	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	6	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	7	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3

Tabela 5B. Valores individuais de frequência cardíaca (FC; batimentos por minuto), aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

FC (bpm)								
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	53	46	38	39	39	36	40
	2	56	43	48	40	36	37	40
	3	38	38	35	37	35	36	37
	4	44	34	36	37	34	35	35
	5	50	50	48	49	48	47	47
	6	51	48	46	45	44	42	38
	7	40	40	38	38	37	36	36
GIA	1	58	55	52	48	49	50	-
	2	61	55	53	50	48	45	-
	3	55	54	53	52	47	43	41
	4	44	42	43	43	42	37	37
	5	-	56	60	55	52	49	48
	6	51	51	51	50	-	-	-
	7	49	51	47	49	50	43	39
GID	1	52	52	48	46	43	43	41
	2	62	64	66	57	48	51	51
	3	43	44	46	44	37	36	36
	4	42	44	46	46	44	41	42
	5	62	62	62	63	58	55	51
	6	39	45	47	48	47	44	40
	7	47	48	49	48	40	35	35

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente.

Tabela 6B. Valores individuais de pressão arterial sistólica (PAS; mm Hg), aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

		PAS (mm Hg)						
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	67	90	106	95	92	96	86
	2	82	106	105	119	128	142	125
	3	80	158	69	91	100	97	99
	4	108	102	101	81	-	106	104
	5	54	57	63	70	74	88	82
	6	54	52	54	56	54	62	70
	7	92	88	94	92	104	109	108
GIA	1	42	52	72	68	79	67	81
	2	59	58	52	59	68	77	77
	3	71	70	69	71	83	87	91
	4	71	74	78	80	82	95	87
	5	53	65	64	73	84	100	107
	6	43	55	57	62	69	73	77
	7	-	80	-	-	-	-	-
GID	1	58	57	77	79	98	98	114
	2	86	72	80	121	138	125	133
	3	68	69	71	87	107	106	116
	4	76	71	67	88	71	-	-
	5	73	72	-	93	98	95	104
	6	87	70	67	62	73	88	100
	7	61	60	57	74	88	107	106

Tabela 7B. Valores individuais de pressão arterial diastólica (PAD; mm Hg), aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

		PAD (mm Hg)						
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	36	54	62	53	50	56	43
	2	44	64	68	79	90	88	88
	3	29	61	64	51	54	55	56
	4	55	48	47	54	-	53	55
	5	25	28	42	55	56	72	75
	6	22	24	25	25	24	28	33
	7	55	47	52	53	55	59	56
GIA	1	18	25	43	39	47	37	44
	2	23	26	19	29	36	45	48
	3	34	36	31	32	40	47	48
	4	32	32	33	34	36	50	46
	5	18	26	26	34	44	53	59
	6	19	26	28	37	38	43	44
	7	-	34	-	-	-	-	-
GID	1	31	30	46	46	57	59	68
	2	54	34	44	76	92	87	92
	3	47	28	32	47	56	59	65
	4	35	32	35	73	60	-	-
	5	37	32	-	38	59	62	70
	6	47	35	30	28	38	53	60
	7	30	30	27	41	54	68	70

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente.

Tabela 8B. Valores individuais de pressão arterial diastólica (PAD; mm Hg), aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

PAM (mm Hg)								
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	45	65	76	67	64	69	57
	2	61	81	85	98	107	110	102
	3	52	68	68	68	73	75	75
	4	75	70	71	70	-	77	78
	5	33	40	54	63	69	82	80
	6	35	35	37	39	36	42	47
	7	71	65	70	72	74	81	80
GIA	1	26	36	52	49	59	49	59
	2	36	37	35	41	48	58	61
	3	49	43	48	50	59	65	66
	4	45	48	49	52	55	70	63
	5	36	42	41	48	61	74	78
	6	30	37	39	46	51	55	59
	7	-	50	-	-	-	-	-
GID	1	40	39	57	58	73	75	85
	2	62	49	59	85	110	99	107
	3	34	46	49	66	76	77	88
	4	52	47	50	80	51	-	-
	5	52	48	-	47	74	77	86
	6	64	54	46	40	55	67	77
	7	43	40	37	56	69	83	85

Tabela 9B. Valores individuais de frequência respiratória (*f*; movimentos por minuto), aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

<i>f</i> (mpm)								
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	4	5	6	5	6	6	5
	2	6	8	8	9	9	10	9
	3	5	6	6	6	6	6	7
	4	5	6	6	7	7	7	8
	5	6	7	7	8	8	8	8
	6	10	8	11	11	11	7	7
	7	4	5	6	6	7	8	7
GIA	1	4	5	6	6	6	6	6
	2	5	6	6	7	6	8	7
	3	6	8	8	9	9	9	9
	4	5	6	5	7	7	8	7
	5	6	8	9	9	7	9	9
	6	9	8	9	12	12	12	8
	7	1	3	5	5	5	5	5
GID	1	4	5	5	4	5	5	5
	2	5	5	5	6	6	5	5
	3	6	6	6	6	6	6	4
	4	6	6	7	7	6	7	6
	5	6	7	7	6	8	8	7
	6	12	8	8	9	8	6	7
	7	3	4	5	5	4	5	4

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente.

Tabela 10B. Valores individuais de escores de padrão respiratório, avaliado antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Padrão respiratório: 1) apneia; 2) amplitude respiratória reduzida; 3) amplitude respiratória aumentada; 4) amplitude respiratória normal. UNESP Jaboticabal, 2008.

PADRÃO RESPIRATÓRIO								
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	2	2	2	2	2	2	2
	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	4	4	4	4	4	4	4
	4	4	4	4	4	4	2	4
	5	2	2	2	2	2	2	2
	6	2	2	2	2	2	4	4
	7	4	4	4	4	4	4	4
GIA	1	4	4	4	4	4	4	4
	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	2	2	2	2	4	4	4
	4	2	2	2	2	2	2	2
	5	4	4	2	4	4	2	2
	6	2	2	2	2	2	2	2
	7	4	4	4	4	4	4	4
GID	1	4	4	4	4	4	4	4
	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	2	2	2	2	2	2	2
	4	2	2	2	2	2	2	2
	5	4	4	4	4	4	4	4
	6	2	2	2	2	2	2	2
	7	4	4	2	4	4	2	4

Tabela 11B. Valores individuais de escores de tono muscular, avaliado antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Escores de 1 a 4, diretamente proporcional à intensidade do relaxamento muscular. UNESP Jaboticabal, 2008.

TONO MUSCULAR								
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	4	4	4	4	4	4	4
	2	3	3	3	3	3	3	3
	3	3	3	3	3	3	3	3
	4	2	2	3	3	3	3	3
	5	3	3	4	4	3	4	4
	6	3	3	3	3	3	3	3
	7	4	4	4	4	3	4	4
GIA	1	4	4	4	4	4	4	4
	2	4	4	4	4	4	4	4
	3	4	4	4	4	4	4	4
	4	4	4	4	4	4	4	4
	5	3	3	3	3	3	3	3
	6	4	4	3	3	3	3	3
	7	4	4	4	4	4	4	4
GID	1	4	4	4	4	4	4	4
	2	4	4	4	4	4	4	4
	3	4	4	4	4	4	4	4
	4	2	2	3	2	2	3	4
	5	3	3	2	2	2	2	2
	6	4	4	4	4	4	4	4
	7	4	3	3	3	3	3	4

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente.

Tabela 12B. Valores individuais de temperatura retal (TR; °C), aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

		TR (°C)						
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	38,2	38,1	38,0	38,2	37,9	37,9	38,0
	2	38,4	38,3	38,1	38,2	38,0	38,1	37,9
	3	37,7	37,6	37,6	37,5	37,4	37,3	37,4
	4	37,9	37,9	37,8	37,7	37,4	37,2	37,1
	5	38,3	38,3	38,4	38,4	38,4	38,3	38,3
	6	37,4	37,4	37,2	37,1	37,0	37,0	36,9
	7	37,4	37,2	36,8	37,0	37,0	37,0	37,0
GIA	1	38,2	38,2	38,2	38,1	38,0	38,0	37,9
	2	38,2	38,1	38,0	38,1	37,9	38,1	38,1
	3	38	37,9	38	37,9	37,9	37,9	37,8
	4	38,0	37,9	37,5	37,4	37,3	37,1	37,1
	5	38,2	38,4	38,4	38,3	38,2	38,1	38,0
	6	37,2	37,5	37,2	37,1	37,3	37,4	37,3
	7	37,4	37,4	37,0	37,1	37,0	36,5	36,7
GID	1	37,8	37,7	37,6	37,8	37,6	37,3	37,5
	2	38,6	38,4	38,4	38,3	38,2	38,1	38,1
	3	37,9	37,7	37,7	36,0	37,5	37,2	37,2
	4	37,9	37,4	37,0	37,0	37,0	36,8	36,8
	5	38,0	37,9	37,8	37,8	37,7	37,7	37,6
	6	37,5	37,3	37,2	37,3	37,0	37,0	36,9
	7	37,4	37,3	37,2	37,3	37,5	37,0	37,0

Tabela 13B. Valores individuais de pH arterial, aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

		pH						
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	7,334	7,357	7,368	7,333	7,330	7,328	7,314
	2	7,375	7,402	7,418	7,399	7,406	7,411	7,402
	3	7,341	7,340	7,341	7,343	7,342	7,354	7,361
	4	7,322	7,327	7,322	7,307	7,336	7,340	7,339
	5	-	-	-	-	-	-	-
	6	7,334	7,337	7,343	7,343	7,340	7,316	7,323
	7	7,343	7,343	7,358	7,366	7,382	7,389	7,385
GIA	1	7,370	7,369	7,350	7,351	7,352	7,335	7,359
	2	7,356	7,339	7,340	7,323	7,335	7,321	7,304
	3	7,371	7,357	7,364	7,352	7,349	7,344	7,341
	4	7,306	7,317	7,317	7,350	7,342	7,361	7,349
	5	7,325	7,342	7,328	7,352	7,350	7,347	7,333
	6	7,370	7,345	7,361	-	7,343	7,345	7,334
	7	7,208	7,203	7,245	7,272	7,273	7,260	7,279
GID	1	7,336	7,356	7,353	7,336	7,363	7,358	7,349
	2	7,307	7,324	7,330	7,333	7,335	7,317	7,284
	3	7,333	7,376	7,366	7,361	7,380	7,371	7,366
	4	7,337	7,358	7,349	7,344	7,367	-	-
	5	7,328	7,363	7,368	7,358	7,371	7,362	7,371
	6	7,309	7,332	7,342	7,357	7,325	7,341	7,332
	7	7,311	7,327	7,339	7,344	7,314	7,340	7,333

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente.

Tabela 14B. Valores individuais de pressão parcial de oxigênio arterial (P_{aO_2} ; mm Hg), aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 μ g/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

		P_{aO_2} (mm Hg)						
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	284,3	272,7	270,2	276,5	290,5	319,0	307,0
	2	313,1	290,0	289,7	298,5	314,0	325,8	315,4
	3	364,0	339,0	352,7	358,8	362,5	346,8	341,9
	4	209,3	236,9	241,6	258,3	244,4	219,0	227,1
	5	-	-	-	-	-	-	-
	6	376,1	360,5	307,1	319,9	293,7	318,5	297,0
	7	267,3	314,5	340,6	337,6	366,6	374,7	416,2
GIA	1	204,8	235,4	242,9	213,0	241,7	222,8	268,4
	2	278,1	261,3	274,6	274,6	255,3	248,4	236,5
	3	194,5	183,2	148,2	124,4	116,8	114,8	117,8
	4	293,6	319,0	332,4	318,3	351,5	371,0	335,6
	5	313,1	331,8	349,4	349,3	360,5	373,1	378,5
	6	239,4	258,6	257,8	-	255,5	259,6	241,7
	7	240,7	276,7	281,7	288,0	282,5	303,5	316,3
GID	1	286,7	267,5	268,0	273,3	287,7	287,3	310,5
	2	302,8	317,9	351,2	327,7	329,3	320,1	286,8
	3	316,8	322,3	313,4	328,3	328,7	323,5	341,7
	4	200,8	113,6	249,0	267,8	232,0	-	-
	5	276,6	287,9	301,3	307,2	315,2	312,3	304,8
	6	174,6	140,3	132,7	131,3	137,9	119,3	137,3
	7	284,5	337,8	360,3	333,6	334,1	365,5	361,2

Tabela 15B. Valores individuais de pressão parcial de dióxido de carbono arterial (P_{aCO_2} ; mm Hg), aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 μ g/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

		P_{aCO_2} (mm Hg)						
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	55,9	53,1	53,4	58,3	61,5	61,3	64,9
	2	50,1	45,8	44,6	51,0	47,7	51,3	52,6
	3	50,8	42,9	47,8	51,2	53,7	52,3	50,7
	4	60,2	57,7	61,6	66,2	62,8	63,9	61,2
	5	-	-	-	-	-	-	-
	6	57,3	60,6	59,0	59,2	63,6	66,9	66,6
	7	48,8	56,2	55,6	55,9	55,8	56,3	58,5
GIA	1	50,6	55,9	62,1	63,5	63,4	68,7	64,8
	2	46,0	50,3	53,1	57,6	50,3	64,6	66,7
	3	49,7	53,4	49,5	54,5	53,6	55,8	54,9
	4	53,3	46,8	50,0	43,1	52,0	54,1	49,5
	5	50,7	52,1	55,3	50,1	53,6	53,2	57,4
	6	45,4	37,6	33,9	-	33,2	51,7	41,1
	7	58,6	51,6	51,2	42,8	47,9	45,6	48,9
GID	1	50,9	46,5	46,9	55,0	57,6	50,9	55,5
	2	54,0	52,1	51,6	49,5	52,8	58,7	57,5
	3	51,4	37,8	39,6	40,8	36,4	39,3	40,8
	4	55,0	54,9	55,5	58,9	57,5	-	-
	5	46,2	43,4	48,8	53,7	50,0	47,0	53,7
	6	45,4	50,1	49,8	48,2	47,4	49,7	56,0
	7	41,3	56,0	55,5	54,6	54,4	54,9	59,7

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente.

Tabela 16B. Valores individuais de concentração de bicarbonato arterial (HCO_3^- ; mmol/L), aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 $\mu\text{g/kg.h}$), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

		HCO_3^- (mmol/L)						
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	28,7	28,8	29,7	29,9	31,4	31,1	31,9
	2	28,2	27,5	27,9	30,5	29,0	31,6	31,7
	3	26,6	22,5	25,1	27,0	28,4	28,4	27,9
	4	30,2	29,2	30,9	32,1	32,7	33,7	32,1
	5	-	-	-	-	-	-	-
	6	29,7	31,6	31,3	31,4	33,5	33,4	33,8
	7	25,8	29,7	30,7	31,4	32,4	33,2	34,2
GIA	1	28,2	31,1	33,1	33,9	34,0	35,5	35,3
	2	24,9	26,1	27,8	28,9	26,0	32,3	32,0
	3	27,3	29,0	27,3	29,3	28,6	29,4	28,8
	4	25,7	23,2	24,9	23,2	27,5	29,9	26,7
	5	25,5	27,2	28,0	26,8	28,6	28,2	29,5
	6	25,6	19,9	18,7	-	17,6	27,5	21,3
	7	22,7	19,7	21,7	19,3	21,7	20,1	22,5
GID	1	26,4	25,2	25,3	28,5	31,9	27,9	29,7
	2	25,9	26,1	26,2	25,3	27,2	29,0	26,3
	3	26,4	21,5	22,0	22,4	21,0	22,2	22,8
	4	28,5	30,0	29,9	31,3	32,3	-	-
	5	23,5	23,9	27,2	29,3	28,1	25,9	30,3
	6	22,1	25,8	26,4	26,3	24,1	26,3	29,0
	7	20,3	28,6	29,2	29,0	26,9	28,9	31,0

Tabela 17B. Valores individuais de percentual de saturação de oxi-hemoglobina arterial (SatO_2), aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 $\mu\text{g/kg.h}$), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

		SatO_2 (%)						
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9
	2	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9
	3	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9
	4	99,6	99,8	99,8	99,8	99,8	99,7	99,7
	5	-	-	-	-	-	-	-
	6	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9
	7	99,8	99,9	99,9	99,9	99,9	100,0	100,0
GIA	1	99,7	99,8	99,8	99,7	99,8	99,7	99,9
	2	99,9	99,8	99,8	99,8	99,8	99,8	99,7
	3	99,6	99,5	99,1	98,5	98,1	98,0	98,1
	4	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9
	5	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9
	6	99,8	99,8	99,8	-	99,8	99,8	99,8
	7	99,6	99,8	99,8	99,8	99,8	99,8	99,9
GID	1	99,9	99,8	99,8	99,8	99,9	99,9	99,9
	2	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,8
	3	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9
	4	99,6	98,1	99,8	99,9	99,8	-	-
	5	99,8	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9
	6	99,3	98,9	98,7	98,8	98,8	98,3	98,9
	7	99,8	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente.

Tabela 18B. Valores individuais de excesso/déficit de bases arterial (EB; mmol/L), aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

		EB (mmol/L)						
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	2,6	2,5	3,5	3,7	4,8	3,6	4,6
	2	2,9	2,8	3,4	5,3	4,1	6,5	6,3
	3	0,7	-2,9	-0,7	1,1	2,1	2,5	2,3
	4	3,4	2,8	3,3	4,5	5,9	5,7	5,4
	5	-	-	-	-	-	-	-
	6	2,9	4,8	4,8	4,8	6,7	4,9	6,5
	7	0,0	3,5	4,4	5,1	6,4	7,2	8,0
GIA	1	2,8	4,7	5,8	6,4	7,4	8,4	9,1
	2	-0,4	0,5	1,9	2,4	0,2	5,7	5,2
	3	1,6	3,2	1,9	3,3	2,8	3,4	2,8
	4	-0,6	-2,7	-1,5	-2,2	1,5	3,9	0,9
	5	-0,4	1,5	1,3	0,9	3,0	2,4	3,5
	6	0,3	-5,2	-6,1	-	-7,3	1,7	-4,2
	7	-5,1	-7,9	-5,4	-7,0	-5,4	-6,5	-4,0
GID	1	0,0	-0,2	-0,3	2,0	4,9	1,9	3,1
	2	-0,3	0,2	0,3	-0,3	1,4	2,6	-0,6
	3	0,3	-3,2	-2,9	-2,6	-3,7	-2,8	-2,3
	4	1,8	3,3	2,9	4,7	6,1	-	-
	5	-2,2	-1,2	1,7	3,4	2,6	0,5	4,5
	6	-3,8	-0,2	0,3	0,8	-1,9	0,5	1,7
	7	-5,5	1,9	2,6	2,6	0,3	2,4	4,1

Tabela 19B. Valores individuais de dióxido de carbono total arterial (TCO₂; mmol/L), aferidos antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

		TCO ₂ (mmol/L)						
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	27,4	25,1	25,9	28,6	30,0	27,4	29,8
	2	26,7	26,1	27,1	28,7	27,5	29,8	30,0
	3	25,0	21,7	23,7	25,8	26,5	27,3	27,2
	4	28,3	27,9	27,2	29,9	31,2	29,6	30,7
	5	-	-	-	-	-	-	-
	6	27,6	29,7	30,0	29,9	32,2	29,5	32,3
	7	24,8	28,9	29,4	29,7	30,8	31,6	32,3
GIA	1	26,6	27,1	28,9	29,6	32,2	33,7	34,3
	2	24,1	25,3	26,9	27,4	25,1	31,5	31,2
	3	23,7	27,8	26,5	28,0	27,6	28,3	27,8
	4	24,6	21,7	23,0	22,3	26,7	28,6	25,8
	5	24,3	26,2	24,5	23,4	28,3	27,3	29,0
	6	24,8	19,4	18,3	-	17,1	27,0	18,7
	7	22,3	19,2	21,2	19,2	19,4	20,0	22,2
GID	1	23,0	23,9	23,7	26,1	27,8	26,2	26,7
	2	24,5	25,3	24,7	24,5	26,5	27,9	24,8
	3	24,4	20,9	21,1	19,9	20,6	21,2	22,1
	4	25,0	26,3	26,2	29,8	31,1	-	-
	5	22,4	23,0	25,7	28,0	26,9	25,1	28,9
	6	21,1	24,9	24,8	25,6	23,3	25,8	25,6
	7	19,1	26,7	27,1	27,0	25,4	27,0	29,2

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente.

Tabela 20B. Valores individuais dos parâmetros clínicos e comportamentais avaliados em escores nos tratamentos com infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Escore de sedação: de 1 a 5, diretamente proporcional à intensidade da sedação. Escore de indução: de 1 a 4, diretamente proporcional à qualidade da indução. Escore de intubação: de 1 a 3, diretamente proporcional à facilidade de intubação. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	Animais	ESCORES		
		Sedação	Indução	Intubação
GIR	1	5	4	3
	2	4	4	3
	3	5	4	3
	4	5	4	3
	5	4	4	3
	6	5	4	3
	7	5	4	3
GIA	1	3	4	2
	2	3	4	3
	3	4	4	3
	4	4	4	3
	5	3	4	3
	6	4	3	4
	7	3	3	3
GID	1	5	4	3
	2	4	4	3
	3	5	4	3
	4	5	4	3
	5	4	4	3
	6	5	4	3
	7	5	4	3

Tabela 21B. Valores individuais dos escores de profundidade da anestesia (plano anestésico), avaliada antes (T0) e em intervalos de dez minutos (T10 a T60) durante a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. Plano anestésico 1: Estágio II de Guedel - primeiro plano: anestesia superficial, com reflexo palpebral normal e globo ocular ligeiramente rotacionado. Plano anestésico 2: Estágio II de Guedel - segundo plano: anestesia mais profunda, com reflexo palpebral diminuído e globo ocular completamente rotacionado. UNESP Jaboticabal, 2008.

PLANO ANESTÉSICO								
Grupos	Animais	Tempos						
		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
GIR	1	1	1	2	2	2	1	2
	2	1	1	1	1	1	1	1
	3	2	2	2	2	2	2	2
	4	2	1	1	1	1	1	1
	5	2	2	1	1	1	1	1
	6	1	1	1	1	1	1	1
	7	1	1	1	1	1	1	1
GIA	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	1	1	1	1	1	1
	3	2	2	1	1	1	1	1
	4	1	1	1	1	1	1	1
	5	1	1	1	1	1	1	1
	6	1	1	1	1	1	1	1
	7	1	1	1	1	1	1	1
GID	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1
	3	1	1	1	1	1	1	2
	4	1	1	1	1	1	1	1
	5	2	2	2	2	2	2	2
	6	2	1	1	1	1	1	1
	7	1	1	1	1	1	1	1

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente.

Tabela 22B. Valores individuais das latências observadas durante a recuperação anestésica, após a infusão contínua intravenosa de romifidina (60 µg/kg.h), de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) em equinos anestesiados com isoflurano. UNESP Jaboticabal, 2008.

Grupos	Animais	LATÊNCIAS (min)				
		RD	DE	RE	TL	PQ
GIR	1	14	25	7	32	32
	2	9	24	35	59	59
	3	7	12	24	36	36
	4	3	-	0	7	7
	5	3	-	0	14	14
	6	5	29	23	52	52
	7	3	13	18	31	31
GIA	1	9	*	*	*	*
	2	4	*	*	*	*
	3	6	50*	9*	59*	59*
	4	4	17	9	26	26
	5	5	32	7	39	39
	6	14	*	*	*	*
	7	5	35	*	*	*
GID	1	6	21	1	22	22
	2	2	14	47	61	61
	3	4	6	5	11	11
	4	2	2	1	3	4
	5	2	-	-	3	10
	6	2	15	1	16	16
	7	3	6	1	7	11

GIR: grupo tratado com infusão contínua de romifidina. GIA: grupo tratado com infusão contínua de amitraz. GID: grupo tratado com infusão contínua de diluente. RD: tempo (min) decorrido entre o fim da administração de isoflurano e o retorno do reflexo de deglutição. DE: tempo (min) decorrido entre o fim da administração de isoflurano e o posicionamento espontâneo do animal em decúbito esternal. RE: tempo de repouso em decúbito esternal. TL: tempo (min) decorrido entre o fim da administração de isoflurano e a primeira tentativa espontânea do animal para se levantar. PQ: tempo (min) decorrido entre o fim da administração de isoflurano e a estabilização do animal em posição quadrupedal. * : animais que receberam ioimbina intravenosa (1 mg/kg) durante a recuperação.

APÊNDICE C

As Figuras 1C a 7C contêm cromatogramas obtidos em análises de amostras de plasma de equinos tratados com infusão contínua intravenosa de amitraz (0,2 mg/kg.h) ou de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) durante anestesia com isoflurano, após indução intravenosa com cetamina S(+) (2 mg/kg) e midazolam (0,1 mg/kg). Utilizou-se cloridrato de lidocaína 2% para anestesia local previamente à implantação dos cateteres.

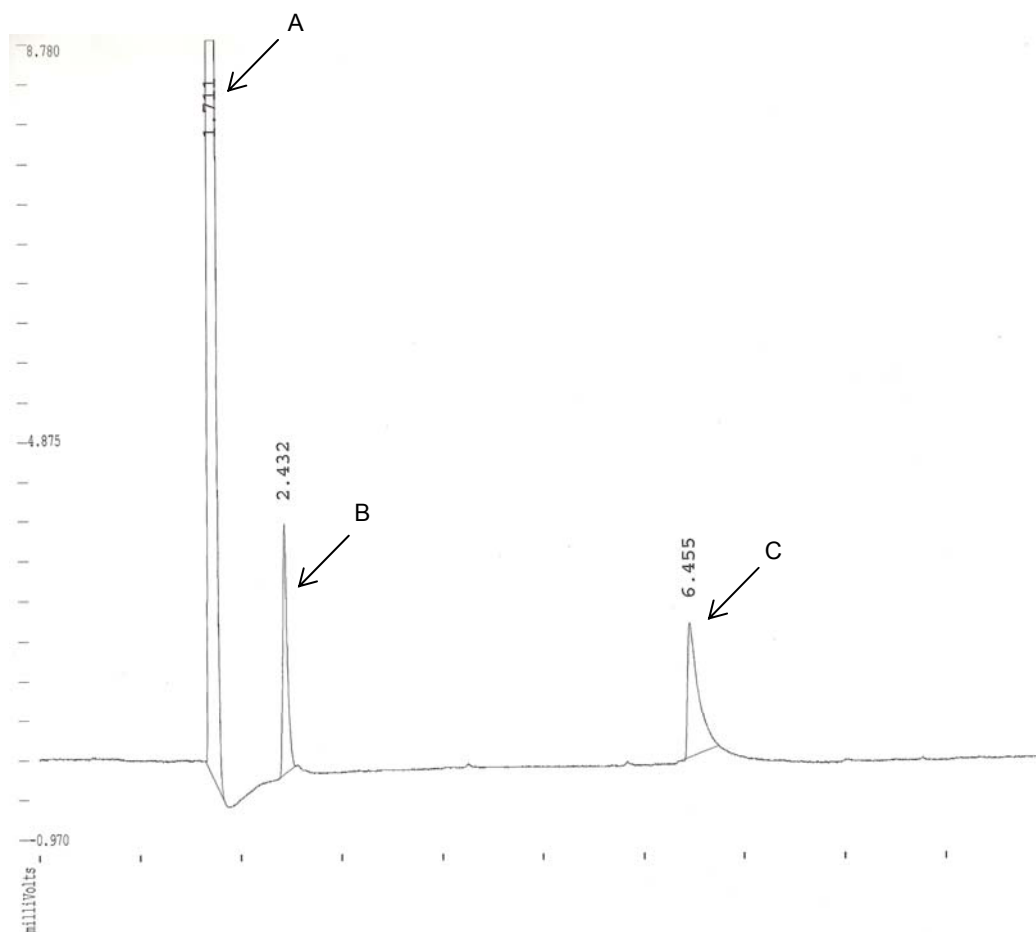


Figura 1C. Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino, colhida sem administração prévia de fármacos sedativos ou anestésicos (plasma branco). Análise realizada por cromatografia gasosa com detector termoiônico específico e extração em fase líquida. Seta A: pico relacionado às concentrações de acetona (utilizada para lavar a seringa injetora). Seta B: pico relacionado às concentrações de lidocaína (anestésico local administrado para a colocação do cateter intravenoso). Seta C: pico relacionado às concentrações do padrão interno (nitrazepam). UNESP Jaboticabal, 2008.

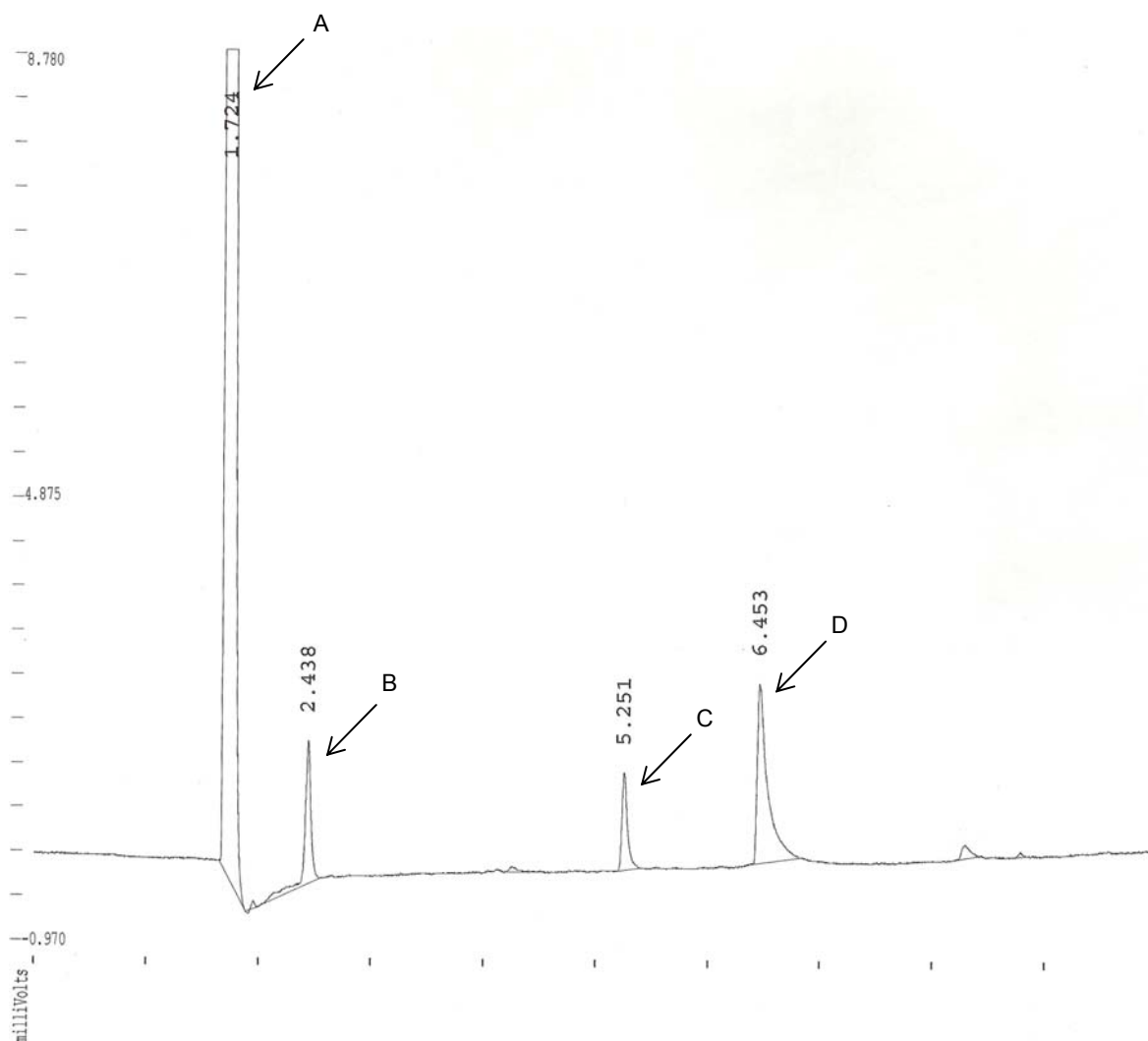


Figura 2C. Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino, colhida sem administração prévia de fármacos sedativos ou anestésicos (plasma branco), adicionada de 80 ng/mL de amitraz. Análise realizada por cromatografia gasosa com detector termoiônico específico e extração em fase líquida. Seta A: pico relacionado às concentrações de acetona (utilizada para lavar a seringa injetora). Seta B: pico relacionado às concentrações de lidocaína (anestésico local administrado para a colocação do cateter intravenoso). Seta C: pico relacionado às concentrações do padrão analítico (amitraz). Seta D: pico relacionado às concentrações do padrão interno (nitrazepam). UNESP Jaboticabal, 2008.

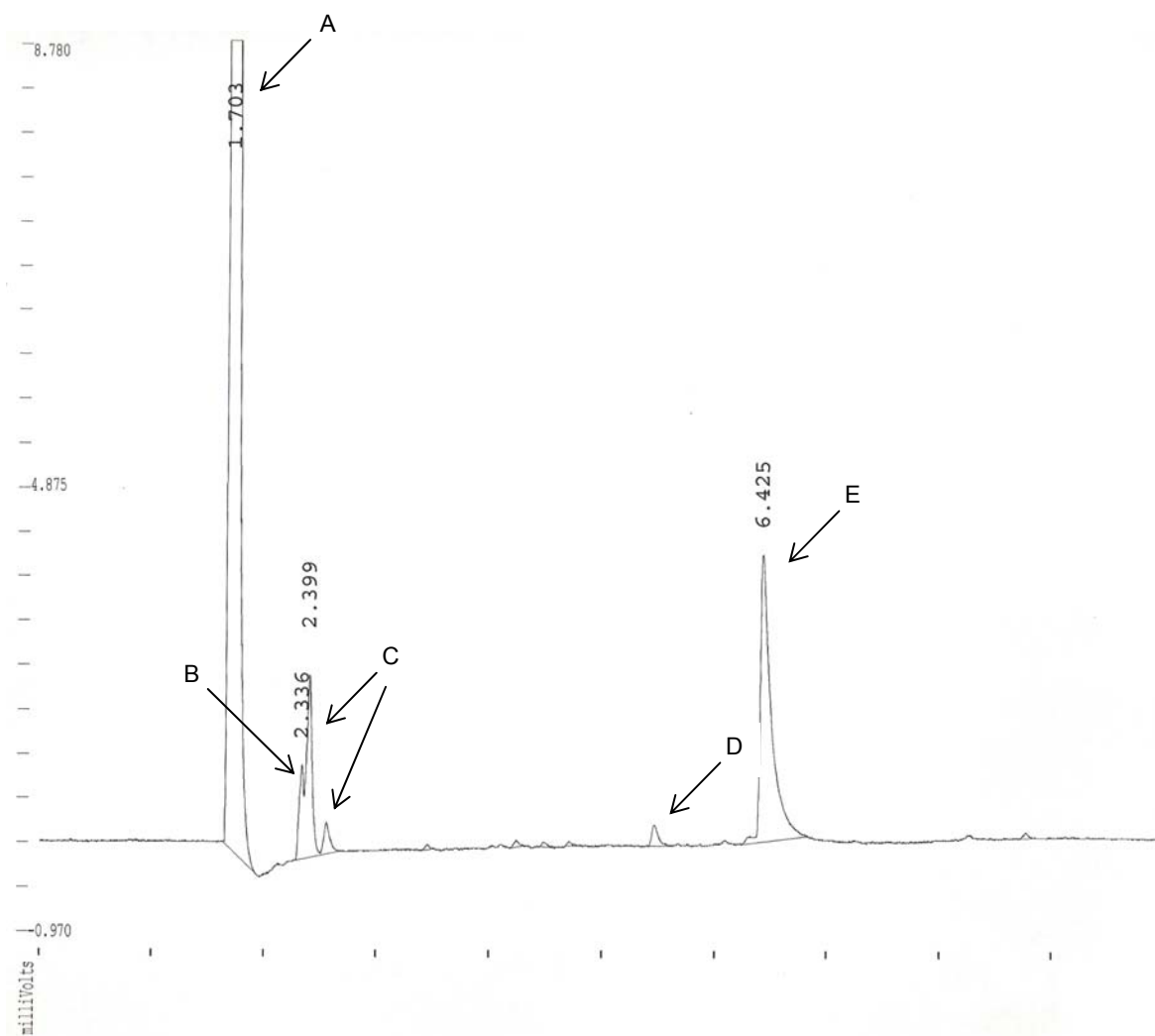


Figura 3C. Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino tratado com infusão contínua intravenosa de diluente lipídico (0,01 mL/kg.h) durante anestesia com isoflurano, após indução intravenosa com cetamina S(+) (2 mg/kg) e midazolam (0,1 mg/kg). Amostra colhida aos 60 minutos do início da infusão contínua. Análise realizada por cromatografia gasosa com detector termoiônico específico e extração em fase líquida. Seta A: pico relacionado às concentrações de acetona (utilizada para lavar a seringa injetora). Seta B: pico relacionado às concentrações de lidocaína (anestésico local administrado para a colocação do cateter intravenoso). Seta C: pico bifásico relacionado às concentrações de cetamina. Seta D: pico relacionado às concentrações de midazolam. Seta E: pico relacionado às concentrações do padrão interno (nitrazepam). UNESP Jaboticabal, 2008.

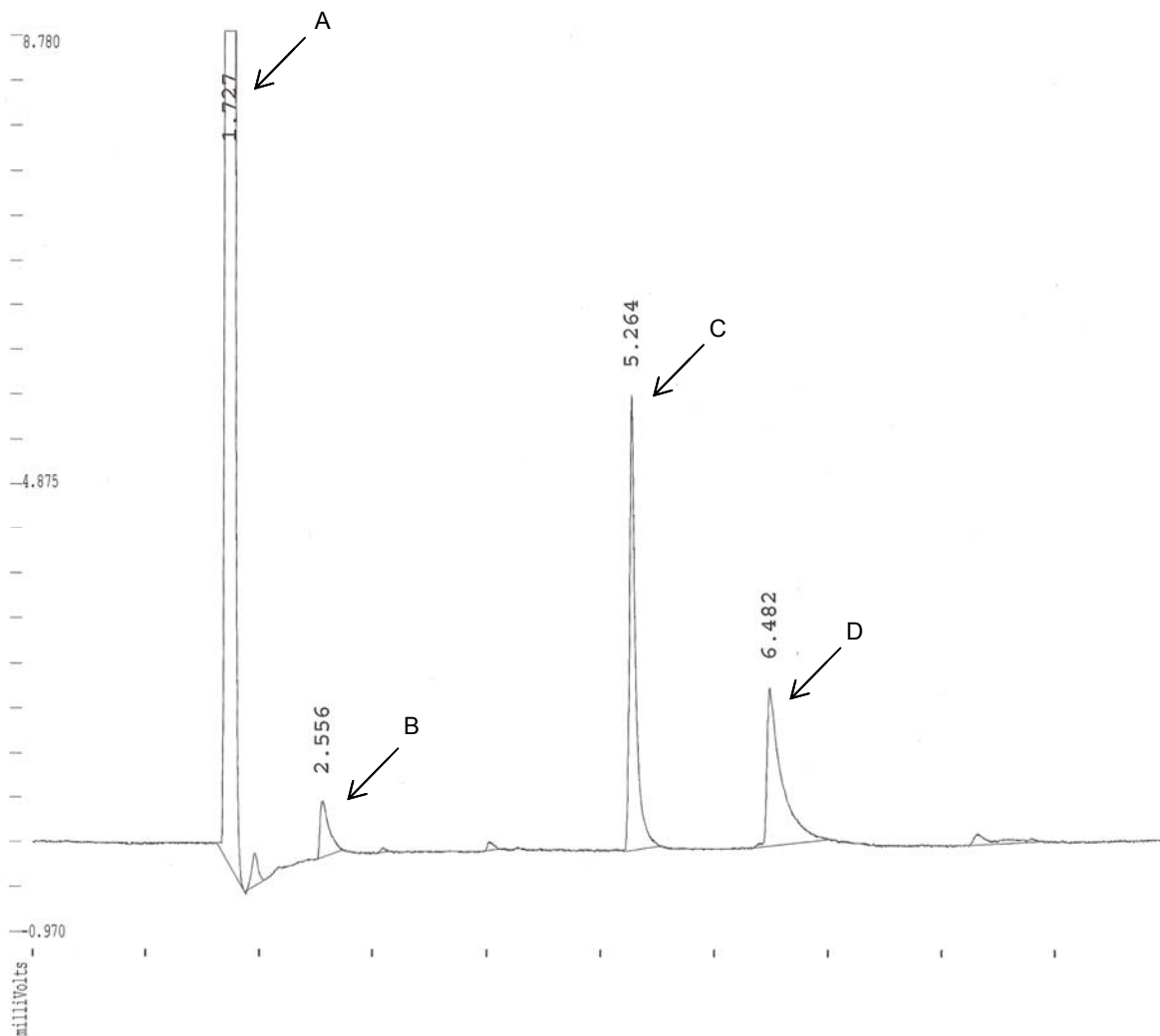


Figura 4C. Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino tratado com *bolus* intravenoso de amitraz (0,2 mg/kg). Amostra colhida um minuto após a administração do fármaco. Análise realizada por cromatografia gasosa com detector termoiônico específico e extração em fase líquida. Seta A: pico relacionado às concentrações de acetona (utilizada para lavar a seringa injetora). Seta B: pico relacionado às concentrações de lidocaína (anestésico local administrado para a colocação do cateter intravenoso). Seta C: pico relacionado às concentrações do padrão analítico (amitraz). Seta D: pico relacionado às concentrações do padrão interno (nitrazepam). UNESP Jaboticabal, 2008.

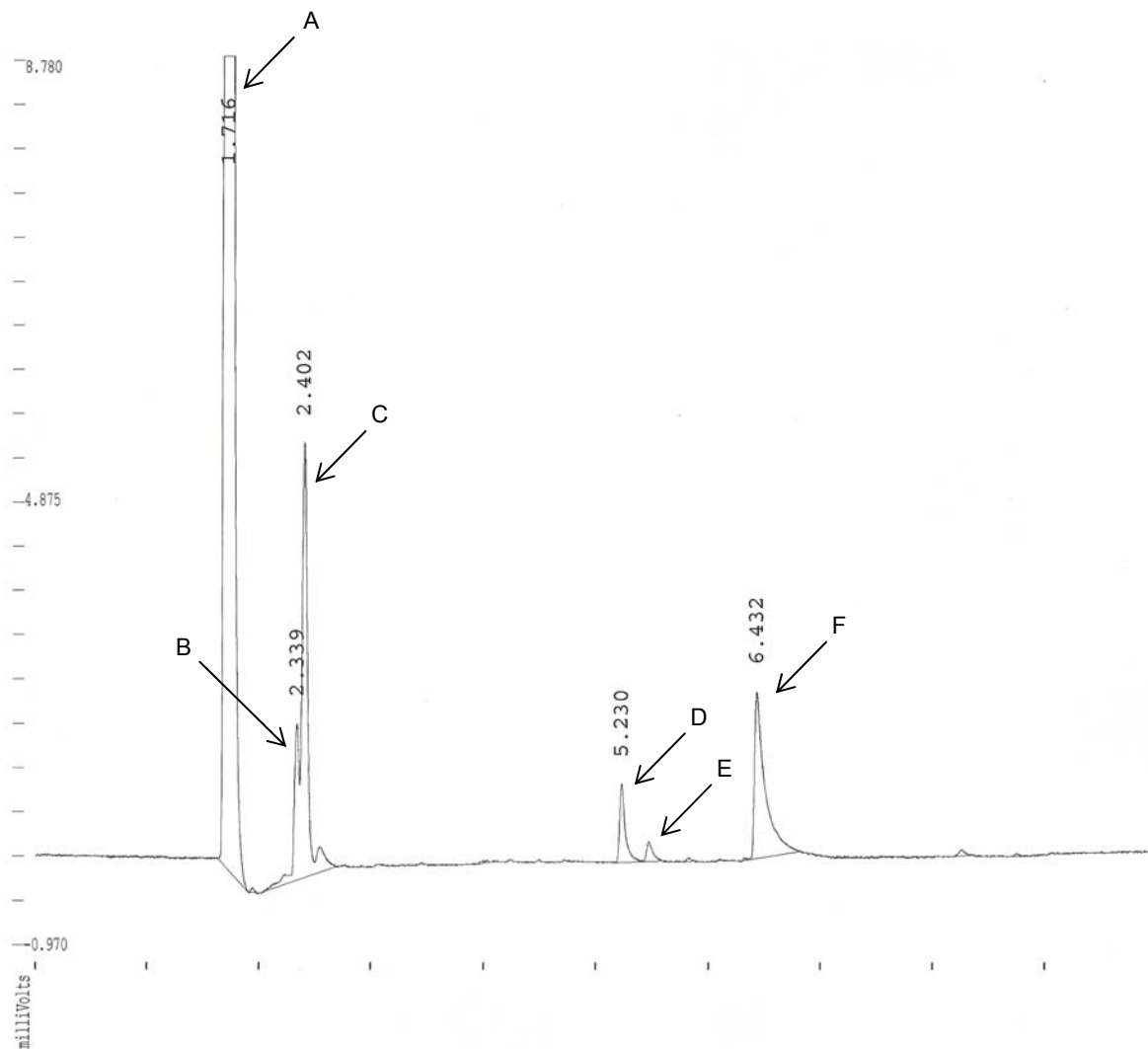


Figura 5C. Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino tratado com infusão contínua intravenosa de amitraz (0,2 mg/kg.h) durante anestesia com isoflurano, após indução intravenosa com cetamina S(+) (2 mg/kg) e midazolam (0,1 mg/kg). Amostra colhida aos 5 minutos do início da infusão contínua. Análise realizada por cromatografia gasosa com detector termoiônico específico e extração em fase líquida. Seta A: pico relacionado às concentrações de acetona (utilizada para lavar a seringa injetora). Seta B: pico relacionado às concentrações de lidocaína (anestésico local administrado para a colocação do cateter intravenoso). Seta C: pico bifásico relacionado às concentrações de cetamina. Seta D: pico relacionado às concentrações do padrão analítico (amitraz). Seta E: pico relacionado às concentrações de midazolam. Seta F: pico relacionado às concentrações do padrão interno (nitrazepam). UNESP Jaboticabal, 2008.

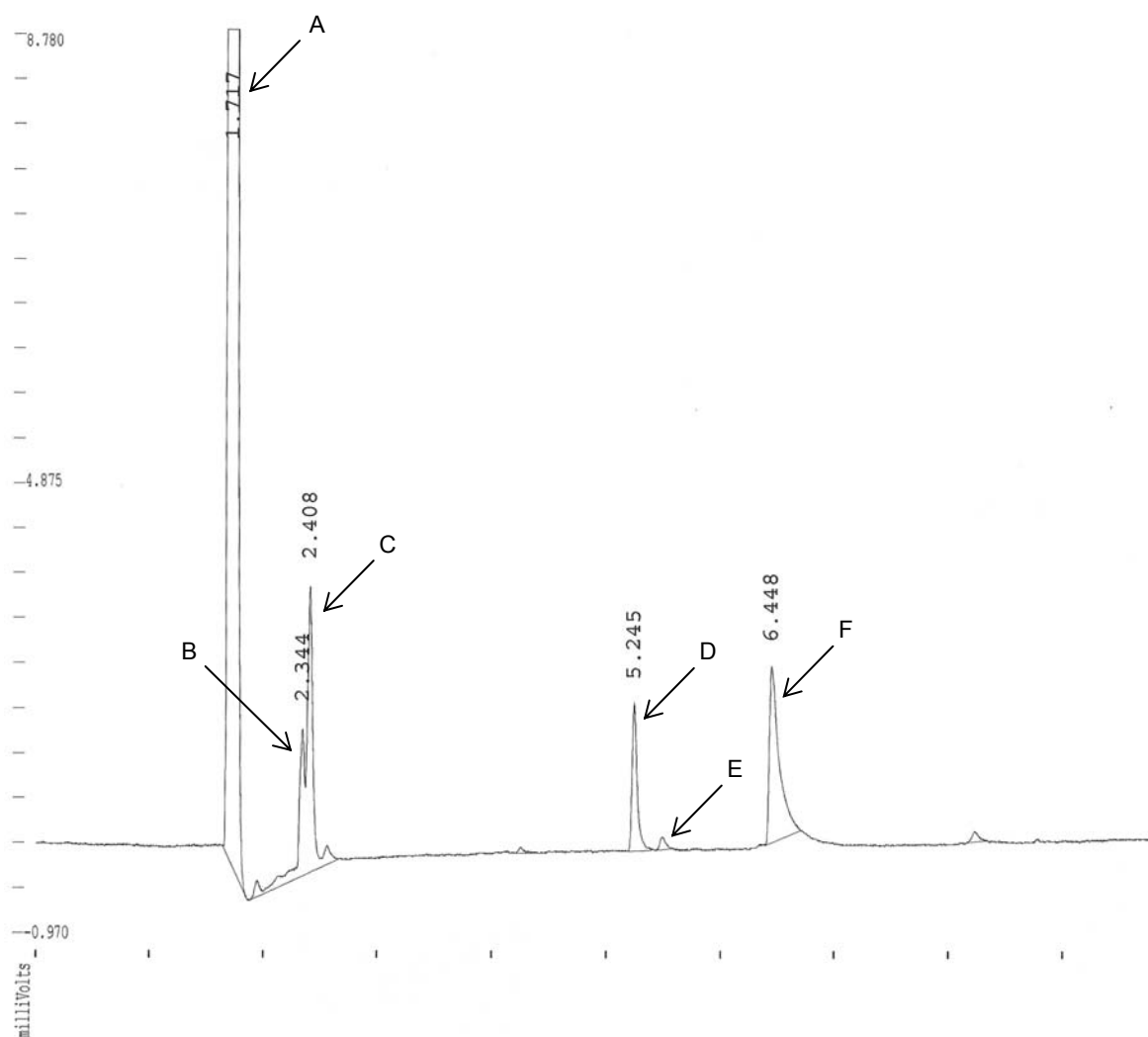


Figura 6C. Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino tratado com infusão contínua intravenosa de amitraz (0,2 mg/kg.h) durante anestesia com isoflurano, após indução intravenosa com cetamina S(+) (2 mg/kg) e midazolam (0,1 mg/kg). Amostra colhida um minuto após o término da infusão contínua. Análise realizada por cromatografia gasosa com detector termoiônico específico e extração em fase líquida. Seta A: pico relacionado às concentrações de acetona (utilizada para lavar a seringa injetora). Seta B: pico relacionado às concentrações de lidocaína (anestésico local administrado para a colocação do cateter intravenoso). Seta C: pico bifásico relacionado às concentrações de cetamina. Seta D: pico relacionado às concentrações do padrão analítico (amitraz). Seta E: pico relacionado às concentrações de midazolam. Seta F: pico relacionado às concentrações do padrão interno (nitrazepam). UNESP Jaboticabal, 2008.

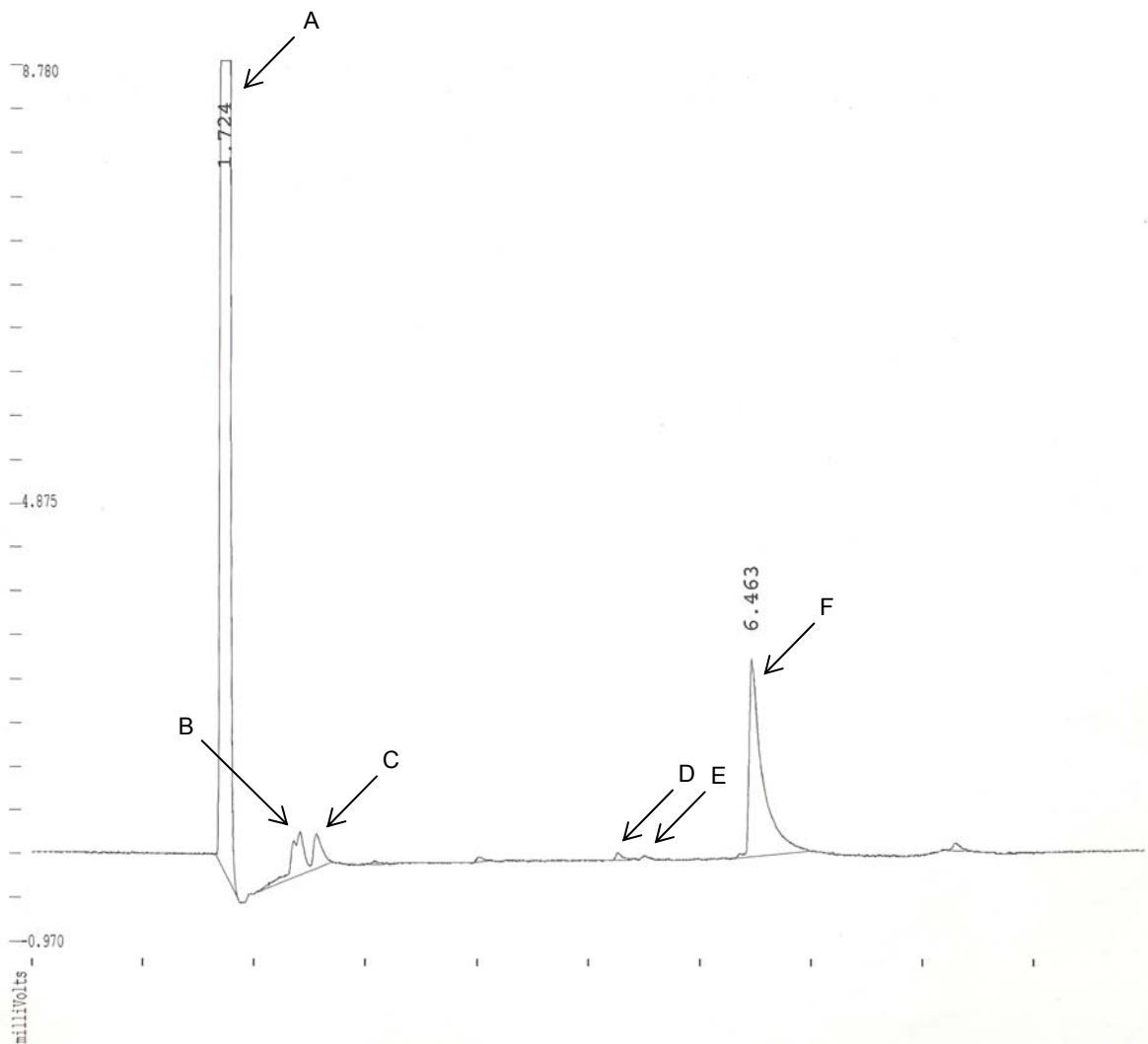


Figura 7C. Cromatograma obtido por análise de amostra de plasma de equino tratado com infusão contínua intravenosa de amitraz (0,2 mg/kg.h) durante anestesia com isofluorano, após indução intravenosa com cetamina S(+) (2 mg/kg) e midazolam (0,1 mg/kg). Amostra colhida 90 minutos após o término da infusão contínua. Análise realizada por cromatografia gasosa com detector termoiônico específico e extração em fase líquida. Seta A: pico relacionado às concentrações de acetona (utilizada para lavar a seringa injetora). Seta B: pico relacionado às concentrações de lidocaína (anestésico local administrado para a colocação do cateter intravenoso). Seta C: pico relacionado às concentrações de cetamina. Seta D: pico relacionado às concentrações do padrão analítico (amitraz; não quantificável). Seta E: pico relacionado às concentrações de midazolam. Seta F: pico relacionado às concentrações do padrão interno (nitrazepam). UNESP Jaboticabal, 2008.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)