



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CAMPINA GRANDE

CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos pela via espinhal em animais e avaliação da  
dexmedetomidina ou xilazina epidural em coelhos

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Veterinária do Centro de  
Saúde e Tecnologia Rural da  
Universidade Federal de Campina  
Grande, como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Mestre.

LEONARDO MOREIRA DE OLIVEIRA

Patos – PB  
2013



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CAMPINA GRANDE

Centro de Saúde e Tecnologia Rural  
Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária

Agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos pela via espinhal em animais e avaliação da  
dexmedetomidina ou xilazina epidural em coelhos

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Veterinária do Centro de  
Saúde e Tecnologia Rural da  
Universidade Federal de Campina  
Grande, como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Mestre.

LEONARDO MOREIRA DE OLIVEIRA  
MESTRANDO

PEDRO ISIDRO DA NÓBREGA NETO  
ORIENTADOR

Patos – PB  
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELBORADA PELA BIBLIOTECA DO CSTR DA UFCG

- O48a Oliveira, Leonardo Moreira de.  
Agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos pela via epidural em animais e avaliação da dexmedetomidina ou xilazina epidural em coelhos / Leonardo Moreira de Oliveira. – Patos, 2013.  
65p. : color.
- Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2013.
- “Orientação: Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto”  
Referências.
1. Agonistas  $\alpha_2$ . 2. Neurotoxicidade. 3. Desmielinização.  
I. Título.

CDU 616-089.5

LEONARDO MOREIRA DE OLIVEIRA

Agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos pela via espinhal em animais e avaliação da  
dexmedetomidina ou xilazina epidural em coelhos

Dissertação aprovada pela Comissão Examinadora em: \_\_\_/\_\_\_/2013.

Comissão Examinadora:

---

Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto  
Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária CSTR/UFCG

---

Profª Drª Simone Bopp  
Departamento de Ciências Veterinárias CCA/UFPB

---

Prof Dr Antônio Flavio Medeiros Dantas  
Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária CSTR/UFCG

Agradeço . . .

À minha família, dos primos aos avós, por todo o apoio, principalmente a meu Pai. Sei que muitos queriam ter um pai como você. *“Tô voltando”*.

À Jordânia, minha galega, por ter me acompanhado bem de perto durante toda essa fase. Te amo.

A todos os professores que trabalham no hospital veterinário de Patos por terem contribuído imensamente para que eu me tornasse um médico veterinário melhor.

Aos meus professores da Universidade Estadual do Maranhão em especial aos professores Luiz Carlos Rêgo de Oliveira e José Ribamar da Silva Júnior, onde me graduei, sem eles não chegaria aqui.

Ao meu orientador o professor Pedro Isidro, o professor mais admirado por seus alunos que já conheci. Com ele aprendi bem mais do que fazer pesquisa e escrever artigos científicos, aprendi a ser anestesista.

Aos colegas que ajudaram para que esse trabalho se tornasse realidade, Rodrigo Mendes, Yana, Ana Lucélia e Fernanda. Principalmente a Fabrícia por ter tido a coragem de ceder os animais do seu experimento. Valeu Fabrícia.

Ao professor Almir pelas valiosas contribuições.

Ao pessoal do setor de patologia do HV/UFCG pelo auxílio com as necropsias, muitas vezes fora de hora. Dentre eles o professor Flávio, pela paciência e dedicação na leitura das lâminas de microscopia. E à Nevinha por ter confeccionado pacientemente as **150** lâminas.



*“Dedico esse trabalho a minha família, em especial ao meu avô, o Cronvã (In memoriam). Com quem aprendi a gostar de cuidar de animais.”*

## RESUMO

Os agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos são fármacos muito utilizados na sedação de animais, porém a busca contínua por alternativas no tratamento e prevenção da dor tem tornado seu uso pela via espinhal uma escolha atraente. Há cerca de 30 anos diversos estudos tem demonstrado as vantagens desta prática, entretanto há controvérsia acerca da determinação de doses analgésicas que promovam mínimos efeitos sistêmicos, bem como em relação à ocorrência de neurotoxicidade. Neste sentido objetivou-se com este trabalho compilar dados sobre a utilização desses fármacos pelas vias epidural e subaracnóide em animais, em uma revisão de literatura, e avaliar os aspectos anestesiológicos e histopatológicos da utilização de dexmedetomidina ou xilazina associadas à lidocaína, em coelhos, pela via epidural. Há uma linha tênue entre a obtenção da analgesia segmentar, principal objetivo da utilização espinhal dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, e a promoção de sedação e demais efeitos sistêmicos, o que exige cautela do anestesista no emprego da técnica quando a sedação e o decúbito são indesejáveis. Em contrapartida, como na administração espinhal as doses empregadas são inferiores às utilizadas pelas vias sistêmicas, esta técnica pode ser considerada em pacientes onde o uso sistêmico destes fármacos seria contraindicado. A administração de xilazina (3mg/kg) e de dexmedetomidina (10 $\mu$ g/kg), pela via epidural, associadas à lidocaína, causou bradipnéia em todos os coelhos mas a SpO<sub>2</sub> manteve-se dentro da normalidade nos que receberam xilazina. Os fármacos triplicaram o período anestésico e aumentaram em 63% o período de retorno à deambulação promovido pela lidocaína. A analgesia segmentar promovida pelos agonistas  $\alpha_2$  avaliados foi equipotente, porém a xilazina, apesar da contenção farmacológica satisfatória, promoveu alterações cardiovasculares que limitam o seu uso na dose avaliada. Histologicamente observou-se edema axonal e degeneração walleriana em todos os grupos, porém não foi possível estabelecer correlação com os fármacos estudados.

Palavras chave: agonistas  $\alpha_2$ ; neurotoxicidade; espinhal; desmielinização

## ABSTRACT

The  $\alpha_2$  adrenergic agonists are drugs very used for animal sedation, however the continuous looking for alternatives in the pains treatment and prevention has made your use by spinal route a good choice. Since the 1980 decade very papers has demonstrated the advantages of the practice, but there is many controversy around the analgesic doses that promote little systemic effects as well as about the neurotoxicity. The aim of this dissertation was congregated data about the epidural and intrathecal use of  $\alpha_2$  adrenergic agonists drugs in animals in a review paper and to assess the epidural use of dexmedetomidine or xylazine, associated to lidocaine, in rabbits, in the anesthesiologic and histopathological aspects. There a tenuous line between the obtention of segmentary analgesia and sedation and other systemic effects, what require caution of the anesthetist while to choice the technique in cases that sedation and decubitus are undesired. However, how in the spinal route the doses are smallest than the systemic routes this technique can to be considered in patient with the systemic use this drug will be contraindicated. The epidural administration of xylazine (3mg/kg) and dexmedetomidine (10 $\mu$ g/kg) associated with lidocaine induced bradypnea in all rabbits, but the SpO<sub>2</sub> was in the limits in ones with received xylazine. The drugs tripled the anesthetic time and along in 63% the time of walk return promoted by lidocaine. The segmentary analgesia has promoted by  $\alpha_2$  agonists assessed was equipotent, but the xylazine, despite satisfactory contention, caused cardiovascular impairment that limit its use at the assessed doses.

Key words:  $\alpha_2$  agonists; neurotoxicity; spinal; demyelination.



## Sumário

INTRODUÇÃO GERAL .....	6
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	7
Capítulo I - Utilização de agonistas $\alpha_2$ adrenérgicos pela via espinhal em animais domésticos. Revisão de literatura .....	8
RESUMO .....	9
ABSTRACT .....	9
INTRODUÇÃO .....	10
FARMACOLOGIA.....	10
EFEITOS CARDIOVASCULARES .....	14
EFEITOS RESPIRATÓRIOS .....	15
NEUROTOXICIDADE .....	15
EMPREGO NAS ESPÉCIES DOMÉSTICAS .....	16
CONCLUSÃO .....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20
Capítulo II - Dexmedetomidina ou xilazina associada à lidocaína pela via epidural em coelhos: aspectos anestesiológicos e histopatológicos .....	27
RESUMO .....	28
ABSTRACT.....	29
INTRODUÇÃO .....	30
MATERIAL E MÉTODOS .....	31
RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	33
CONCLUSÃO .....	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41
CONCLUSÃO GERAL .....	44
ANEXOS.....	45
NORMAS PARA ELABORAÇÃO DA TESE.....	46
NORMAS PARA CAPÍTULO I .....	48
NORMAS PARA O CAPÍTULO II.....	54
COMPROVAÇÃO DE ENVIO DE ARTIGO PARA REVISTA .....	62
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	64

## INTRODUÇÃO GERAL

O grupo dos agonistas  $\alpha_2$  compreende fármacos muito utilizados na medicina veterinária devido à sua atividade sedativa, entretanto estes fármacos também possuem atividade analgésica potente (TRANQUILI et al., 2007). Os efeitos sedativos devem-se à inibição de núcleos neuronais do sistema nervoso simpático, localizados na ponte e no bulbo (SAMUELS e SZABADI, 2008), enquanto os efeitos antinociceptivos devem-se principalmente à modulação da transmissão neuronal no corno dorsal da medula espinhal, apesar da reduzida participação dos centros supraespinhais (FEIN, 2012).

Devido a isso muitos trabalhos têm demonstrado os efeitos advindos da aplicação desses fármacos no canal medular, pelas vias intratecal ou epidural: redução do requerimento de anestésicos gerais (NATALINI et al., 2011), aumento do período hábil de anestésicos locais associados, principalmente a lidocaína, e promoção de analgesia pós-operatória (POHL et al., 2012), melhorando a qualidade do pós-operatório. Apesar das vantagens, não há consenso acerca da ocorrência de neurotoxicidade decorrente desta prática (KONAKCI et al., 2008; Hou et al., 2012) e a ocorrência de sedação e decúbito podem ser limitantes ao emprego da técnica em algumas situações (ALMEIDA et al., 2004; HAERDI-LANDERER et al., 2005).

A potência desses fármacos é determinada pela relação entre a quantidade de receptores do tipo  $\alpha_2$  ou  $\alpha_1$  aos quais se liga, desta forma o fármaco mais potente do grupo, a dexmedetomidina, possui uma afinidade  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1600:1, enquanto o menos potente, a xilazina, possui afinidade dez vezes menor (TRANQUILI et al., 2007). Desta forma, objetivou-se com esse trabalho compilar dados em uma revisão de literatura a respeito da utilização de fármacos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos pelas vias espinhais em animais domésticos e comparar os efeitos da xilazina e da dexmedetomidina associadas à lidocaína pela via epidural em coelhos, sob os aspectos anestesiológicos e histopatológicos.

## Referências Bibliográficas

- ALMEIDA R. M., et al. Efeitos da administração epidural de amitraz, xilazina ou dimetil sulfóxido em vacas. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, v. 56, n. 6, p. 723-732, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352004000600005>. Acesso em: 23 nov. 2012.
- FEIN, A.; Pain in the brain. In: \_\_\_\_\_. **Nociceptors and the perception of pain**. Farmington: University of Connecticut Health Center - Department of cell biology, 2012. Cap 8. p.133-145. Disponível em: [http://cell.uhc.edu/pdf/fein/nociceptors\\_fein\\_2012.pdf](http://cell.uhc.edu/pdf/fein/nociceptors_fein_2012.pdf) Acesso em: 12/02/2013.
- HAERDI-LANDERER, M. C. et al. The analgesic effects of intrathecal xylazine and detomidine in sheep and their antagonism with systemic atipamezole. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, p. 297–307, 2005.
- HOU, J.; et al. Neurotoxicity of intrathecal injections of dexmedetomidine into the rat spinal dorsal horn. **Neural Regen Res**. v. 7, n. 23, p. 1765-1770, 2012. Disponível em: <http://www.nrronline.org/nrren/ch/nrr-2012-pdf/23k/1765-1770.pdf> Acesso em: 03 mar. 2013.
- KONAKCI, S. et al. The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 25, p. 403–409, 2008.
- NATALINI, C. C.; et al. Analgesia epidural com clonidina ou sufentanil epidural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia geral inalatória. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 39, n. 4, p. 992 - 1001, 2011.
- POHL, V. H. et al. Epidural anesthesia and postoperative analgesia with  $\alpha_2$  adrenergic agonists and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 76, p. 215–220, 2012.
- SAMUELS, E. R., SZABADI, E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. **Curr Neuropharmacol**. v. 6, n. 3, p. 254-85, 2008.
- TRANQUILI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A.; **Lumb & Jones Veterinary anesthesia and analgesia**. 4ed. Iowa: Blackwell publishing, 2007. 1073p.

## Capítulo I

Utilização de agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos pela via espinhal em animais domésticos.

Revisão de literatura

Manuscrito submetido à Revista

Ciência Rural - Santa Maria/RS

ID: CR-2013-0557

Utilização de agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos pela via espinhal em animais domésticos.

Spinal use of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists in domestic animals.

Revisão de literatura

Leonardo Moreira de Oliveira<sup>1</sup>, Rodrigo de Souza Mendes<sup>1</sup>,

Almir Pereira de Souza<sup>2</sup>, Pedro Isidro da Nóbrega Neto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mestrando do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, <sup>2</sup>Docente UFCG Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária, CSTR/UFCG, Av. Universitária s/n, bairro Santa Cecília, CEP. 58708-110, Patos, Paraíba, Brasil. Tel (083) 34239523. Fax (083) 34214659

## RESUMO

Os agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos são fármacos muito utilizados em medicina veterinária como sedativos, porém há cerca de 40 anos diversos estudos vêm demonstrando as vantagens e a segurança da sua utilização pela via espinhal, no intuito de promover analgesia segmentar em animais domésticos e em humanos. Para isso geralmente se empregam doses subsedativas, reduzindo as chances de ocorrência de efeitos supraespinhais muitas vezes indesejáveis, como hipotensão e sedação. Desta forma a seleção de doses analgésicas que não promovam tais efeitos é o principal limitante ao uso da técnica.

**Palavras-chave:** sedativo, intratecal, epidural, analgesia

## ABSTRACT

The  $\alpha_2$ -adrenergic agonists are drugs very used in veterinary medicine as sedatives, however there 40 years very studies has been show the advantage and security of the use it by spinal route aimed regional analgesia in domestic animals and human being. For this generally use under sedatives doses what largely reduce the chances of the undesired effects occur as hypotension and sedation. This way the choice of the analgesic doses what don't promote this effects is the main limiting of the technique use.

**Key words:** sedative, spinal, epidural, analgesia

## Introdução

O crescente interesse no controle da dor tem levado à utilização de agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos pela via espinhal (epidural ou intratecal) com os mesmos objetivos da aplicação de opióides por esta via, porém com a vantagem da ausência de efeitos indesejáveis típicos da utilização dos opióides como prurido ou depressão respiratória (NATALINI et al., 2011).

Nos últimos 40 anos pesquisou-se muito acerca da utilização espinhal dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, o que gerou um montante de dados que alicerçam esta prática na Medicina Veterinária. Ainda assim estes fármacos têm sido pouco utilizados por essa via, possivelmente devido à fragmentação desses dados. Neste sentido objetivou-se com esta revisão compilar dados sobre a utilização espinhal de agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos em animais domésticos.

## Farmacologia

A ação antinociceptiva dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos deve-se principalmente à sua ação medular em receptores noradrenérgicos, apesar da ação supraespinhal também mediar antinocicepção (FEIN, 2012). Hämäläinen e Pertovaara (1995) afirmam que os efeitos antinociceptivos supraespinhais devem-se na verdade à ação espinhal do fármaco redistribuído a partir dos núcleos noradrenérgicos, porém Guo et al. (1996), utilizando dexmedetomidina radiomarcada em ratos, comprovaram a influência supraespinhal na antinocicepção promovida pelos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos.

A inibição do *Locus coeruleus* no tronco encefálico, principal núcleo noradrenérgico, leva a um aumento da liberação de noradrenalina no corno dorsal medular onde se ligará a receptores  $\alpha_2$ . Quando utilizado pela via espinhal o agonista  $\alpha_2$  adrenérgico se liga a esses receptores medulares produzindo antinocicepção (GUO et al., 1996) enquanto a estimulação de autoreceptores  $\alpha_2$  nos núcleos noradrenérgicos, principalmente no *Locus coeruleus*, contribui para seus efeitos sedativos, relaxantes musculares e hipotensivos (MILLAN, 2002).

A intensidade e duração dos efeitos medulares dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos dependem da técnica empregada (epidural ou intratecal), do fármaco administrado, bem como do segmento perfundido. Pela via intratecal tem-se uma maior intensidade antinociceptiva em relação à via epidural, que por sua vez é mais potente do que qualquer via sistêmica (SABBE et al., 1994; GOODCHILD et al., 1996). A intensidade

desse efeito é proporcional à concentração líquórica do fármaco (EISENACH et al., 1994).

Devido à maior afinidade dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos pelas membranas neuronais medulares do que pelas encefálicas, estes fármacos apresentam potência antinociceptiva até cinco vezes maior quando administrados pela via espinhal do que por vias sistêmicas (ASANO et al., 2000). Em humanos a clonidina aplicada pela via espinhal apresenta o dobro da potência da via endovenosa (EISENACH et al., 1996) e em animais a xilazina é duas vezes mais potente que a clonidina via intratecal (WATERMAN et al., 1988).

Essas variações farmacodinâmicas ocorrem principalmente devido à distribuição dos subtipos de receptores  $\alpha_2$ , embora a lipossolubilidade e a capacidade de difusão através das meninges tenham bastante influência (ASANO et al., 2000). A capacidade dos fármacos de difundirem-se através das meninges depende do tamanho da molécula, da configuração e da lipossolubilidade, de modo que fármacos altamente lipossolúveis como a dexmedetomidina (coeficiente de partição octanol/água: 314) têm início de ação rápido (LIN et al., 1998; VALVERDE, 2008) e curta duração, ao contrário da xilazina (coeficiente de partição octanol/água: 0,15).

Os receptores adrenérgicos do tipo  $\alpha_2$  pertencem a uma superfamília de sete receptores acoplados à proteína G, que quando ativados reduzem a excitação neuronal pela abertura dos canais de potássio, diminuem o influxo pré-sináptico de cálcio e inibem a adenilato ciclase (STONE et al., 1997; MURREL e HELLEBREKERS, 2005). Na medula espinhal os receptores  $\alpha_2$  envolvidos na antinocicepção são predominantemente pós-sinápticos (STAMFORD, 1995; KLIMSCHA et al., 1997), ao contrário do que acontece na maioria das junções neuroefetoras simpáticas (VIRTANEN e McDONALD, 1985), e são mediados pelo subtipo  $\alpha_{2A}$  (STONE et al., 1997) que se localizam primariamente entre as fibras aferentes primárias C e os neurônios do corno dorsal (HOWE e YAKSH, 1987; SABBE et al., 1994).

Em humanos há uma maior concentração de receptores  $\alpha_2$  na medula sacral em relação aos segmentos lombares e torácicos e o subtipo  $\alpha_{2A}$  predomina em todos os segmentos (LAWHEAD et al., 1992). À semelhança dos humanos acredita-se que os bovinos apresentem uma maior densidade de receptores  $\alpha_2$  na medula sacral (LIN et al., 1998).

Após alcançar o corno dorsal o agonista  $\alpha_2$  adrenérgico atuará direta e indiretamente na modulação do estímulo nociceptivo. Diretamente o fármaco

promoverá a liberação de noradrenalina na fenda sináptica (GUO et al., 1996; KLIMSCHA et al., 1997) e mimetizará a atuação deste neurotransmissor (HÄMÄLÄINEN e PERTOVAARA, 1995; STAMFORD, 1995) estimulando receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  pós-sinápticos. Ao se ligar em receptores  $\alpha_1$  haverá estimulação de interneurônios (GASSNER et al., 2009) enquanto a atuação em  $\alpha_2$  promoverá hiperpolarização neuronal inibindo a atuação de fibras aferentes primárias, já a noradrenalina liberada atuará nos dois tipos de receptores da mesma forma que o fármaco (NORTH e YOSHIMURA 1984; HÄMÄLÄINEN e PERTOVAARA, 1995). Adicionalmente Abelson e Höglund (2004) afirmam que os agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos estimulam diretamente receptores colinérgicos nicotínicos.

O resultado da atuação direta é a desinibição de fibras nervosas noradrenérgicas descendentes (TODD e MCKENZIE, 1989; Stone et al., 1997) e estimulação da inibição interneuronal GABAérgica (GASSNER et al., 2009) que culminarão com os efeitos indiretos: liberação de acetilcolina (KLIMSCHA et al., 1997; ABELSON e HÖGLUND, 2004) e óxido nítrico (CHEN et al., 2000); modulação da influência excitatória de fibras aferentes primárias sobre as projeções neuronais ascendentes principalmente as fibras C, (GAUMANN et al., 1992; HÄMÄLÄINEN e PERTOVAARA, 1995) neurônios convergentes e em menor extensão sobre fibras A (BUTTERWORTH e STRICHARTZ, 1993; HÄMÄLÄINEN e PERTOVAARA, 1995); e inibição da liberação dos neurotransmissores pro-nociceptivos substância P (HYLDEN e WILCOX, 1983) e glutamato (PAN et al., 2002).

Yoshitomi et al. (2008) em um experimento com aplicações intradérmicas em porcos da Índia demonstraram que a dexmedetomidina melhora a ação anestésica da lidocaína, mas Konakci et al. (2008) afirmam que em coelhos a dexmedetomidina pela via epidural não produziu antinocicepção frente ao pinçamento cutâneo e não foi observado sinergismo na associação dexmedetomidina e lidocaína. Neste sentido é importante ressaltar que apesar da possibilidade de sinergismo, nenhum fármaco deste grupo promove anestesia isoladamente.

A administração espinal de agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos resulta em analgesia com redução mínima do tônus muscular e este efeito restringe-se às estruturas inervadas pelos segmentos medulares alcançados pelo fármaco (GRUBB et al., 2002; GUIRRO et al., 2009a). Porém, caso a dose empregada alcance a dose recomendada sistemicamente, esta especificidade anatômica será perdida (SABBE et al., 1994) e o animal apresentará sedação e os demais efeitos supraespinais (DE ROSSI et al., 2003) devido à ação do



fármaco redistribuído a partir dos vasos espinhais e líquido cefalorraquidiano (ALMEIDA et al., 2004).

A utilização sistêmica da dexmedetomidina reduz o limiar nociceptivo de maneira inferior à proporcionada pela sua administração espinhal com maior comprometimento da função cardiovascular e respiratória além de sedação, efeitos que não são clinicamente significantes quando o fármaco é administrado por via espinhal (SABBE et al., 1994).

O índice terapêutico do agonista  $\alpha_2$  adrenérgico, quando administrado pela via espinhal, depende das suas propriedades de redistribuição, de modo que fármacos com alta lipossolubilidade e baixo peso molecular como a dexmedetomidina podem alcançar concentrações plasmáticas suficientemente altas para promover efeitos supraespinhais indesejáveis (SABBE et al., 1994).

## Efeitos cardiovasculares

As alterações cardiovasculares advindas da utilização dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos ocorrem devido à ação espinal inibitória sobre receptores noradrenérgicos e à ação supraespinal que resulta em redução do *drive* simpático, mediada tanto por receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$  (GHIGNONE et al., 1987) como por receptores não adrenérgicos imidazolínicos (TIBIRIÇA et al., 1993; MURREL e HELLEBREKERS, 2005).

A magnitude da hipotensão e da bradicardia depende do segmento espinal perfundido (MILLAN, 2002) uma vez que a administração intratecal do agonista  $\alpha_2$  adrenérgico no terço cranial da medula torácica produz hipotensão em grau superior à aplicação em qualquer outro segmento medular, devido ao gradiente rostro-caudal de distribuição dos nervos simpáticos (EISENACH et al., 1996).

A bradicardia é o principal efeito cardiovascular observado em animais sob efeito do agonista  $\alpha_2$  adrenérgico aplicado pela via epidural (CASSU et al., 2010; SOUZA et al., 2010; LIMA et al., 2011; POHL et al., 2012). Ela ocorre principalmente devido ao bloqueio de nervos espinais para o coração, mais até do que pela inibição simpática supraespinal, em função da inibição pré-ganglionar colinérgica no trato intermediolateral, que leva à redução da liberação de noradrenalina pós-ganglionar (GHIGNONE et al., 1987; EISENACH et al., 1996).

A redução do tônus simpático também explica o efeito inotrópico negativo, uma vez que os agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos não causam depressão miocárdica direta (MURREL e HELLEBREKERS, 2005). O bloqueio de fibras pós-ganglionares pode também estar envolvido na redução do tônus simpático, que assim como os demais efeitos indesejáveis, ocorre apenas quando empregam-se doses altas de agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos (GHIGNONE et al., 1987).

Eisenach et al. (1994) observaram em ovelhas que a hipotensão provocada pela dexmedetomidina ocorreu apenas com a administração sistêmica e não com a espinal. Em cadelas as alterações cardiovasculares da clonidina via epidural foram desprezíveis (POHL et al., 2012).

### Efeitos respiratórios

Sabe-se que o comprometimento da função respiratória decorrente do uso dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos ocorre devido à redução da responsividade bulbar frente ao aumento da PaCO<sub>2</sub> (SABBE et al. 1994; EISENACH et al., 1994) sendo portanto de origem supraespinhal e não há demonstração de mecanismos medulares envolvidos na depressão respiratória.

### Neurotoxicidade

Ainda na década de 80 vários trabalhos demonstraram a ausência de danos teciduais à medula espinhal causados pelos fármacos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos em cães (GORDH et al., 1984), ovinos (EISENACH e Grice, 1988), suínos (GORDH et al., 1986) e pôneis (FIKES et al., 1989). E até hoje não há dados demonstrando alterações que contraindiquem o seu uso.

Konakci et al. (2008), avaliando a neurotoxicidade da dexmedetomidina administrada pela via epidural, encontraram lesões importantes como edema axonal e desmielinização. Entretanto, os coelhos deste experimento foram eutanasiados imediatamente após as avaliações anestesiológicas, impossibilitando a avaliação dos possíveis *déficits* neurológicos decorrentes dessas lesões. Além disso, os animais permaneceram dois dias com um cateter medular implantado no espaço epidural, tempo suficiente para o desenvolvimento das lesões observadas.

Recentemente Hou et al. (2012) demonstraram a produção de c-Fos (proteína que só se expressa quando há injúria neural ou nocicepção) no corno dorsal medular de ratos que receberam 3µg/kg de dexmedetomidina intratecal, o dobro da dose máxima necessária para produzir antinocicepção. Porém, assim como Konakci et al. (2008), não avaliou-se as alterações clínicas decorrentes deste achado.

Há evidências laboratoriais de que os fármacos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos possam produzir neurotoxicidade fisiológica, manifestada clinicamente por hipersensibilidade retardada, quando utilizados em doses altas em infusão intratecal contínua. O mecanismo exato ainda não foi descrito, mas sabe-se que receptores N-Metil-D-Aspartato estão envolvidos (QUARTILHO et al., 2004).

Como nunca se demonstraram danos neurais à medula espinhal de animais, decorrentes da utilização de dexmedetomidina, Gupta et al. (2011) recomendam a sua utilização em humanos, devido aos seus efeitos antinociceptivos.

## Emprego nas espécies domésticas

A xilazina, apesar de sua baixa especificidade  $\alpha_2:\alpha_1$  (160:1), tem apresentado bons resultados. Em cadelas, Pohl et al. (2012) após compararem-na com clonidina, romifidina, detomidina e dexmedetomidina, todas administradas pela via epidural, observaram que a xilazina forneceu o maior período de analgesia pós-operatória (até 4h). Lavor et al. (2004) trabalhando com a dose de 0,25mg/kg, também administrada pela via epidural, ressaltam que os cães permanecem em estação, apesar de levemente sedados e com analgesia segmentar evidente.

A analgesia produzida pela xilazina, quando administrada pela via epidural, pode durar até 24h em ratos (GOODCHILD et al., 1996). Em ovinos na dose de 50 $\mu$ g/kg apresenta menor latência, maior duração e ação analgésica mais intensa que a detomidina (10 $\mu$ g/kg), quando administradas pela via intratecal (HAERDI-LANDERER et al., 2005) com início de ação lento (30min) comparado à via endovenosa (10min), porém mais duradouro (270 e 40min respectivamente) (KYLES et al., 1993). Entretanto, assim como em equinos (DE ROSSI e SEGURA, 2001) alguns animais apresentam bloqueio motor (HAERDI-LANDERER et al., 2005).

Os agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos são geralmente utilizados pela via epidural em associação aos anestésicos locais, sendo a combinação xilazina/lidocaína a mais popular. Em ovelhas no experimento de Rostami e Vesal (2012) a associação xilazina/lidocaína apresentou um período de latência inferior ao da bupivacaína e ao da associação lidocaína/epinefrina, mas não houve diferença significativa em relação ao período anestésico hábil, fato que os autores atribuem ao baixo n amostral (6 animais). Além disso os animais que receberam xilazina/lidocaína tiveram menor período de bloqueio motor. Em cães a xilazina duplica o tempo de resposta à dor superficial quando associada à lidocaína (GASPARINI et al. 2007), vantagem corroborada por Pohl et al. (2012), que citam que a xilazina promoveu até 2h a mais de analgesia, e não observada por Cassu et al. (2010), com a clonidina.

Em cães, quando associada à lidocaína 2%, a xilazina amplia a migração cranial em até quatro segmentos vertebrais (até T11) (GASPARINI et al. 2007), de modo semelhante à clonidina (CASSU et al., 2010), o que teoricamente permitiria a realização de castração e procedimentos pré-umbilicais na espécie canina (GASPARINI et al. 2007), porém Pohl et al. (2012) não conseguiram anestesia satisfatória para a realização de ovariossalpingohisterectomia (OSH) em cadelas. Já Bingham-Sadegh et al. (2010) afirmam que a associação xilazina/lidocaína, pela via epidural, produz anestesia

suficiente para realizar OSH e orquiectomia em felinos. A utilização da xilazina pela via epidural reduziu a taxa de infusão contínua de cetamina em mais de 50% em cadelas submetidas à OSH (ASHEGH et al., 2010).

Em bovinos, Grubb et al. (2002) não encontraram diferença quanto à altura do bloqueio anestésico (T13), quando compararam a associação xilazina/lidocaína com a lidocaína pura, mas demonstraram variações farmacocinéticas importantes. A xilazina na dose de 0,05mg/kg (diluída em NaCl 0,9% para 0,011ml/kg) apresentou um período de latência de 11 minutos e quando associada à lidocaína a analgesia foi evidente aos 5 minutos, com o período hábil aumentando para 302 minutos, 50 a mais que o período analgésico da xilazina isoladamente (GRUBB et al., 2002). Em búfalos, empregando os protocolos supracitados, o período de latência da xilazina sem lidocaína teve apenas 2 minutos a mais e o período analgésico aumentou em 36 minutos quando associada (SAIFZADEH et al., 2007).

Rostami e Vesal (2012) contraindicam a utilização de xilazina pela via epidural em animais de grande porte devido a ocorrência de depressão cardiorrespiratória, que pode se tornar crítica durante o decúbito dorsal e em pacientes de risco, ressaltando que os antagonistas podem não revertê-los prontamente, também por não haver trabalhos suficientes avaliando possíveis efeitos neurotóxicos, e caso se queira sedação concomitante a aplicação sistêmica permite uma melhor adequação da dose.

Almeida et al. (2004) ao compararem xilazina (0,05mg/kg) e amitraz (0,4mg/kg), administrados pela via epidural em bovinos, demonstraram superioridade do amitraz em alguns aspectos: menor inibição da motilidade rumenal; menor redução das frequências cardíaca e respiratória, bem como da pressão arterial; porém em relação à analgesia a xilazina apresentou melhores resultados. Além disso os animais que receberam amitraz não apresentaram sedação, devido à dose escolhida ou à menor absorção sistêmica. Guirro et al. (2009b) recomendam a utilização do amitraz (0,1mg/kg) pela via epidural em equinos, diluído em emulsão lipídica, uma vez que não foram observados efeitos indesejáveis e a analgesia foi equivalente à da xilazina (0,17mg/kg). Nestes animais a analgesia pode durar até 24h (GUIRRO et al., 2009.a).

O uso do amitraz em anestesiologia veterinária não tem sido aceito, entretanto diversos trabalhos têm demonstrado que seu uso é possível (ALMEIDA et al., 2004; Linardi et al., 2008; GUIRRO et al., 2009a). Farias et al. (2005) afirmam que este agonista  $\alpha_2$  adrenérgico administrado a cães (1mg/kg) pela via endovenosa promove alterações eletrocardiográficas semelhantes às vistas com a utilização de outros

fármacos do grupo, dados corroborados por Linardi et al. (2008) que demonstraram que a aplicação endovenosa de amitraz (0,4mg/kg) em equinos promoveu alterações cardiovasculares equivalentes às provocadas pela xilazina (1mg/kg).

Em relação à detomidina, Prado et al. (1999), trabalhando com bovinos, não observaram analgesia segmentar após comparar as vias intramuscular e epidural (40µg/kg), contrapondo-se aos achados de Skarda e Muir (1994) que demonstraram analgesia perineal ao comparar as vias epidural e intratecal em equinos.

Os resultados negativos de Prado et al. (1999) foram atribuídos a dois fatores principais: o volume administrado (0,1ml/kg) foi insuficiente para alcançar os segmentos lombares; e a rápida absorção a partir do canal medular devido à alta lipossolubilidade da detomidina, o que pode ter contribuído para que os efeitos sistêmicos sobressaíssem em relação à analgesia segmentar, uma vez que o aparecimento dos efeitos sistêmicos ocorreu mais rapidamente após a aplicação epidural, comparada à via intramuscular. Skarda e Muir (1994) afirmam que quando a detomidina é administrada pela via epidural a sedação é mais intensa e duradoura, entretanto pela via intratecal observou-se bloqueio motor mais intenso, apesar de nenhum animal ter apresentado decúbito.

Aksoy et al. (2012) utilizando detomidina (15µg/kg) associada à ropivacaína contornaram os problemas encontrados por Prado et al. (1999) administrando os fármacos pela via subaracnóide através de cateter de Tuohi ao nível de T13-L1. Com isso os animais apresentaram analgesia do flanco sem ataxia ou decúbito por cerca de 104 minutos.

A medetomidina quando utilizada na dose de 5µg/kg pela via epidural em vacas, não produz analgesia e o dobro da dose induz analgesia de curta duração e baixa intensidade, porém a dose de 15µg/kg promove analgesia perineal de início rápido (5 a 10min) e longa duração (412min em média) com a presença pouco significativa de efeitos sistêmicos (LIN et al., 1998), diferente da detomidina, que produz depressão cardiorrespiratória, sedação, ataxia, hipertensão e hipomotilidade rumenal nessa espécie (PRADO et al., 1999). Em gatas, a administração de medetomidina na dose de 20µg/kg, pela via epidural, produz analgesia superior à lidocaína em intensidade e duração, mas determina o aparecimento de efeitos sistêmicos como sialorréia, vômito e sedação intensa (LIMA et al., 2011).

Segundo Dorigon et al. (2009) gatas que receberam dexmedetomidina (2µg/kg) pela via epidural apresentaram plano anestésico estável durante a OSH, boa analgesia

trans e pós-operatória com recuperação anestésica de ótima qualidade e sem complicações cardiorrespiratórias. Já Souza et al. (2010), utilizando 4µg/kg, afirmam que esta técnica não fornece analgesia satisfatória para este procedimento, apesar de reduzir a CAM do isofluorano em 47%.

### Conclusão

Há uma linha tênue entre a obtenção da analgesia segmentar, principal objetivo da utilização espinal dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, e a promoção de sedação e demais efeitos sistêmicos, o que exige cautela do anestesista no emprego da técnica quando a sedação e o decúbito são indesejáveis. Em contrapartida, como na administração espinal as doses empregadas são bem inferiores às utilizadas pelas vias sistêmicas, esta técnica pode ser considerada em pacientes onde o uso sistêmico destes fármacos a princípio seria contraindicado.

## Bibliografia

- ABELSON, K. S. P. HÖGLUND, A. U. The effects of the  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists clonidine and rilmenidine, and antagonists yohimbine and efaroxan, on the spinal cholinergic receptor system in the rat. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 94, p. 153–160, 2004.
- ALMEIDA R. M., et al. Efeitos da administração epidural de amitraz, xilazina ou dimetil sulfóxido em vacas. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, v. 56, n. 6, p. 723-732, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352004000600005>. Acesso em: 23 nov. 2012.
- AKSOY, O. et al. Evaluation of experimental subarachnoid analgesia with a combination of detomidine and ropivacaine for flank analgesia in cows. **Vet. Arhiv**, v. 82, p. 463-472, 2012. Disponível em: [http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id\\_clanak\\_jezik=128451](http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=128451) Acesso em: 03 mar. 2013.
- ASANO, T. et al. Antinociception by epidural and systemic  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists and their binding affinity in rat spinal cord and brain. **Anesth Analg**, v. 90, p. 400–7, 2000. Disponível em: <http://www.anesthesia-analgesia.org/content/90/2/400.full?sid=77998296-bb14-4bd5-a465-07a6b1b3fcad>. Acesso em: 10 out. 2012
- ASHEGH, H. et al. Epidural xylazine reduced ketamine anesthetic requirements in laparoscopic ovariohysterectomy in the dog. **Iranian Journal of Veterinary Surgery**, v. 5; n. 1.2, p. 101-108, 2010. Disponível em: <http://www.ivsa.ir/pdf/vol5%20no1/11%20%20ijvs106%20corrected%20Proof.pdf> Acesso em: 04 jan. 2013.
- BIGHAM-SADEGH, A. et al. Sedation with xylazine-diazepam and epidural administration of lidocaine and xylazine for castration and ovariohysterectomy in cats. **Veterinary Research Forum**, v. 1, n. 1, p. 21-25, 2010.
- BUTTERWORTH, J. F.; STRICHARTZ, G. R.; The  $\alpha_2$ -adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. **Anesth Analg**, v. 76, p. 295-301, 1993. Disponível em: <http://www.anesthesia-analgesia.org/content/76/2/295.full.pdf+html> Acesso em: 20 ago. 2012.



- CASSU, R. N. et al. Anestesia peridural com lidocaína isolada ou associada à clonidina: efeito cardiorrespiratório e analgésico em cães. **Ciência Rural**, v. 40, n. 10, p. 2129-2134, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782010001000012>. Acesso em: 05 jul. 2013.
- CHEN, S. R. et al. [Intrathecal S-nitroso-N-acetylpenicillamine and L-cysteine attenuate nerve injury-induced allodynia through noradrenergic activation in rats](#). **Neuroscience**, v.101, n.3, p.759-765, 2000.
- DE ROSSI, R. et al. Perineal analgesic actions of epidural clonidine in cattle. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 2, p. 63-70, 2003.
- DE ROSSI, R.; SEGURA, I. A. G.; Efeitos analgésicos, hemodinâmicos e respiratórios da cloridrato de xilazina epidural caudal em eqüinos. **A Hora Veterinária**, v. 120, p. 49-53, 2001.
- DORIGON, O. et al. Dexmedetomidina epidural em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia total intravenosa com propofol e pré-medicadas com cetamina S(+) e midazolam. **Ciência Rural**, v. 39, n. 3, p. 791-797, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782008005000105> Acesso em: 02 mar. 2013.
- EISENACH, J. C.; GRICE, S. C.; Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord flow in awake sheep. **Anesthesiology**, v. 68, p. 335-340, 1988. Disponível em: <http://journals.lww.com/anesthesiology/pages/articleviewer.aspx?year=1988&issue=03000&article=00003&type=abstract> Acesso em: 14 ago. 2012.
- EISENACH, J. C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. **Anesthesiology**, v. 80, p. 1349 – 1359, 1994. Disponível em: <http://journals.lww.com/anesthesiology/pages/articleviewer.aspx?year=1994&issue=06000&article=00023&type=abstract> Acesso em: 14 ago. 2012.
- EISENACH, J. C. et al. Alpha2-adrenergic agonists for regional anesthesia: a clinical review of clonidine (1984-1995). **Anesthesiology**, v. 85, n. 3, p. 655-674, 1996. Disponível em: [http://journals.lww.com/anesthesiology/Citation/1996/09000/2\\_Adrenergic\\_Agonists\\_for\\_Regional\\_Anesthesia\\_A.26.aspx](http://journals.lww.com/anesthesiology/Citation/1996/09000/2_Adrenergic_Agonists_for_Regional_Anesthesia_A.26.aspx) Acesso em: 14 ago. 2012.
- FARIAS, A.; et al. Estudo eletrocardiográfico em cães submetidos à aplicação intravenosa de amitraz. **Ars Veterinaria**, v. 21, Suplemento, p. 109-115, 2005.

Disponível em: <http://www.arsveterinaria.org.br/index.php/ars/article/viewFile/51/42>  
Acesso em: 14 ago. 2012.

FEIN, A. Pain in the brain. In: \_\_\_\_\_. **Nociceptors and the perception of pain**. Farmington: University of Connecticut Health Center - Department of cell biology, 2012. Cap 8. p.133-145. Disponível em: [http://cell.uhc.edu/pdf/fein/nociceptors\\_fein\\_2012.pdf](http://cell.uhc.edu/pdf/fein/nociceptors_fein_2012.pdf) Acesso em: 12/02/2013.

FIKES, L. W et al. A preliminary comparison of lidocaine and xylazine as epidural analgesics in ponies. **Vet Surg**, v. 18, p. 85–86, 1989. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-950X.1989.tb01046.x>, PMID:2929142 Acesso em: 20/02/2013

GASPARINI, S. S. et al. Anestesia epidural com ropivacaína, lidocaína ou associação de lidocaína e xilazina em cães: Efeitos cardiorrespiratório e analgésico. **Ciência Rural**, v. 37, n. 2, p. 418-424, 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782010001000012> Acesso em: 20 ago. 2012.

GASSNER, M. et al. Direct excitation of spinal GABAergic interneurons by noradrenaline. **PAIN**, v. 145, p. 204–210, 2009.

GAUMANN, D. M. et al. Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. **Anesth Analg**, v. 74, p. 719-25, 1992. Disponível em: <http://www.anesthesia-analgesia.org/content/74/5/719.full.pdf> Acesso em 20 ago. 2012.

GHIGNONE, M. et al. Hemodynamic effects of clonidine injected epidurally in halotane anaesthetized dog. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 34, p. 46-50, 1987.

GOODCHILD, C. S. et al. Antinociceptive actions of intrathecal xylazine: interactions with spinal cord opioid pathways. **Br J Anaesth**, v. 76, n. 4, p. 544-51, 1996.

GORDH T. E., et al. Effect of epidural clonidine on spinal cord blood flow and regional and central hemodynamics in pigs. **Anesth Analg**, v. 65, p. 1312-8, 1986. Disponível em: <http://www.anesthesia-analgesia.org/content/65/12/1312.full.pdf> Acesso em: 08 ago 2012.

GORDH, T. E. et al. Evaluation of Possible Spinal Neurotoxicity of Clonidine. **Upsala Journal of Medical Sciences**, v. 89, n. 3, p. 266–273, 1984.

GRUBB, T. L. et al. Comparison of lidocaine, xylazine, and lidocaine\_xylazine for caudal epidural analgesia in cattle. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 29, p. 64-68, 2002.

GUIRRO, E. C. B. P. et al. Injeção epidural preventiva de xilazina ou amitraz em equinos: efeitos clínicos e comportamentais. **Ciência Rural**, v. 39, n. 2, p. 442-446,

2009a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782008005000056> Acesso em: 08 ago. 2012

GUIRRO, E. C. B. P. et al. Injeção epidural preventiva de xilazina ou amitraz em equinos: efeito antinociceptivo. **Ciência Rural**, v. 39, n. 1, p. 104-109, 2009b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782008005000049> Acesso em: 08 ago. 2012

GUO, T. Z. et al. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. **Anesthesiology**, v. 84, p. 873-881, 1996. Disponível em: [http://journals.lww.com/anesthesiology/Abstract/1996/04000/Dexmedetomidine\\_Injection\\_into\\_the\\_Locus\\_Ceruleus.15.aspx](http://journals.lww.com/anesthesiology/Abstract/1996/04000/Dexmedetomidine_Injection_into_the_Locus_Ceruleus.15.aspx) Acesso em: 08 ago. 2012.

GUPTA, R. et al. A comparative study of intrathecal dexmedetomidine and fentanyl as adjuvants to Bupivacaine. **J. anaesthesiol clin pharmacol**, v.27, n. 3, p. 339-343, 2011. DOI:10.4103/0970-9185.83678

HAERDI-LANDERER, M. C. et al. The analgesic effects of intrathecal xylazine and detomidine in sheep and their antagonism with systemic atipamezole. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, p. 297–307, 2005.

HÄMÄLÄINEN, M. M.; PERTOVAARA, A. The antinociceptive action of an  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist in the spinal dorsal horn is due to a direct spinal action and not to activation of descending inhibition. **Brain Res Bull**. v. 37, n. 6, p. 581-7, 1995.

HOWE, J. R.; YAKSH, V. L. W. The effect of unilateral dorsal root ganglionectomies or ventral rhizotomies on  $\alpha_2$ -adrenoceptor binding to, and the substance P, enkephalin, and neurotensin content of, the cat lumbar spinal cord. **Neuroscience**, v. 21, n. 2, p. 385-394, 1987.

HOU, J.; et al. Neurotoxicity of intrathecal injections of dexmedetomidine into the rat spinal dorsal horn. **Neural Regen Res**. v. 7, n. 23, p. 1765-1770, 2012. Disponível em: <http://www.nrroonline.org/nrren/ch/nrr-2012-pdf/23k/1765-1770.pdf> Acesso em: 03 mar. 2013.

HYLDEN, J. L. K.; WILCOX, G. L. Pharmacological characterization of substance P-induced nociception in mice: modulation by opioid and noradrenergic agonists at the spinal level. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 226, p. 398–404, 1983.

KLIMSHA, W. et al. Intrathecal  $\alpha_2$  adrenergic agonists stimulate acetylcholine and norepinephrine release from the spinal cord dorsal horn in sheep. **Anesthesiology**, v. 87, p. 110 – 116, 1997. Disponível em:

<http://journals.lww.com/anesthesiology/pages/articleviewer.aspx?year=1997&issue=07000&article=00015&type=abstract> Acesso em: 08 ago. 2012.

KONAKCI, S. et al. The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 25, p. 403–409, 2008.

KYLES, A. E. et al. The spinal antinociceptive activity of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist, xylazine in sheep. **Br J Pharmacol**. v. 108, n.4, p.907-13, 1993.

LAVOR, M. S. L. et al. Estudo comparativo dos efeitos da xilazina, butorfanol, quetamina e lidocaína por via epidural em cães. **Ars veterinária**, v. 20, n. 2, p. 195-202, 2004. Disponível em:

<http://www.arsveterinaria.org.br/arquivo/2004/v.20,%20n.2,%202004/195-202.pdf>

Acesso em: 20 jan. 2013

LAWHEAD, R. G. et al. Alpha-2A is the predominant  $\alpha_2$  adrenergic receptor subtype in human spinal cord. **Anesthesiology**. v. 77, n. 5, p. 983-991, 1992. Disponível em: <http://journals.lww.com/anesthesiology/pages/articleviewer.aspx?year=1992&issue=11000&article=00022&type=abstract> Acesso em: 20 jan. 2013.

LIMA, D. A. S. D. et al. Anestesia epidural com associação medetomidina e lidocaína, em gatos pré-medicados com acepromazina e midazolam. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 63, n. 2, p. 308-316, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352011000200006> Acesso em: 20 jan. 2013.

LINARD, et al. Avaliação cardiovascular em equinos sedados com xilazina ou amitraz. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.60, n. 2, p. 329-334, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352008000200008> Acesso em: 20 jan. 2013

LIN, H. C. et al. Evaluation of analgesia induced by epidural administration of medetomidine to cows. **Am J Vet Res**. v. 59, n. 2, p.162-7. 1998.

MILLAN, M.J. Descending control of pain. **Progress in Neurobiology**, v. 66, p. 355–474, 2002.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J.; Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 3, p. 117–127, 2005. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2005.00233.x.

NATALINI, C. C. et al. Analgesia epidural com clonidina ou sufentanil epidural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia geral inalatória. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 39, n. 4, p. 992 - 1001, 2011.

NORTH, R. A.; YOSHIMURA, M. The actions of noradrenaline on neurones of the rat substantia gelatinosa in vitro. **J Physiol**, v. 349, p. 43–55, 1984.

PAN, Y. et al. Receptors lamina II<sub>o</sub> neurons by presynaptic  $\alpha_2$ -adrenergic inhibition. **J Neurophysiol**, v. 87, p. 1938-1947, 2002.

POHL, V. H. et al. Epidural anesthesia and postoperative analgesia with  $\alpha_2$  adrenergic agonists and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 76, p. 215–220, 2012.

PRADO, M. E. et al. Pharmacologic effects of epidural versus intramuscular administration of detomidine in cattle. **Am J Vet Res**, v. 60, p. 1242–1247, 1999.

QUARTILHO, A. et al. Production of paradoxical sensory hypersensitivity by  $\alpha_2$ -adrenoreceptor agonists. **Anesthesiology**, v. 100, p.1538–44, 2004. Disponível em: [http://journals.lww.com/anesthesiology/Fulltext/2004/06000/Production\\_of\\_Paradoxical\\_Sensory\\_Hypersensitivity.29.aspx](http://journals.lww.com/anesthesiology/Fulltext/2004/06000/Production_of_Paradoxical_Sensory_Hypersensitivity.29.aspx) Acesso em: 06 jul. 2012.

ROSTAMI, M.; VESAL, N. J. S. The effects of adding epinephrine or xylazine to lidocaine solution for lumbosacral epidural analgesia in fat-tailed sheep. **Afr Vet Assoc**. v. 83, n. 1, p. E1-7, 2012.

SABBE, M. B. et al. Spinal and systemic action of the  $\alpha_2$  receptor agonist dexmedetomidine in dogs: antinociception and carbon dioxide response. **Anesthesiology**, v. 80, p. 1057-1072, 1994. Disponível em: <http://journals.lww.com/anesthesiology/pages/articleviewer.aspx?year=1994&issue=05000&article=00015&type=abstract> Acesso em: 06 jul. 2012.

SAIFZADEH, S. et al. Caudal extradural analgesia with lidocaine, xylazine, and a combination of lidocaine and xylazine in the iranian river buffalo (*Bubalus bubalis*). **Iranian journal of Veterinary Surgery**. v. 2, n. 3, p. 7-13, 2007. Disponível em: <http://www.ivsa.ir/pdf/Vol%202%20No%203/101.pdf> Acesso em: 08 ago. 2012

SKARDA, R. T.; MUIR, W. W.; Caudal analgesia induced by epidural or subarachnoid administration of detomidine hydrochloride solution in mares. **Am J Vet Res**. v. 55, n. 5, p. 670-80, 1994.

SOUZA, S. S. et al. Cardiopulmonary and isoflurane-sparing effects of epidural or intravenous infusion of dexmedetomidine in cats undergoing surgery with epidural lidocaine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 106–115, 2010. doi:10.1111/j.1467-2995.2009.00512.x

STAMFORD, J. A. Descending control of pain. **British Journal of anaesthesia**. v. 75, p. 217-227, 1995.

- STONE, L. S. et al. The  $\alpha_{2A}$  adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by  $\alpha_2$  agonists and is necessary for spinal adrenergic–opioid synergy. **The Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 18, p. 7157–7165, 1997.
- TIBIRIÇA, E. et al. The imidazoline receptors and the central regulation of the arterial blood pressure: a minireview. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 88, n. 2. p. 317-325, 1993.
- TODD, A. J.; MCKENZIE, J. Gaba-immunoreactive neurons in the dorsal horn of the rat spinal cord. **Neuroscience**, v. 31, n. 3, p. 799-806, 1989
- VALVERDE, A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 38, n. 6, p. 1205-30, 2008. doi:10.1016/j.cvsm.2008.06.004.
- VIRTANEN, R.; MACDONALD, E. Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some  $\alpha_2$ -adrenoceptor-mediated responses in the central and peripheral nervous systems. **Eur J Pharmacol**, v. 115, n. 2-3, p.277-84, 1985.
- WATERMAN, A. et al. Analgesic effects of intrathecaly-applied  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in conscious, unrestrained sheep. **Neuropharmacology**, v. 27, n. 2, p. 213-216, 1988.
- YOSHITOMI, T. et al. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an  $\alpha_{2A}$  adrenoceptor. **Anaesthesia and Analgesia**, v. 107, n. 1, p. 96-101, 2008. Disponível em: <http://www.anesthesia-analgesia.org/content/107/1/96.long>  
Acesso em: 06 jan. 2013 doi: 10.1213/ane.0b013e318176be73.

## Capítulo II

Dexmedetomidina ou xilazina associada à lidocaína pela via epidural em coelhos:  
aspectos anestesiológicos e histopatológicos

Manuscrito submetido à Revista  
Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária  
e Zootecnia – Belo Horizonte/MG  
ID 6791/2013

Dexmedetomidina ou xilazina associada à lidocaína pela via epidural em coelhos:  
aspectos anestesiológicos e histopatológicos

Epidural anesthesia with dexmedetomidine/lidocaine or xylazine/lidocaine in rabbits:  
Anesthesiologic and histopathologic aspects

Leonardo Moreira de Oliveira<sup>1</sup>, Fabrícia Geovânia Fernandes Filgueira<sup>1</sup>,  
Rodrigo de Sousa Mendes<sup>1</sup>, Antonio Flávio Medeiros Dantas<sup>2</sup>,  
Almir Pereira de Souza<sup>2</sup>, Pedro Isidro da Nóbrega Neto<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Mestrando(a) do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da UFCG, <sup>2</sup>Professor Associado da Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária, CSTR/UFCG, Av. Universitária s/n, bairro Santa Cecília, CEP 58708-110, Patos, Paraíba, Brasil. Tel (083) 34239523. Fax (083) 34214659

### Resumo

Avaliou-se a utilização de dexmedetomidina ou xilazina associadas à lidocaína pela via epidural em coelhos. Para isso foram utilizados 18 animais distribuídos em 3 grupos: Grupo Controle (GC) - água para injeção + lidocaína; Grupo Dexmedetomidina (GD) – dexmedetomidina 0,01mg/kg + lidocaína; e Grupo Xilazina (GX) – xilazina 3mg/kg + lidocaína. Foram avaliados frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), frequência respiratória (FR), saturação da hemoglobina pelo oxigênio (SpO<sub>2</sub>), período anestésico hábil (PAH) e de retorno à deambulação (PRD). Após 45 dias os animais foram eutanasiados para avaliação histológica da medula espinhal. Em todos os grupos houve hipotensão, mas apenas no GX houve bradicardia. Todos os animais apresentaram bradipnéia e apenas em GX a SpO<sub>2</sub> manteve-se dentro dos limites fisiológicos. Quanto ao PAH e ao PRD GX e GD não diferiram entre si e foram maiores que GC. Na avaliação histopatológica observou-se a ocorrência de degeneração Walleriana e edema axonal em todos os grupos. Os agonistas  $\alpha_2$  avaliados prolongaram a anestesia e o bloqueio motor promovidos pela lidocaína. Nas doses empregadas a xilazina e a dexmedetomidina provocaram efeitos supraespinhais. As alterações histológicas não puderam ser atribuídas aos agonistas  $\alpha_2$ .

Palavras chave: agonistas  $\alpha_2$ ; neurotoxicidade; espinhal; desmielinização



## Abstract

The aim of this experiment was to assess the use of dexmedetomidine or xylazine by epidural route in rabbits. For this 18 animals were randomized into three groups according to the drug used: control group (CG) – water for injection + lidocaine 2%; dexmedetomidine group (DG) – dexmedetomidine 0,01mg/kg + lidocaine; and xylazine group (XG) – xylazine 3mg/kg + lidocaine. Were evaluated heart rate (HR), systolic arterial pressure (SAP), respiratory rate (RR), saturation of haemoglobin with oxygen (SpO<sub>2</sub>), anesthesia duration (AD) and time of walk return (TWR). After forty five days all rabbits were euthanized for spinal cord histopathologic examination. There was hypotension in all animals but only in XG there was bradycardia. Bradypnea occurred in all groups and SpO<sub>2</sub> remained normal only in XG. XG and DG don't were different in AD and TWR, but were more lasting than CG. In histopathologic exam were seen Wallerian degeneration and axonal swelling. Dexmedetomidine and xylazine prolonged anesthesia and motor block caused by lidocaine. In the doses used, the drugs caused supraspinal effects. The histologic findings don't could to be attributed by use of the  $\alpha_2$  agonists adrenergic.

Key words:  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists; neurotoxicity; spinal route; demyelination

## Introdução

A adição de adjuvantes aos anestésicos locais utilizados pela via epidural tem se mostrado uma ferramenta promissora no alívio da dor pós-operatória. Assim as principais vantagens da administração de fármacos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos por esta via são redução do requerimento de anestésicos gerais, o aumento do período hábil de anestésicos locais associados e principalmente, a promoção de analgesia duradoura e de boa qualidade sem os efeitos indesejáveis típicos da utilização dos opióides (CASSU et al., 2010; NATALINI et al., 2011).

A xilazina é o agonista  $\alpha_2$  mais utilizado na sedação de animais e é o que tem a menor especificidade  $\alpha_2:\alpha_1$  (160:1). Já a dexmedetomidina possui especificidade dez vezes maior, a mais alta dentre os fármacos da sua classe, o que a torna uma alternativa atraente para sedação, devido à menor ocorrência de efeitos colaterais. Ambos promovem boa analgesia quando utilizados sistemicamente, porém a sedação e os efeitos depressores cardiorrespiratórios também ocorrem (TRANQUILI et al., 2007) desencorajando a sua utilização como analgésicos.

A medula espinhal é o principal local de ação antinociceptiva dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos (FEIN, 2012) e por isso a aplicação de tais fármacos no espaço epidural promove analgesia segmentar, a qual restringe-se às regiões correspondentes ao local de deposição do fármaco (GUIRRO et al., 2009).

Apesar da popularidade da xilazina entre os veterinários, as pesquisas que avaliam sua utilização pela via epidural ainda são muito pontuais, ao contrário do que acontece com a dexmedetomidina, que tem uso recomendado inclusive em humanos (GUPTA et al., 2011). Grande parte da não utilização dos agonistas  $\alpha_2$  por essa via deve-se ao receio da ocorrência de neurotoxicidade. Neste sentido objetivou-se com esse estudo avaliar, quanto aos aspectos anestesiológicos e à neurotoxicidade, os efeitos da administração epidural de doses sedativas da xilazina e da dexmedetomidina associadas à lidocaína em coelhos.

## Material e métodos

O experimento foi realizado no Hospital Veterinário (HV) do Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) em Patos, Paraíba, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição (CEP 90 – Protocolo N° 28/2010).

Foram utilizados 18 coelhos com idade de  $18 \pm 5$  meses (média  $\pm$  desvio padrão) e peso de  $2,1 \pm 0,3$  kg, 10 machos e 8 fêmeas, distribuídos aleatoriamente em três grupos com igual número de animais, de acordo com o fármaco utilizado: Grupo Controle (GC) – água para injeção + lidocaína; Grupo Dexmedetomidina (GD) – dexmedetomidina, 0,01mg/kg (Dexdomitor 0,5mg/ml, Orion Pharma, Finlândia) + lidocaína; e Grupo Xilazina (GX) – xilazina, 3mg/kg (Xilazina 10% Vetec, Laboratório Vetec, Argentina) + lidocaína. Em todos os grupos a lidocaína (Lidovet 2%, Laboratórios Bravet, Brasil) foi empregada na dose de 2mg/kg. As doses dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos foram selecionadas com base nas doses sedativas para a espécie (LESTER et al., 2012) e o volume administrado foi ajustado para 0,3ml/kg, em todos os grupos, com água para injeção.

No dia do experimento foi implantado um cateter n° 24G na veia auricular marginal, através do qual se forneceu NaCl a 0,9% (4ml/kg/h) durante as avaliações, e induziu-se a anestesia com propofol 1%, na dose de 6mg/kg. Imediatamente após a administração do propofol, cada animal foi colocado na calha de Claude Bernard, em decúbito esternal para o puncionamento entre L7 e S1. O posicionamento da agulha no espaço epidural foi comprovado pela ausência de resistência à aplicação de 0,1ml de água para injeção e pelo relaxamento da cauda e membros pélvicos no minuto seguinte à aplicação da solução selecionada.

Dez minutos após a punção cada animal foi posicionado em decúbito lateral sobre um colchão térmico e instrumentado. A cirurgia iniciou-se 20 minutos após a administração da anestesia epidural e teve sua duração padronizada em 30 minutos. O procedimento cirúrgico foi realizado como parte de outro experimento e consistiu na perfuração da região proximal de ambas as tíbias. Caso o animal demonstrasse sinais de dor durante a cirurgia ou tentasse levantar, aplicava-se propofol (5 mg/kg), em *bolus* intravenoso.

Os registros foram realizados em sete momentos (M0, M1, M2, ..., M6) sendo o M0 imediatamente antes da aplicação do propofol, o M1 10 minutos após e os demais momentos ocorreram em intervalos de 10 minutos nos quais foram registrados:

frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), e alterações do ritmo cardíaco por meio de um eletrocardiograma (Eletrocardiograma TEB ECGPC – Tecnologia Eletrônica Brasileira Ltda); saturação parcial da hemoglobina pelo oxigênio (SpO<sub>2</sub>) em porcentagem, e temperatura retal (TR) em °C, ambas com o emprego de um monitor multiparamétrico (InMax Color - Instramed Ind. Médico Hospitalar Ltda, Brasil); frequência respiratória (FR), em movimentos por minuto (mpm), através da contagem dos movimentos torácicos; e pressão arterial sistólica (PAS) em mmHg, pelo método oscilométrico com auxílio de Doppler vascular (Doppler Vascular Portátil DV610 Medmega) com manguito de 4,2 cm utilizando-se a artéria radial. Para registro da PAS foram feitas cinco mensurações a cada momento, a maior e a menor foram eliminadas e considerou-se para registro a média aritmética das demais.

O requerimento total de propofol (RP) foi registrado para cada animal em mg/kg e consistiu na quantidade de propofol utilizada entre M1 e M6.

Durante a cirurgia os animais respiraram ar enriquecido com O<sub>2</sub> puro, via máscara, e permaneceram aquecidos com colchão térmico até que deambulassem espontaneamente.

Durante a recuperação foi avaliada a resposta à dor profunda pelo pinçamento das falanges dos membros pélvicos com pinça hemostática de Kelly fechada até a primeira trava da cremalheira, caso não houvesse reação do animal. Essa avaliação foi efetuada a partir do término da cirurgia, a intervalos de 10 minutos nos primeiros 30 minutos e em seguida a cada 20 minutos até que o animal manifestasse resposta comportamental ao estímulo aplicado (vocalizar, olhar para o membro ou tentativa de fuga).

Os períodos, em minutos, compreendidos entre a realização da anestesia epidural e o retorno da sensibilidade à dor profunda nos membros pélvicos e da anestesia até a deambulação normal foram denominados respectivamente como período anestésico hábil (PAH) e período de retorno à deambulação (PRD).

Os animais foram avaliados diariamente quanto a alterações na marcha por 45 dias e ao término desse período foram eutanasiados com aplicação de tiopental sódico (120mg/kg, via intravenosa) para retirada dos segmentos medulares torácico (T1 a T13) e lombossacral (L1 a S3). Esses segmentos foram imediatamente colocados em formaldeído a 10% tamponado onde permaneceram por cinco dias para completa fixação. Em seguida os segmentos foram clivados em cinco subunidades cada: T1; T2;

...; T5; e L1; L2; ...; L5; a partir das quais foram confeccionadas as lâminas de microscopia coradas em hematoxilina e eosina.

As lâminas de microscopia foram avaliadas no Laboratório de Patologia Animal do HV/UFCG. Os achados histopatológicos foram quantificados em cada segmento e foram consideradas apenas as lesões lombossacrais que, no mesmo animal, se apresentaram em quantidade igual ou superior a 50% em relação às lesões torácicas.

Todos os registros foram realizados por avaliadores que não tinham conhecimento do tratamento empregado (estudo cego).

Para avaliação estatística das variáveis paramétricas foram utilizados os testes de Friedman na comparação entre momentos e ANOVA de duas vias na comparação das variâncias entre grupos. Para as variáveis não paramétricas utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis entre momentos e ANOVA de uma via na comparação entre grupos. Nas comparações entre momentos consideraram-se apenas as variações em relação ao M0. Todos os testes foram comparados a um nível de significância de 5%. Os dados referentes ao RP e à histopatologia foram comparados descritivamente.

#### Resultados e discussão

A adição de xilazina à lidocaína pela via epidural dispensou a utilização de propofol durante a cirurgia, efeito não observado com a dexmedetomidina. Entretanto a adição de dexmedetomidina proporcionou uma redução de 55% no RP (5,4mg/kg no GD e 12mg/kg no GC). Essa discrepância provavelmente ocorreu devido a não equipotência sedativa entre as doses de xilazina e dexmedetomidina empregadas.

Quando a dose do agonista  $\alpha_2$  empregado pela via epidural é equivalente à empregada pelas outras vias, os efeitos sistêmicos sobressaem e o animal apresenta sedação, devido à ação supraespinal do fármaco redistribuído a partir dos vasos espinhais e líquido cefalorraquidiano (ALMEIDA et al. 2004). Neste caso a sedação dos coelhos foi necessária para a realização do procedimento cirúrgico e não prejudicou a observação das diferenças entre os PAH e PRD, uma vez que a partir de M6 todos os animais, com exceção de um animal do GX, apresentaram-se em estação nos primeiros 10 minutos, apesar de não deambularem.

A adição da xilazina ou dexmedetomidina à lidocaína proporcionou um aumento médio de 37% no PRD, significativo em relação ao GC, mas sem diferença entre GX e GD (Fig 1), o que pode ser atribuído ao prolongamento do bloqueio motor, porém os

dados referentes à interação entre os agonistas  $\alpha_2$  testados e a lidocaína no tocante ao bloqueio motor são conflitantes e não se conhece os mecanismos de tal efeito.

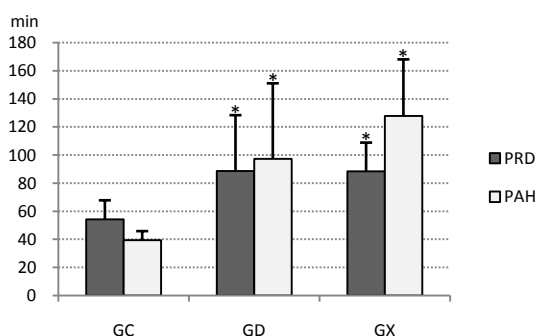


Figura 1 – Média e desvio padrão do período de retorno à deambulação (PRD) e do período anestésico hábil (PAH), por grupo experimental de coelhos submetidos a anestesia epidural com xilazina ou dexmedetomidina associada a lidocaína. GC – Grupo Controle, GD – Grupo Dexmedetomidina, GX – Grupo Xilazina. \* Diferença em relação ao GC.

Konakci et al. (2007) trabalhando com coelhos não observaram diferença entre o relaxamento muscular promovido pela dexmedetomidina, associada ou não à lidocaína, mas em gatas (DORIGON et al., 2009) houve um maior miorraxamento em relação as que receberam NaCl 0,9%. Em ovinos e equinos a xilazina aplicada isoladamente pela via epidural pode causar bloqueio motor (DE ROSSI e SEGURA, 2001; HAERDLANDERER et al., 2005) e se associada à lidocaína promove um período de bloqueio motor inferior ao promovido pela bupivacaína e pela associação lidocaína/epinefrina em ovinos (ROSTAMI e VESAL, 2012). O aumento do PRD, no GX e no GD, indica que houve sinergismo entre os agonistas  $\alpha_2$  e a lidocaína, já que os animais apresentavam-se despertos, apesar de relutantes em deambular.

Em relação ao PAH em ambos os tratamentos (GX e GD) foi maior que o do GC, porém sem diferirem estatisticamente entre si (Fig 1). Apenas dois animais (no GC) apresentaram retorno da função sensitiva antes do término da cirurgia, 35 minutos após a realização da anestesia epidural.

A adição da xilazina à lidocaína 2% promoveu um aumento médio de 220% no PAH (Fig 1), o dobro do descrito em cães por Gasparini et al. (2007), nos quais houve um aumento médio de 100% neste parâmetro. Comparando-se os tratamentos, os achados relativos ao PAH se assemelham aos de Pohl et al. (2012) que não registraram diferença estatisticamente significativa entre os cães que receberam xilazina ou dexmedetomidina. Entretanto Souza et al. (2010) não registraram diferença significativa ao comparar a utilização da dexmedetomidina pelas vias epidural (4 $\mu$ g/kg) e

endovenosa em gatas, apesar de reduzirem o requerimento analgésico pós-operatório da lidocaína. O prolongamento do PAH está relacionado à ação antinociceptiva espinal dos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos devido a inibição da liberação de NO e glutamato, inibição de fibras C e aumento da concentração de noradrenalina (MILLAN, 2002).

Em todos os grupos inclusive no GC houve redução média na FR em mais de 50% a partir de M1. O GX apresentou tendência ao declínio ao longo das avaliações com as menores médias, apesar de ter ocorrido diferença estatística entre os grupos apenas em M5 e M6 (tab 1). Este é o principal efeito adverso do propofol, podendo até mesmo ocorrer apneia transitória em coelhos (LESTER et al., 2012) efeito também relacionado à utilização de agonistas  $\alpha_2$  pela via epidural (VALVERDE, 2008). Entretanto, apesar de os coelhos do GX terem apresentado a maior redução da FR houve tendência a inversão nos valores quanto à SpO<sub>2</sub> (tab 1), significativa apenas em M4. Isto ocorreu provavelmente devido ao aumento do volume corrente, já que a xilazina, diferente da dexmedetomidina, não compromete os mecanismos compensatórios da função respiratória (TRANQUILI et al., 2007).

Tabela 1 – Média ( $\mu$ ) e desvio padrão (s) da frequência respiratória (FR), da saturação da hemoglobina pelo O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) e da temperatura retal (TR), por grupo experimental de coelhos submetidos a anestesia epidural com xilazina ou dexmedetomidina associada a lidocaína, ao longo dos momentos.

		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
GC	$\mu$	166,4	69,20*	62,40*	60,80*	79,20*	78,4*	81,6*
	s	48,13	13,97	15,90	9,12	20,67	21,28	17,52
FR (mpm)	$\mu$	154,75	71,12*	71,5*	75,62*	74,75*	72,75*	73,42*
	s	67,37	36,95	35,68	35,99	41,53	35,65	40,21
GX	$\mu$	175,33	53,66*	51,33*	56,66*	52,33*	46* <sup>†</sup>	46,33* <sup>†</sup>
	s	22,40	6,25	8,55	7,34	5,43	6,57	9,83
GC	$\mu$	92,2	83,6*	87,6*	90,0*	89,8*	89,8*	84,4*
	s	2,77	8,65	6,50	2,45	2,49	2,86	10,90
SpO <sub>2</sub> (%)	$\mu$	94,25	89,75*	90,375	91,25	88,625‡	90,25*	90,75
	s	1,91	5,31	4,63	3,58	3,20	3,96	4,59
GX	$\mu$	93,00	90,83	91,83	91,83	93,33‡	94,00	90,67
	s	2,83	4,62	2,40	3,87	3,14	3,16	5,96
GC	$\mu$	38,4	38,1	38,0	37,5*	38,3	37,6*	38,1
	s	1,3	1,2	0,6	0,4	0,7	0,4	0,3
TR (°C)	$\mu$	38,7	38,3	37,6	37,6	37,4	36,7*	36,7*
	s	0,6	0,8	1,2	1,2	1,2	1,6	1,4
GX	$\mu$	39,2	38,4	37,5*	37,9*	37,6*	37,4*	37,6*
	s	0,5	0,7	1,1	1,2	0,9	1,6	1,2

\* Diferente de M0. <sup>†</sup> Diferença em relação a GD e GC. <sup>‡</sup> Diferença entre os tratamentos e semelhante ao controle.

Apesar do aquecimento dos animais houve hipotermia em todos os grupos, porém sem diferirem entre si estatisticamente. Os animais do GD apresentaram hipotermia ( $36.7 \pm 1,56^{\circ}\text{C}$ ) a partir de M5 (tab 1). Apesar da redução da temperatura no GX em todos os momentos, esta não foi tão significativa clinicamente quanto em GD. Este efeito é comum aos fármacos agonistas de receptores  $\alpha_2$  e se deve a depressão do centro termorregulador no hipotálamo e a redução da atividade muscular (SINCLAIR, 2003).

As médias de FC dos animais do GX foram significativamente menores que as do GC e GD. A dexmedetomidina promoveu alterações menos intensas e duradoras que a xilazina sem diferir significativamente do controle, já que no GD houve redução significativa apenas nos primeiros 30 minutos pós-epidural e a partir de então houve tendência à retomada dos valores basais. Quanto ao GX a redução foi bem mais



acentuada, havendo diferença significativa entre M0 e todos os demais momentos (Fig 2). No GC a FC não variou significativamente ao longo dos momentos. Não foram observadas alterações do ritmo cardíaco.

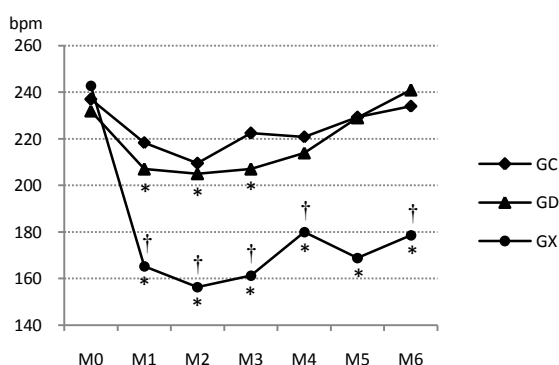


Figura 2 – Médias da frequência cardíaca, por grupo experimental de coelhos submetidos a anestesia epidural com xilazina ou dexmedetomidina associada a lidocaína, ao longo dos momentos. GC – Grupo Controle, GD – Grupo Dexmedetomidina, GX – Grupo Xilazina. \*Diferença em relação ao M0. †Diferença em relação a GC e GD.

A redução da FC também foi observada por Lavor et al. (2004), com a xilazina pela via epidural em cães e Pohl et al. (2012) observaram, também em cães, médias de FC inferiores nos animais que receberam xilazina quando comparados aos que receberam dexmedetomidina, ambas pela via epidural. Entretanto as variações descritas em ambos os trabalhos se mantiveram dentro de limites aceitáveis para a espécie trabalhada, o que não aconteceu com os coelhos do experimento aqui relatado.

A bradicardia é o principal efeito cardiovascular decorrente da administração epidural de agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos (CASSU et al., 2010; SOUZA et al. 2010; LIMA et al., 2011; POHL et al., 2012). Entretanto, para que ocorra é necessário que o volume total administrado alcance as cinco primeiras vértebras torácicas, origem de nervos cardíacos (KOZIAN et al., 2005), mas o volume empregado foi abaixo do utilizado por Konakci et al. (2007) (0,54ml/kg), que não evidenciaram qualquer alteração cardiovascular. Desse modo é provável que os efeitos supraespinhais tenham promovido a bradicardia, uma vez que os animais de GD e GX apresentaram um efeito que se manifesta apenas com a ação supraespinhal, a sedação (DE ROSSI et al., 2003).

Quanto à PAS ocorreu diferença significativa entre os grupos apenas no M6, quando a média do GX foi inferior à do GC e GD. Em relação aos momentos, no GC não houve diferença, já os animais do GD apresentaram redução significativa em relação ao M0 no M2 e M3. No GX houve redução significativa a partir do M3 (Fig 3).

Em todos os grupos a PAS manteve-se abaixo dos valores de referência para a espécie (120-180mmHg) (LESTER et al., 2012).

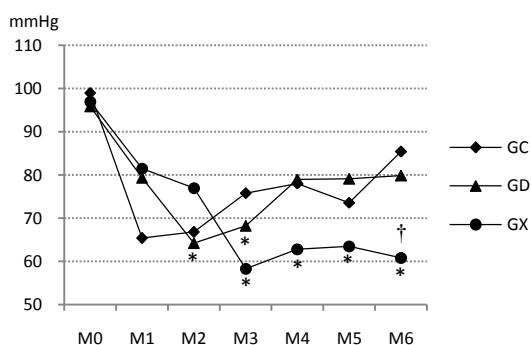


Figura 3 – Médias da pressão arterial sistólica, por grupo experimental de coelhos submetidos a anestesia epidural com xilazina ou dexmedetomidina associada a lidocaína, ao longo dos momentos. GC – Grupo Controle, GD – Grupo Dexmedetomidina, GX – Grupo Xilazina. \* Diferença em relação a M0. †Diferença em relação a GD e GC

A tendência das médias da PAS seguiu a tendência da FC com os animais do GD apresentando tendência à ascensão a partir de M2 e com GX apresentando as menores médias. Os mesmos segmentos medulares envolvidos na bradicardia podem desencadear hipotensão (EISENACH et al., 1996), entretanto o mais provável é que tenha ocorrido devido à ação supraespinhal, já que os mesmos núcleos noradrenérgicos pontinobulbares responsáveis pela hipotensão promovem sedação (MILLAN, 2002). Estes mecanismos adrenérgicos predominaram em GX, uma vez que não houve consumo de propofol.

No GD certamente o propofol foi decisivo para ocorrência da hipotensão, já que esta também ocorreu no GC e é descrita como um efeito colateral comum deste fármaco em coelhos, devido a ação inotrópica negativa, redução do débito cardíaco e vasodilatação periférica concomitantes (ROYSE et al., 2008). Konakci et al. (2008) administraram dexmedetomidina na mesma dose, espécie e via de administração e não registraram quaisquer alterações cardiovasculares, provavelmente porque em seu delineamento experimental não houve indução anestésica no dia do experimento.

Não foi possível comparar as diferenças entre a ocorrência das lesões histopatológicas porque quatro animais (dois do GX, um do GD e um GC) não puderam ser eutanasiados, o que inviabilizou a avaliação estatística.

Na avaliação histológica dos segmentos medulares lombossacrais do GX identificou-se um animal com degeneração Walleriana e outro com edema axonal. No

GD houve um animal com degeneração Walleriana e edema axonal, e um animal com edema axonal. No GC foi observada degeneração Walleriana em dois animais, um deles apresentando edema axonal concomitante, e em outro apenas edema axonal (Fig 4). Não houve um padrão anatômico de distribuição das lesões e nenhum coelho apresentou qualquer manifestação clínica de neurotoxicidade.

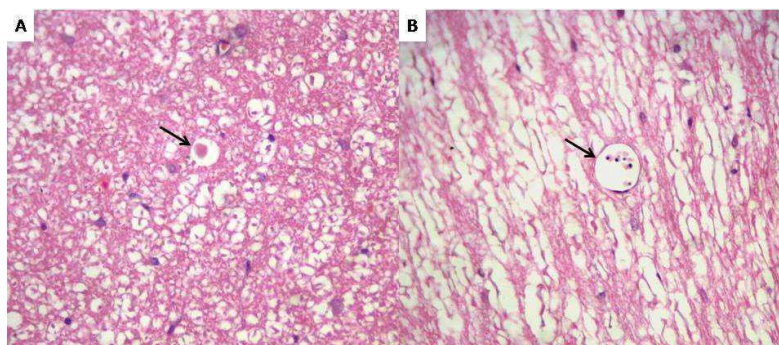


Figura 4 – Fotomicrografia de segmento medular de coelhos submetidos a anestesia epidural com xilazina ou dexmedetomidina associada à lidocaína. HE 40x. A – Edema axonal (seta) em segmento L3 de coelho anestesiado com xilazina associada à lidocaína, pela via epidural. B – Degeneração Walleriana (seta) em segmento L2 de coelho anestesiado com dexmedetomidina associada à lidocaína, pela via epidural.

A presença de degeneração Walleriana e edema axonal no grupo controle não permite a atribuição de sua ocorrência ao uso da xilazina ou da dexmedetomidina. Por outro lado Yamashita et al. (2003) afirmam que, em coelhos, a lidocaína em altas concentrações (10%) provoca degeneração Walleriana e atribuem os sintomas neurotóxicos transitórios relatados em humanos à ocorrência desta lesão em menor intensidade, em virtude da utilização deste anestésico em doses terapêuticas. Konakci et al. (2008), avaliando a neurotoxicidade da dexmedetomidina administrada pela via epidural na mesma espécie, encontraram as mesmas lesões, e não houve diferença entre os que receberam lidocaína 2%, dexmedetomidina (10 $\mu$ g) ou ambas.

Como não há estudos demonstrando consistentemente a ocorrência de danos ao cordão espinhal decorrentes da utilização de dexmedetomidina, Gupta et al. (2011) recomendam a sua utilização em humanos devido aos efeitos antinociceptivos produzidos. Quanto a xilazina não foram encontrados trabalhos associando sua utilização neuroaxial à ocorrência de neurotoxicidade e os dados aqui apresentados não permitem inferir quanto à segurança de sua utilização.

## Conclusão

Quanto a duração a xilazina na dose de 3mg/kg promove analgesia segmentar equipotente à dexmedetomidina na dose de 10µg/kg, quando administradas pela via epidural em coelhos e dispensa o uso de outros fármacos para contenção farmacológica, porém os efeitos depressores cardiovasculares e respiratórios constituem um fator limitante ao emprego da técnica. A dexmedetomidina na dose empregada não promove contenção farmacológica satisfatória. Não foi possível associar os achados histopatológicos aos agonistas  $\alpha_2$  avaliados.

## Referências bibliográficas

- ALMEIDA R. M.; VALADÃO C. A. A.; MORENO J. C. D. et al. Efeitos da administração epidural de amitraz, xilazina ou dimetil sulfóxido em vacas. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, v. 56, n. 6, p. 723-732, 2004.
- CASSU, R. N.; MELCHERT, A.; MACHADO, G. M.; MEIRELLES, C. C. Anestesia peridural com lidocaína isolada ou associada à clonidina: efeito cardiorrespiratório e analgésico em cães. **Ciência Rural**, v. 40, n. 10, p. 2129-2134, 2010.
- DE ROSSI, R.; FERREIRA, J. Z.; BENITES, A.P.; et al. Perineal analgesic actions of epidural clonidine in cattle. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 2, p. 63-70, 2003.
- DE ROSSI, R.; SEGURA, I. A. G. Efeitos analgésicos, hemodinâmicos e respiratórios da cloridrato de xilazina epidural caudal em eqüinos. **A Hora Veterinária**, v. 120, p. 49-53, 2001.
- DORIGON, O.; OLESKOVICZI, N.; MORAES, A. N. et al. Dexmedetomidina epidural em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia total intravenosa com propofol e pré-medicadas com cetamina S(+) e midazolam. **Ciência Rural**, v. 39, n. 3, p. 791-797, 2009.
- EISENACH, J. C.; DE KOCK, M.; KLIMSHA, W. Alpha2-adrenergic agonists for regional anesthesia: a clinical review of clonidine (1984-1995). **Anesthesiology**, v. 85, n. 3, p. 655-674, 1996.
- FEIN, A.; Pain in the brain. In: \_\_\_\_\_. Nociceptors and the perception of pain. Farmington: University of Connecticut Health Center - Department of cell biology, 2012. Cap 8. p.133-145. Disponível em:  
[http://cell.uhc.edu/pdf/fein/nociceptors\\_fein\\_2012.pdf](http://cell.uhc.edu/pdf/fein/nociceptors_fein_2012.pdf) Acesso em: 12/02/2013.
- GASPARINI, S. S. et al. Anestesia epidural com ropivacaína, lidocaína ou associação de lidocaína e xilazina em cães: Efeitos cardiorrespiratório e analgésico. **Ciência Rural**, v. 37, n. 2, p. 418-424, 2007.
- GUIRRO, E. C. B. P.; SOBRINHO, G. R.; FERREIRA, I. M. M.; VALADÃO, C. A. A.; Injeção epidural preventiva de xilazina ou amitraz em eqüinos: efeitos clínicos e comportamentais. **Ciência Rural**, v. 39, n. 2, p. 442-446, 2009.
- GUPTA, R; BORA, J.; VERMA, R. et al. A comparative study of intrathecal dexmedetomidine and fentanyl as adjuvants to Bupivacaine. **J. Anaesthesiol Clin Pharmacol**, v.27, n. 3, p. 339-343, 2011 DOI:10.4103/0970-9185.83678

HAERDI-LANDERER, M. C.; SCHLEGEL, U.; NEIGER-AESCHBACHER, G. The analgesic effects of intrathecal xylazine and detomidine in sheep and their antagonism with systemic atipamezole. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, p. 297–307, 2005.

KONAKCI, S.; ADANIR, T.; YILMAZ, G.; REZANKOY, T. The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 25, p. 403–409, 2008.

KOZIAN, A.; SCHILLING, T.; HACHENBERG, T. Non-analgetic effects of thoracic epidural anaesthesia. **Current Opinion in Anaesthesiology**. v. 18, n. 1, feb. p 29-34, 2005.

LAVOR, M. S. L.; POMPERMAYER, L. G.; SOUSA, A. P.; DUARTE, T. S. Estudo comparativo dos efeitos da xilazina, butorfanol, quetamina e lidocaína por via epidural em cães. **Ars veterinária**, v. 20, n. 2, p. 195-202, 2004.

LESTER, P. A.; MOORE, R. M.; SHUSTER, K. A.; MYERS, D. D. Anesthesia and Analgesia. In: Suckow, M. A.; Stevens, K. A.; Wilson, R. P. The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents. London: Elsevier. 2012

LIMA, D. A. S. D.; SOUZA, A. P.; SANTANA, V. L. et al. Anestesia epidural com associação medetomidina e lidocaína, em gatos pré-medicados com acepromazina e midazolam. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 63, n. 2, p. 308-316, 2011.

MILLAN, M. J.; Descending control of pain. **Progress in Neurobiology**, v. 66, p. 355–474, 2002.

NATALINI, C. C.; CRUZ, F. S. F.; BOPP, S. Analgesia epidural com clonidina ou sufentanil epidural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia geral inalatória. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 39, n. 4, p. 992 - 1001, 2011.

POHL, V. H.; CARREGARO, A. B.; LOPES, C. et al. Epidural anesthesia and postoperative analgesia with  $\alpha_2$  adrenergic agonists and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 76, p. 215–220, 2012.

ROSTAMI, M.; VESAL, N. J. S. The effects of adding epinephrine or xylazine to lidocaine solution for lumbosacral epidural analgesia in fat-tailed sheep. **Afr Vet Assoc**. v. 83, n. 1, p. E1-7, 2012.

ROYSE, C. F.; LIEW, D. F. L.; WRIGHT, C. E. et al. Persistent depression of contractility and vasodilation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. **Anesthesiology**, v. 108, p.87–93, 2008.

SINCLAIR, M. D. A review of the physiological effects of  $\alpha_2$ -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **Can Vet J.** v. 44, n. 11, p.885–897. Nov, 2003.

SOUZA, S. S.; INTELISANO, T. R.; DE BIAGGI, C. D. et al. Cardiopulmonary and isoflurane-sparing effects of epidural or intravenous infusion of dexmedetomidine in cats undergoing surgery with epidural lidocaine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 106–115, 2010. doi:10.1111/j.1467-2995.2009.00512.x

YAMASHITA, A.; MATSUMOTO, M.; MATSUMOTO, S.; et al. A comparison of the neurotoxic effects on the spinal cord of tetracaine, lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine administered intrathecally in rabbits. **Anesth Analg.** v. 97, n. 2, 512-9, 2003.

TRANQUILI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A.; **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia.** 4ed. Iowa: Blackwell publishing, 2007. 1073p.

VALVERDE, A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 38, n. 6, p. 1205-30, 2008. doi:10.1016/j.cvsm.2008.06.004

## CONCLUSÃO GERAL

A utilização de fármacos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos pela via epidural ou intratecal em animais é perfeitamente factível, apesar da possibilidade de sedação e decúbito. A associação de dexmedetomidina ( $10\mu\text{g}/\text{kg}$ ) ou xilazina ( $3\text{mg}/\text{kg}$ ) à lidocaína pela via epidural em coelhos prolonga o período anestésico, mas promovem alterações respiratórias e cardiovasculares que limitam o uso da técnica e os achados histopatológicos encontrados não permitem atribuir a ocorrência de neurotoxicidade aos fármacos avaliados.



## **ANEXOS**

Normas para elaboração da dissertação e tese

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL CAMPUS DE PATOS  
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA VETERINÁRIA

**NORMA Nº 01/2011**

Altera a NORMA Nº 01/09 de 04 de fevereiro de 2009 e acrescenta novos critérios para a elaboração e defesa da dissertação e tese do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da UFCG.

O Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, no uso de suas atribuições, de conformidade com a legislação em vigor, e nos termos da Resolução Nº 13/02 do CONSEPE e do seu Regulamento.

**RESOLVE:**

Art. 1º Decide modificar a redação do § 1º do art. 2º da norma 01/2009 e estabelece que o aluno deva apresentar, antes da defesa, o comprovante de submissão dos trabalhos da dissertação e tese às revistas Qualis A1, A2, B1 e B2 da CAPES.

§ 1º - O corpo da dissertação será constituído por capítulos, pelo menos dois, e poderão ser da seguinte forma:

I - uma revisão da literatura e um trabalho já enviado a uma revista científica Qualis citadas no Caput do artigo;

II - dois trabalhos enviados à revista Qualis citadas no Caput do artigo.

§ 2º - O corpo da tese poderá ser constituído por:

I - três trabalhos submetidos a revistas científicas Qualis citadas no Caput do artigo;

II - dois trabalhos submetidos a revistas científicas Qualis citadas no Caput do artigo e uma revisão da literatura.

§ 3º Os demais itens relacionados com a elaboração da dissertação deverão seguir as normas no Anexo.

Art. 2º A qualificação do doutorado deverá ser feita em um prazo de 30 (trinta) meses após o ingresso do doutorando no Programa.

Art. 3º A presente Norma entra em vigor a partir da data de sua publicação.

#### NORMAS PARA ELABORAÇÃO DA DISSERTAÇÃO E TESE

O corpo da dissertação será constituído por capítulos, pelo menos dois: 1- Revisão da literatura e 2- um trabalho nas normas da revista científica Qualis A ou B da CAPES o qual será enviado, obedecendo ao prazo máximo de 30 dias após a defesa.

Ao invés da revisão de literatura, o aluno poderá apresentar outro artigo científico, na mesma linha de pesquisa. A dissertação constará, dessa forma, de dois artigos científicos, um título que abranja os dois artigos, uma introdução e conclusões relacionadas aos dois artigos.

O trabalho será redigido seguindo as normas da revista para a qual será enviado. A revisão da literatura, se não tiver sido enviada para outra revista, deve seguir as mesmas normas que o trabalho a ser enviado, deverá ser incluída versão em inglês e português. Se a dissertação constar de mais de um trabalho original, estes deverão seguir as normas das respectivas revistas para as quais serão enviados.

Em todos os casos, no final da dissertação devem ser incluídas, como anexo, as normas da (s) revista (s) para as quais os trabalhos serão enviados. Para a formação da dissertação, será utilizada a folha A4. O estilo da fonte deve ser Times New Roman, tamanho 12 e espaçamento 1,5 entre as linhas.

Na capa será incluído o nome da instituição, abaixo o título, ao lado direito à descrição da dissertação sem constar à área, abaixo o nome do mestrando e por último o nome da cidade, Estado e data. A contracapa será constituída da mesma forma da capa, acrescentando-lhe apenas o nome do orientador e no verso, a ficha catalográfica.

No caso do aluno optar pela apresentação deverá ser incluída uma introdução com uma explicação dos dois trabalhos. No final, após o último capítulo deverão ir as conclusões do (s) trabalho (s). Tanto na apresentação quanto nos diferentes capítulos e conclusões, nos exemplares para a defesa da dissertação deve ser incluído, à direita da folha, a numeração das linhas, exceto na versão final.

O sumário será antes da introdução. As Figuras, Tabelas ou Quadros devem ser incluídos dentro dos resultados, em folhas separadas, com não mais de 4 Figuras, Quadros ou Tabelas por folha.

Um volume deverá ser entregue à coordenação 45 dias antes da defesa para ser encaminhado a um revisor para avaliação se o mesmo está apto à defesa.

Cinco exemplares da dissertação devem ser entregues à coordenação, no mínimo 30 dias antes da defesa. Após a defesa o mestrando deverá entregar na coordenação do programa 5 (cinco) exemplares da dissertação, com pelo menos 2 (duas) em capa dura, no prazo previsto no regimento (30 dias após a defesa). Obrigatoriamente deverá constar a ficha catalográfica.

Na versão final da dissertação não deve constar o anexo da cópia do trabalho em inglês a ser publicado na revista, mas somente a cópia do trabalho em português. No anexo deverá constar uma folha mencionando o site da revista em que o artigo será publicado. Deverá ser entregue na Coordenação em separado uma cópia do artigo escrito em inglês, com as devidas correções da banca, a ser enviado para publicação.

Agradecimentos e dedicatórias serão optativos.

Entregar uma cópia em CD da dissertação e/ou tese em pdf em um único arquivo. Deverá ser idêntico à versão impressa. Não será aceito a dissertação em mais de um arquivo.

Patos, 03 de junho de 2011.

Prof. Dr. Franklin Riet Correa  
Coordenador do PPGM

## NORMAS PARA CAPÍTULO I

**1. CIÊNCIA RURAL** - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias, que deverão ser destinados com exclusividade.

**2. Os artigos científicos, revisões e notas** devem ser encaminhados via [eletrônica](#) e editados em idioma Português ou Inglês. Todas as linhas deverão ser numeradas e paginadas no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm com, no máximo, 25 linhas por página em espaço duplo, com margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman e tamanho 12. **O máximo de páginas será 15 para artigo científico, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e figuras.** Figuras, gráficos e tabelas devem ser disponibilizados ao final do texto e individualmente por página, sendo que **não poderão ultrapassar as margens e nem estar com apresentação paisagem.**

**3. O artigo científico deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão e Referências; Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição; Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão** (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)).

**4. A revisão bibliográfica deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; e Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão** (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)).

**5. A nota deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Texto (sem subdivisão, porém com introdução; metodologia; resultados e discussão e conclusão; podendo conter tabelas ou figuras); Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa**

**envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)).

6. Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista [www.scielo.br/cr](http://www.scielo.br/cr).

7. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês e português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave, resumo e demais seções quando necessários.

8. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

9. As Referências deverão ser efetuadas no estilo ABNT (NBR 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

9.1. Citação de livro:  
JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.

TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

9.2. Capítulo de livro com autoria:  
GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

9.3. Capítulo de livro sem autoria:  
COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: \_\_\_\_\_. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90.  
TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: \_\_\_\_\_. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

9.4. Artigo completo:  
O autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers), conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICHS, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidade opcional), v.37, p.153-164, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(00\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(00)00016-3)>. Acesso em: 20 nov. 2008. doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Resposta de *Sitophilus oryzae* (L.), *Cryptolestes ferrugineus* (Stephens) e *Oryzaephilus surinamensis* (L.) a diferentes concentrações de terra de diatomácea em trigo armazenado a granel. **Ciência Rural**, Santa Maria (Cidade opcional), v. 38, n. 8, p.2103-2108, nov. 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-84782008000800002&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782008000800002&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 25 nov. 2008. doi: 10.1590/S0103-84782008000800002.

#### 9.5. Resumos:

RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236.

#### 9.6. Tese, dissertação:

COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/ Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria.

#### 9.7. Boletim:

ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20).

#### 9.8. Informação verbal:

Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

## 9.9. Documentos

eletrônicos:

MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico.** São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD.

GRIFON, D.M. Arthroscopic diagnosis of elbow displasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic. **Proceedings...** Prague: WSAVA, 2006. p.630-636. Acessado em 12 fev. 2007. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture22/Griffon1.pdf?LA=1>

UFRGS. **Transgênicos.** Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: <http://www.zh.com.br/especial/index.htm>

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: <http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm>

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC.

**10.** Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadro. As figuras devem ser disponibilizadas individualmente por página. Os desenhos figuras e gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em qualidade máxima com pelo menos 300 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.

**11.** Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

**12.** Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderá ser utilizado.



- 13.** Lista de verificação (Checklist [.doc](#), [.pdf](#)).
- 14.** Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.
- 15.** Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.
- 16.** Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.

## NORMAS PARA O CAPÍTULO II

### INSTRUÇÕES AOS AUTORES

#### **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**

*(Brazilian Journal of Veterinary and Animal Sciences)*

#### **Política Editorial**

O periódico *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (Brazilian Journal of Veterinary and Animal Science)*, ISSN 0102-0935 (impresso) e 1678-4162 (on-line), é editado pela FEPMVZ Editora, CNPJ: 16.629.388/0001-24, e destina-se à publicação de artigos científicos sobre temas de medicina veterinária, zootecnia, tecnologia e inspeção de produtos de origem animal, aquacultura e áreas afins.

Os artigos encaminhados para publicação são submetidos à aprovação do Corpo Editorial, com assessoria de especialistas da área (relatores). Os artigos cujos textos necessitarem de revisões ou correções serão devolvidos aos autores. Os aceitos para publicação tornam-se propriedade do Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (ABMVZ) citado como *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* Os autores são responsáveis pelos conceitos e informações neles contidos. São imprescindíveis originalidade, ineditismo e destinação exclusiva ao ABMVZ.

#### **Reprodução de artigos publicados**

A reprodução de qualquer artigo publicado é permitida desde que seja corretamente referenciado. Não é permitido o uso comercial dos resultados.

A submissão e tramitação dos artigos é feita exclusivamente on-line, no endereço eletrônico <[www.abmvz.org.br](http://www.abmvz.org.br)>.

Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis nos endereços [www.scielo.br/abmvz](http://www.scielo.br/abmvz) ou [www.abmvz.org.br](http://www.abmvz.org.br).

#### **Orientação para tramitação de artigos**

- Toda a tramitação dos artigos é feita exclusivamente pelo Sistema de publicação online do ABMVZ no endereço [www.abmvz.org.br](http://www.abmvz.org.br).
- Apenas o autor responsável pelo artigo deverá preencher a ficha de submissão, sendo necessário o cadastro do mesmo no Sistema.

- Toda comunicação entre os diversos atores do processo de avaliação e publicação (autores, revisores e editores) será feita exclusivamente de forma eletrônica pelo Sistema, sendo o autor responsável pelo artigo informado, automaticamente, por e-mail, sobre qualquer mudança de status do artigo.
- A submissão só se completa quando anexado o texto do artigo em Word e em pdf no campo apropriado.
- Fotografias, desenhos e gravuras devem ser inseridas no texto e também enviadas, em separado, em arquivo com extensão jpg em alta qualidade (mínimo 300dpi), zipado, inserido no campo próprio.
- Tabelas e gráficos não se enquadram no campo de arquivo zipado, devendo ser inseridas no corpo do artigo.
- É de exclusiva responsabilidade de quem submete o artigo certificar-se de que cada um dos autores tenha conhecimento e concorde com a inclusão de seu nome no mesmo submetido.
- O ABMVZ comunicará via eletrônica a cada autor, a sua participação no artigo. Caso, pelo menos um dos autores não concorde com sua participação como autor, o artigo será recusado.

### **Tipos de artigos aceitos para publicação:**

#### **□ Artigo científico**

É o relato completo de um trabalho experimental. Baseia-se na premissa de que os resultados são posteriores ao planejamento da pesquisa.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Filiação, Resumo, Abstract, Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão (ou Resultados e Discussão), Conclusões, Agradecimentos (quando houver) e Referências.

O número de páginas não deve exceder a 15, incluindo tabelas e figuras.

O número de Referências não deve exceder a 30.

#### **□ Relato de caso**

Contempla principalmente as áreas médicas, em que o resultado é anterior ao interesse de sua divulgação ou a ocorrência dos resultados não é planejada.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Filiação, Resumo, Abstract, Introdução, Casuística, Discussão e Conclusões (quando pertinentes), Agradecimentos (quando houver) e Referências.

O número de páginas não deve exceder a 10, incluindo tabelas e figuras.

O número de Referências não deve exceder a 12.

### **Comunicação**

É o relato sucinto de resultados parciais de um trabalho experimental, dignos de publicação, embora insuficientes ou inconsistentes para constituírem um artigo científico.

O texto, com título em português e em inglês, Autores e Filiação deve ser compacto, sem distinção das seções do texto especificadas para “Artigo científico”, embora seguindo aquela ordem. Quando a Comunicação for redigida em português deve conter um “Abstract” e quando redigida em inglês deve conter um “Resumo”.

O número de páginas não deve exceder a 8, incluindo tabelas e figuras. O número de Referências não deve exceder a 12.

### **Preparação dos textos para publicação**

Os artigos devem ser redigidos em português ou inglês, na forma impessoal. Para ortografia em inglês recomenda-se o *Webster's Third New International Dictionary*. Para ortografia em português adota-se o *Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa*, da Academia Brasileira de Letras.

### **Formatação do texto**

O texto deve ser apresentado em Microsoft Word, em formato A4, com margem 3cm (superior, inferior, direita e esquerda), em fonte Times New Roman tamanho 12 e em espaçamento entrelinhas 1,5, em todas as páginas, com linhas numeradas.

Não usar rodapé. Referências a empresas e produtos, por exemplo, devem vir, obrigatoriamente, entre parêntesis no corpo do texto na seguinte ordem: nome do produto, substância, empresa e país.

### **Seções de um artigo**

□ **Título.** Em português e em inglês. Deve contemplar a essência do artigo e não ultrapassar 150 dígitos.

□ **Autores e Filiação.** Os nomes dos autores são colocados abaixo do título, com identificação da instituição a que pertencem. O autor para correspondência e seu e-mail devem ser indicados com asterisco.

**Nota:**

1. o texto do artigo em Word deve conter o nome dos autores e filiação.
2. o texto do artigo em pdf **não** deve conter o nome dos autores e filiação.

□ **Resumo e Abstract.** Deve ser o mesmo apresentado no cadastro contendo até 2000 dígitos incluindo os espaços, em um só parágrafo. Não repetir o título e incluir os principais resultados numéricos, citando-os sem explicá-los, quando for o caso. Cada frase deve conter uma informação. Atenção especial às conclusões.

□ **Palavras-chave e Keywords.** No máximo cinco.

□ **Introdução.** Explanação concisa, na qual são estabelecidos brevemente o problema, sua pertinência e relevância e os objetivos do trabalho. Deve conter poucas referências, suficientes para balizá-la.

□ **Material e Métodos.** Citar o desenho experimental, o material envolvido, a descrição dos métodos usados ou referenciar corretamente os métodos já publicados.

Não usar subtítulos. Nos trabalhos que envolvam animais e organismos geneticamente modificados deverá constar, obrigatoriamente, o número do protocolo de aprovação do Comitê de Bioética e/ou de Biossegurança, quando for o caso.

□ **Resultados.** Apresentar clara e objetivamente os resultados encontrados.

□ **Tabela.** Conjunto de dados alfanuméricos ordenados em linhas e colunas. Usar linhas horizontais na separação dos cabeçalhos e no final da tabela. A legenda recebe inicialmente a palavra Tabela, seguida pelo número de ordem em algarismo arábico e é referida no texto como Tab., mesmo quando se referir a várias tabelas. Pode ser

apresentada em espaçamento simples e fonte de tamanho menor que 12 (menor tamanho aceito é 8).

□ **Figura.** Qualquer ilustração que apresente linhas e pontos: desenho, fotografia, gráfico, fluxograma, esquema, etc. A legenda recebe inicialmente a palavra Figura, seguida do número de ordem em algarismo arábico e é referida no texto como Fig., mesmo se referir a mais de uma figura. As fotografias e desenhos com alta qualidade em formato jpg, devem ser também enviadas, em um arquivo zipado, no campo próprio de submissão.

**Nota:**

□ Toda tabela e/ou figura que já tenha sido publicada deve conter, abaixo da legenda, informação sobre a fonte (autor, autorização de uso, data) e a correspondente referência deve figurar nas Referências.

□ As tabelas e figuras devem preferencialmente, ser inseridas no texto no parágrafo seguinte à sua primeira citação.

□ **Discussão.** Discutir somente os resultados obtidos no trabalho. (Obs.: As seções Resultados e Discussão poderão ser apresentadas em conjunto a juízo do autor, sem prejudicar qualquer das partes).

□ **Conclusões.** As conclusões devem apoiar-se nos resultados da pesquisa executada.

□ **Agradecimentos.** Não obrigatório. Devem ser concisamente expressados.

□ **Referências.** As referências devem ser relacionadas em ordem alfabética. Evitar referenciar livros e teses. Dar preferência a artigos publicados em revistas nacionais e internacionais, indexadas. São adotadas as normas ABNT/NBR-6023 de 2002, adaptadas conforme exemplos:

**Como referenciar:**

**1. Citações no texto**

□ Citações no texto deverão ser feitas de acordo com ABNT/NBR 10520 de 2002. A indicação da fonte entre parênteses sucede à citação para evitar interrupção na sequência do texto, conforme exemplos:

□ autoria única: (Silva, 1971) ou Silva (1971); (Anuário..., 1987/88) ou Anuário... (1987/88)

□ dois autores: (Lopes e Moreno, 1974) ou Lopes e Moreno (1974)

□ mais de dois autores: (Ferguson *et al.*, 1979) ou Ferguson *et al.* (1979)

□ mais de um artigo citado: Dunne (1967); Silva (1971); Ferguson *et al.* (1979) ou (Dunne, 1967; Silva, 1971; Ferguson *et al.*, 1979), sempre em ordem cronológica ascendente e alfabética de autores para artigos do mesmo ano.

□ *Citação de citação*. Todo esforço deve ser empreendido para se consultar o documento original. Em situações excepcionais pode-se reproduzir a informação já citada por outros autores. No texto, citar o sobrenome do autor do documento não consultado com o ano de publicação, seguido da expressão **citado por** e o sobrenome do autor e ano do documento consultado. Nas Referências, deve-se incluir apenas a fonte consultada.

□ *Comunicação pessoal*. Não fazem parte das Referências. Na citação coloca-se o sobrenome do autor, a data da comunicação, nome da Instituição à qual o autor é vinculado.

**2. Periódicos** (até 4 autores, citar todos. Acima de 4 autores citar 3 autores *et al.*):

ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO BRASIL. v.48, p.351, 1987-88.

FERGUSON, J.A.; REEVES, W.C.; HARDY, J.L. Studies on immunity to alphaviruses in foals. *Am. J. Vet. Res.*, v.40, p.5-10, 1979.

HOLENWEGER, J.A.; TAGLE, R.; WASERMAN, A. et al. Anestesia general del canino. *Not. Med. Vet.*, n.1, p.13-20, 1984.

**3. Publicação avulsa** (até 4 autores, citar todos. Acima de 4 autores citar 3 autores *et al.*):

DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. 981p.

LOPES, C.A.M.; MORENO, G. Aspectos bacteriológicos de ostras, mariscos e mexilhões. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA

VETERINÁRIA, 14., 1974, São Paulo. *Anais...* São Paulo: [s.n.] 1974. p.97. (Resumo).

MORRIL, C.C. Infecciones por clostridios. In: DUNNE, H.W. (Ed).

Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. p.400-415.

NUTRIENT requirements of swine. 6.ed. Washington: National Academy of Sciences, 1968. 69p.

SOUZA, C.F.A. *Produtividade, qualidade e rendimentos de carcaça e de carne em bovinos de corte*. 1999. 44f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

**4. Documentos eletrônicos** (até 4 autores, citar todos. Acima de 4 autores citar 3 autores *et al.*):

QUALITY food from animals for a global market. Washington: Association of American Veterinary Medical College, 1995. Disponível em: <<http://www.org/critca16.htm>>. Acessado em: 27 abr. 2000.

JONHNSON, T. Indigenous people are now more combative, organized.

Miami Herald, 1994. Disponível em: <<http://www.summit.fiu.edu/MiamiHerld-Summit-RelatedArticles/>>. Acessado em: 5 dez. 1994.

**Nota:**

- Artigos que não estejam rigorosamente dentro das normas acima não serão aceitos para avaliação.
- O Sistema reconhece, automaticamente, como “Desistência do Autor” artigos em diligência ou “Aguardando diligência do autor”, que não tenha sido respondido no prazo dado pelo Sistema.

**Taxas de submissão e de publicação:**

**Taxa de submissão.** A taxa de submissão de R\$30,00 deverá ser paga por meio de boleto bancário emitido pelo sistema eletrônico de submissão de artigos. Ao solicitar o boleto bancário, o autor informará os dados para emissão da nota fiscal. Somente artigos com taxa paga de submissão serão avaliados.

Caso a taxa não seja quitada em até 30 dias será considerado como desistência do autor.

**Taxa de publicação.** A taxa de publicação de R\$70,00, por página impressa em preto e R\$220,00 por página impressa em cores será cobrada do autor indicado para



correspondência, por ocasião da prova final do artigo. A taxa de publicação deverá ser paga por meio de boleto bancário emitido pelo sistema eletrônico de submissão de artigos. Ao solicitar o boleto bancário, o autor informará os dados para emissão da nota fiscal.

**Recursos e diligências:**



- No caso de o autor encaminhar resposta a diligências solicitadas pelo ABMVZ, ou documento de recurso, o mesmo deverá constar como a(s) primeira(s) página(s) do texto do artigo somente na versão em Word.
- No caso de artigo não aceito, se o autor julgar pertinente encaminhar recurso, o mesmo deve ser feito pelo e-mail [abmvz.artigo@abmvz.org.br](mailto:abmvz.artigo@abmvz.org.br).

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO DE REVISÃO À  
REVISTA CIÊNCIA RURAL

Submission  
Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Ciência Rural*.

Manuscript ID:	CR-2013-0557
Title:	Utilização de agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos pela via espinhal em animais domésticos.
Authors:	Oliveira, Leonardo Mendes, Rodrigo Souza, Almir Neto, Pedro Isidro da Nóbrega
Date Submitted:	21-Apr-2013

 Print  Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.11.0 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2013. All Rights Reserved.  
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.



Follow ScholarOne on Twitter



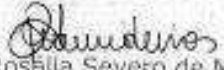
[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

# COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO À REVISTA ARQUIVO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

The screenshot shows the Outlook web interface. The top navigation bar includes options like 'Novo', 'Responder', 'Excluir', 'Arquivar', 'Lixo Eletrônico', 'Limpar', 'Mover para', and 'Categorias'. The user's name 'Leonardo Moreira de Oliveira' is visible in the top right. The left sidebar shows folders such as 'Caixa de Entrada' (7731), 'Lixo' (41), 'Rascunhos' (21), 'Enviados', 'Excluídos', 'Sites favoritos', 'Nova pasta', 'Visualizações r...', 'Documentos' (660), 'Fotos' (659), 'Sinalizadas' (3), and 'Nova categoria'. The main content area displays an email from 'Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia ? ABMVZ - Publicacoes Online (abmvz@abmvz.org.br)' with the subject '[ABMVZ] - Confirmação de Inscrição de Artigo - ID 6791/2013'. The email body contains the following text: 

[PORTUGUÊS]  
<br>  
<br>Esta é uma mensagem automática. Guarde este e-mail para referência. Não responda a este email. Para contato use abmvz.artigo@abmvz.org.br  
<br>  
<br>Prezado autor,  
<br>  
<br>Recebemos a inscrição de um trabalho em que V. Sa. consta como um dos autores.  
<br>  
<br>Titulo: Dexmedetomidina ou xilazina associada à lidocaína pela via epidural em coelhos: aspectos anestesiológicos e histopatológicos  
<br>  
<br>Caso não seja participante do trabalho em questão, envie-nos um e-mail informativo para o seguinte endereço eletrônico:  
<br>abmvz.artigo@abmvz.org.br  
<br>  
<br>Atenciosamente,  
<br>  
<br>Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia  
<br>  
<br>[ENGLISH]  
<br>  
<br>This is an automatic message. Keep this e-mail as a reference. Please do not reply to it. For any contact with

## PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

	<p>Universidade Federal de Campina Grande Centro de Saúde e Tecnologia Rural Comissão de Ética em Pesquisa Av. Sta Cecília, s/n, Bairro Japobá, Rodovia Patos, CEP: 58700-970, Cx postal 64, Tel. (83) 3511-3069</p>	
A (O):	Sr. Pedro Izidro da Nóbrega (Coordenador)	
Sr. Nóbrega;		Protocolo CEP nº 28/2010
	<b>CERTIDÃO</b>	
	ASSUNTO: Solicitação de aprovação do projeto de pesquisa intitulado "Avaliação da hidroxiapatita sintética (HÁ) enxerto alógeno e placa de polietileno na reparação de defeito provocado na diáfise femoral de coelhos ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> ). Estudo clínico cirúrgico, radiológico e histológico".	
	<p>Certificamos a V.Sa. que seu projeto teve parecer consubstanciado orientado pelo regulamento interno deste comitê e foi <b>APROVADO</b> em reunião ordinária nº 03 em 29-02-2011, estando à luz das normas e regulamentos vigentes no país atendidas as especificações para a pesquisa científica.</p>	
	Secretaria do Comitê de ética em Pesquisa – CEP da UFCG. Patos, 07 de abril de 2011.	
	 Rosália Severo de Medeiros Secretária do CEP. Port. GD/CSTR/UFCG, nº 80.	