ESTUDO DA REVERSÃO DA INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL POR AMITRAZ POR VIA TÓPICA EM GATOS COM O USO DE IOIMBINA

João Paulo Silva Smerdel[1]; Vinicius David Zamberlan[1]; Silvia Franco Andrade[2]

[1]Aluno do Curso de Medicina Veterinária da UNOESTE; [2]Profa. Dra. do Curso de Medicina Veterinária da UNOESTE.

RESUMO

O amitraz é um acaricida e carrapaticida com ação agonista α_2 adrenérgica. O tratamento desta intoxicação consiste no uso de antagonistas α_2 adrenérgicos, tais como a ioimbina. Apesar de não ser aprovado o seu uso em gatos, a literatura cita que é eficiente no tratamento de escabiose e demodicose felina, porém não há estudos da intoxicação deste produto por via tópica, nem do seu tratamento nessa espécie. Desta maneira, o presente trabalho teve como objetivo simular um quadro de intoxicação com o amitraz por via tópica, através de banho, na concentração de 0,4% e avaliar a eficiência da ioimbina. Foram analisados os seguintes parâmetros: freqüência cardíaca, eletrocardiograma, pressão arterial sistólica, freqüência respiratória, temperatura retal, diâmetro pupilar, grau de sedação, dosagem de glicose, insulina e cortisol. Após 4 horas do banho com amitraz foi administrado ioimbina na dose de 0,1 mg/kg, IM. Foram observados após o banho, diminuição da pressão arterial, hipotermia, vômito, salivação, midríase, grau de sedação moderada e aumento no nível de glicose. Após a administração do ioimbina todas as alterações induzidas pelo amitraz foram revertidas. Isto demonstra que a ioimbina é bastante eficiente no tratamento da intoxicação por amitraz em alta concentração por via tópica em gatos.
Palavras-chave: amitraz, tópico, intoxicação, ioimbina, gatos.

STUDY OF THE REVERSION OF AMITRAZ EXPERIMENTAL INTOXICATION FOR TOPICAL ROUTE IN CATS WITH THE USE OF YOHIMBINE

ABSTRACT

The amitraz is an acaricide and tickicide with adrenergic α_2 action. The treatment of this intoxication consists on the use of α_2 adrenergic antagonists, as yohimbine. In spite of its use not to be approved in cats, the literature mentions that it is efficient in the treatment of scabies and feline demodicosis, however until the present moment; there are no studies of the intoxication and your treatment. So, the present work had as objective simulates a intoxication by the use of the amitraz for topical route, in the concentration of 0.4%, and to evaluate the efficiency of the yohimbine. The following parameters were analyzed: heart rate, electrocardiogram, systolic blood pressure, respiratory rate, rectal temperature, diameter pupilar and the sedation degree, dosage of the glucose, insulin and cortisol. After 4 hours of amitraz bath, yohimbine was administrated in the dose of 0.1 mg/kg, IM. They were observed after the bath decrease of the blood pressure, hypothermia, vomit, salivation, mydriasis, moderate sedation and increase in the glucose level. After the administration of the yohimbine all of the alterations were reverted. This demonstrates that the yohimbine is quite efficient in the treatment of amitraz intoxication in high concentration for topical route in cats.
Key words: amitraz, topic, intoxication, yohimbine, cats.

INTRODUÇÃO

O amitraz é um ectoparasiticida do grupo das formamidinas altamente lipossolúvel e rapidamente absorvido pela pele e mucosas, o que o torna potencialmente perigoso para animais e seres humanos (ANDRADE, 2003). A intoxicação é caracterizada principalmente por sedação, letargia e incordenação motora, além de outros sintomas como bradicardia, hipotensão, hipotermia, hiperglicemia, vômito e midríase (HSU; SCHAFFER, 1988). O tratamento consiste no uso de antagonistas α_2 adrenérgicos como a ioimbina e o atipamezole (HSU et al., 1986). A ioimbina é o antagonista α_2 adrenérgico mais antigo e possui uma excelente eficácia terapêutica (KUKKONEM et al.,1997; ANDRADE, 2003).

Apesar do uso do amitraz não ser recomendado em gatos pelo fabricante, devido a pouca informação existente sobre a segurança deste produto nesta espécie, e aos poucos relatos de intoxicação (HSU; SCHAFFER,1998; ANDRADE et al., 2004) é eficiente no tratamento de demodicose e escabiose (FOLZ et al., 1984) o que poderia ser uma boa alternativa de tratamento por se tratar de um produto barato e de fácil aquisição no Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS

O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE - Presidente Prudente - SP (Protocolo n. 053/05). Foram utilizados 16 gatos sadios, sem raça definida, idade de 2 a 4 anos, peso variando de 2,8 a 4,8 quilos, divididos aleatoriamente em 2 grupos com 8 animais cada (4 machos e 4 fêmeas). Os animais foram previamente selecionados 24 horas antes do experimento por meio da normalidade dos exames clínico e laboratorial (eritrograma e leucograma). Foram mantidos em gaiolas individuais azulejadas durante e após o experimento até seu pronto restabelecimento. A alimentação foi a base de ração e água a vontade.

Os grupos experimentais foram os seguintes:

- Grupo A (amitraz): utilizado somente o amitraz por meio de banho na concentração de 0,4%, 8x a concentração recomendada para o tratamento de escabiose e demodicose felina segundo Scott et al. (1996).
- Grupo AI (amitraz+ioimbina): foi realizado o mesmo procedimento do grupo A e no tempo 4 horas após o banho foi administrado ioimbina na dose de 0,1 mg/kg IM.

Os gatos foram banhados previamente com sabão neutro, para retirada de sujidades, enxaguados e posteriormente banhados com amitraz (Figura 1a) na concentração de 0,4%, diluindo 32 ml do produto (amitraz) em 1 litro de água conforme descrição da indução de intoxicação por via tópica em gatos por Andrade et al. (2007), não havendo enxágüe do produto, retirado o excesso de água e secados com uma toalha de algodão (Figura 1b).

Foram avaliados os seguintes parâmetros nos tempos 24 horas antes do banho (T24h antes), 0 (T0h), 2 (T2h), 4 (T4h), 6 (T6h), 8 (T8h) e 24 horas após o banho (24h após): temperatura (T) em graus Celsius (C), freqüência cardíaca (FC) em batimentos por minutos (bpm), eletrocardiograma (ECG), avaliando-se onda P (mv; s), intervalo PR (s), intervalo QRS (s; mv), intervalo QT (s), onda T (mv; polaridade), pressão arterial sistólica (PAS) em mmHg pelo método Doppler, freqüência respiratória (FR) em movimentos por minuto (mpm), grau de sedação (GS), considerando: (0) sem sedação, (1) leve (incoordenação motora leve e presença de reflexos protetores), (2) moderado (incoordenação motora acentuada e reflexos protetores diminuídos), (3) elevado (decúbito lateral e ausência dos reflexos protetores);

diâmetro pupilar (DP), graduado em : (1) normal, (2) midríase, (3) miose.

Foram coletados sangue nos tempos T0h, T2h, T4h, e T8h para realização de dosagem de glicose, insulina e cortisol. Para a dosagem de glicose as amostras de sangue foram encaminhadas para o Laboratório Clínico do Hospital Veterinário da UNOESTE. Para dosagem de insulina e cortisol as amostras de soro foram acondicionadas em pipetas de plástico e armazenadas em temperatura - 4ºC, e posteriormente encaminhadas ao Laboratório Central de Radioimunoensaio de São Paulo (CRIESP).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Houve um declínio significativo na temperatura corporal dos animais nos tempos T2h e T4h após o banho com o amitraz (Tabela 1). O amitraz, assim como outros agonistas α_2, afeta o centro de termorregulação localizado no hipotálamo (Hsu et al,1986). Este efeito foi revertido com a administração da ioimbina, sendo este parâmetro mantido próximo dos níveis basais por todo o experimento.

A FC apresentou um declínio acentuado, principalmente a partir do tempo T4h e T8h, retornando ao nível basal somente no tempo T24h após o banho no grupo A (Tabela 1). A diminuição na FC ocorre devido à ativação de receptores α_2 pré-sinápticos centrais, diminuindo assim a liberação de adrenalina e noradrenalina, reduzindo o tônus simpático (HSU et al.,1986). A administração de ioimbina foi eficaz em reverter esse efeito (Tabela 1).

Os valores de FR no inicio do experimento nos dois grupos experimentais, estavam discretamente aumentados (Tabela 1), fato que pode ocorrer devido ao stress inicial induzido nesses animais pela contenção e manuseio realizados (KLEMM, 1984).

A PAS no grupo A teve uma diminuição contínua, sendo observado o retorno à níveis próximo dos normais somente no tempo T24h após o banho (Tabela 1). Esta diminuição ocorre devido a ativação de receptores α_2 pré-sinápticos centrais, diminuindo a liberação de dopamina e noradrenalina (HOFFMAN; LEFKOWITZ,1996).

As alterações de DP após o banho com amitraz foram midríase (Figura 2c) a partir do tempo T2h, e no grupo AI houve reversão deste efeito a partir de T4h (Tabela 1).

Quanto ao GS, os animais do grupo A tiveram sedação leve nos momentos T2h e T24h depois e sedação moderada nos tempos T4h, T6h e T8h (Tabela 2). Essa sedação se deve ao efeito agonista α_2 promovido pelo amitraz no SNC (HSU; SCHAFFER,1998). Já nos animais do grupo AI, estes se encontraram em sedação do tipo moderada nos tempos T2h e T4h, sendo este efeito revertido nos demais períodos (Tabela 2).

Houve alterações significativas no ritmo cardíaco a partir do T2h (Tabela 2), apresentando arritmia sinusal (Figura 2). Os α_2 agonista adrenérgicos provocam diminuição na freqüência cardíaca e pressão arterial devido a redução do tônus simpático. A diminuição na FC tende a proporcionar arritmias sinusais (MUIR III et al.;2001). Com relação ao ECG não houve alterações estatisticamente significativas (Tabela 3).

Os níveis de glicose aumentaram nos animais após o banho com amitraz nos tempos T4h até T8h no grupo A (Tabela 4), isso se deve à ação do amitraz e de seu metabólito ativo BTS 27271, no receptor α_{2D} adrenérgico localizado nas ilhotas pancreáticas, provocando inibição de secreção de insulina (CHEN; HSU,1994). Este efeito foi revertido após a administração da ioimbina retornando à valores normais de glicose a partir do tempo T4h (Tabela 4).

Os valores de insulina após o banho com amitraz mantiveram-se elevados (Tabela 4),

devido à interação do amitraz com receptores α_2 adrenérgicos, localizados nas ilhotas pancreáticas (HSU; SCHAFFER,1998). O mesmo foi observado no outro grupo, AI, sendo que não houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 4).

O nível de cortisol teve uma diminuição significativa nos tempos T2h, T4h e T8h no grupo no grupo A (Tabela 4). Outros sinais clínicos observados após o banho com amitraz foram vômito, sialorréia (Figura 2d), ataxia, vocalização e aumento do apetite (Tabela 5).

CONCLUSÃO

O amitraz utilizado na concentração de 0,4%, 8 vezes mais a concentração recomendada para tratamento da escabiose e demodicose felina, simulando um erro de diluição do produto para realização de banho, induziu os sinais clássicos de intoxicação deste acaricida, como hipotensão, bradicardia, hipotermia, vômito, salivação, midríase, grau de sedação moderada e hiperglicemia. Além disso, também foi observada arritmia sinusal em alguns gatos. Após a administração da ioimbina todas as alterações induzidas pelo amitraz foram revertidas. Isto demonstra que a ioimbina utilizada por via IM em gatos é bastante eficiente na reversão da intoxicação por amitraz por via tópica, mesmo em alta concentração.

TABELA 1 – Médias e desvios padrões das variáveis: pressão arterial sistólica (PAS), freqüência cardíaca (FC), freqüência respiratória (FR) e temperatura (T). Medianas e percentis (P25; P75) da variável: diâmetro pupilar (DP) (1 – normal; 2 – midríase; 3 – miose) em gatos intoxicados por amitraz na dose 8x (A) e por amitraz + ioimbina (AI)

I	II	TEMPO (horas)						
		T24hs antes	**T0hs**	**T2hs**	**T4hs**	**T6hs**	**T8hs**	**T24hs após**
T	**A**	38,9±0,4	38,6±0,3	36,5±0,9*	35,1±1,5*	35,2±1,5*	35,5±1,1*	36,2±1,6*
	AI	38,3±0,3	38,4±0,6	37,0±0,8*	37,0±0,9*	37,6±1,0	37,7±0,8	37,8±0,4
FC	**A**	196,3±21,3	205,0±20,7	196,3±32,0	162,5±45,9*	155,0±42,4*	135,0±52,1*	172,5±30,1
	AI	179,8±15,6	192,5±18,3	184,0±15,3	158,8±40,6*	172,3±27,2	172,8±26,1	173,0±21,7
PAS	**A**	118,8±25,3	123,8±25,6	102,5±38,4	87,5±16,7*	91,3±19,6*	90,0±22,0*	103,8±22,6
	AI	127,5±38,5	126,3±56,0	111,±21,7	107,5±32,8*	121,3±30,4	120,0±17,7	123,8±17,7
FR	**A**	48,8±14,3	60,0±19,7	45,5±9,5	40,8±12,9	41,0±12,9	44,0±10,7	39,8±9,6
	AI	57,0±13,1	47,9±9,6	51,1±14,7	47,5±17,0	52,8±13,8	55,0±7,3	54,3±18,1
DP	**A**	1 (1;1)	1 (1;1)	2 (2;2)*	2 (2;2)*	2 (2;2)*	2 (2;2)*	2 (1;2)*
	AI	1(1;1)	1(1;1)	2(2;2)*	2(2;2)*	1(1;2)	1(1;2)	1(1;1)

I: Variáveis; II: Grupos; Grupo A (amitraz): n= 8; Grupo AI (amitraz+ ioimbina): n=8.
Valores de referência: 120 – 240 bpm (FC); 120 – 170 mmHg (PAS); 20 – 50 mpm (FR); Temperatura: 38,1- 39,2°C (Bistner et al., 2002)
*diferença significativa ($p<0,05$) nos diversos momentos em relação ao T0

TABELA 2 – Medianas e percentis (P25; P75) da variável: Grau de sedação (GS). Médias e desvios padrões das variáveis: Ritmo cardíaco e eixo elétrico

		TEMPO (horas)						
I	**II**	**T24hs antes**	**T0hs**	**T2hs**	**T4hs**	**T6hs**	**T8hs**	**T24hs após**
GS	**A**	0 (0;0)	0 (0;0)	1 (1;2)*	2 (1;2)*	2 (1;0)*	2 (1;2)*	1 (1;2)*
	AI	0(0;0)	0(0;0)	2(1;2)*	2(2;3)*	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)
Ritmo Cardíaco	**A**	1 (1;4)	1 (1;3)	3 (1;4)*	4 (1;4)*	4 (1;4)*	4 (1;4)*	3 (1;4)*
	AI	1(1;1)	1 (1;4)	2 (1;4)*	3 (1;4)*	1 (1;4)	1 (1;4)	1(1;4)
Eixo Elétrico	**A**	1 (3;5)	3 (3;5)*	3 (3;3)*	3 (2;4)*	3 (3;4)*	3 (3;5)*	3 (3;5)*
	AI	1(3;5)	3 (3;5)	3 (3;3)*	3 (2;4)*	3 (3;4)*	3 (3;5)*	3 (3;5)*

I: Variáveis; II: Grupos; Grupo A (amitraz): n= 8; Grupo AI (amitraz+ioimbina): n=8
T4hs: momento de administração da ioimbina
*diferença significativa (p<0,05) nos diversos momentos em relação ao T0

TABELA 3 – Médias e desvios padrões das variáveis: Onda P mv, onda P s, intervalo PR s, complexo QRS s, complexo QRS mv, intervalo QT s, onda T mv e onda T polaridades

		TEMPO (horas)						
I	***II***	**T24hs antes**	**T0hs**	**T2hs**	**T4hs**	**T6hs**	**T8hs**	**T24hs após**
Onda P (mv)	**A**	0,12±0,05	0,13±0,04	0,12±0,04	0,11±0,04	0,11±0,02	0,11±0,03	0,14±0,04
	AI	0,12±0,05	0,12±0,04	0,14±0,11	0,09±0,02	0,12±0,08	0,11±0,04	0,10±0,03
Onda P (s)	**A**	0,03±0,01	0,03±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,04±0,01
	AI	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01	0,04±0,01
Intervalo PR (s)	**A**	0,09±0,01	0,09±0,02	0,09±0,01	0,11±0,01	0,11±0,02	0,10±0,01	0,10±0,01
	AI	0,09±0,01	0,09±0,01	0,09±0,01	0,10±0,01	0,10±0,0	0,10±0,01	0,10±0,02
Complexo QRS (s)	**A**	0,10±0,01	0,09±0,02	0,09±0,02	0,09±0,02	0,09±0,02	0,09±0,02	0,09±0,01
	AI	0,06±0,04	0,06±0,03	0,05±0,03	0,06±0,03	0,06±0,03	0,05±0,03	0,06±0,04
Complexo QRS (mv)	**A**	0,49±0,22	0,41±0,19	0,43±0,21	0,44±0,24	0,42±0,22	0,38±0,22	0,44±0,24
	AI	0,39±0,20	0,33±0,18	0,36±0,19	0,34±0,23	0,33±0,18	0,82±1,30	0,38±0,21
Intervalo QT (s)	**A**	0,17±0,03	0,17±0,01	0,19±0,03	0,21±0,05	0,24±0,04	0,24±0,06	0,19±0,02
	AI	0,17±0,04	0,16±0,02	0,17±0,03	0,17±0,06	0,17±0,02	0,16±0,02	0,17±0,03
Onda T (mv)	**A**	0,12±0,05	0,13±0,05	0,12±0,04	0,16±0,05	0,18±0,07	0,18±0,07	0,13±0,05
	AI	0,13±0,05	0,14±0,05	0,13±0,05	0,16±0,05	0,14±0,05	0,15±0,05	0,14±0,05
Onda T polaridade	**A**	0 (0;2)	2 (0;2)	2 (0;2)	2 (0;2)	2 (2;2)	2 (2;2)	2 (0;2)
	AI	0(0;2)	2(0;2)	2(0;2)	2(0;2)	2(0;2)	2(0;2)	2(0;2)

I: Variáveis; II: Grupos; Grupo A (amitraz): n= 8; Grupo AI (amitraz+ ioimbina): n=8
T4h: momento de administração de ioimbina. *diferença significativa (p<0,05) nos diversos momentos em relação ao T0

TABELA 4 – Médias e desvios padrões dos valores obtidos de glicose, insulina e cortisol em gatos no grupo de 8 vezes e no grupo de amitraz + ioimbina

Variáveis	Grupos	Tempo (min)			
		T0hs	T2hs	T4hs	T8hs
Glicose (mg/dL)	**A**	67,1±11,1	118,9±36,3*	150,9±28,3*	148,8±26,3*
	AI	79,0±2,5	129±37,0*	132±27,7*	110,5±28,9
Insulina (μU/mL)	**A**	0,35±0,29	0,23±0,04	0,21±0,03	0,32±0,26
	AI	0,42±0,33	0,21±0,00	0,30±0,29	0,36±0,26
Cortisol (μU/dL)	**A**	2,42±1,19	1,92±1,36	1,51±1,94	0,87±0,64
	AI	4,29±128	2,90±1,43*	2,65±1,48*	3,50±0,71

Grupo A (amitraz): n= 8; Grupo AI (amitraz+ ioimbina): n=8
Valores normais: glicose: 73 – 134 mg/dL; insulina: 0 – 18 μU/mL; cortisol: : 0,33 – 2,57 μg/dL (Kaneko et al, 1997)
T4h: momento de administração do antagonista α_2-adrenégico ioimbina.

TABELA 5 – Outros sinais clínicos apresentados após o banho com amitraz na concentração de 0,4%, no Hospital Veterinário da UNOESTE, Presidente Prudente, SP

VARIÁVEL	Número de Animais					
	vômito	Sialorréia	Vocalização	Ataxia	Prolapso de 3ª pálpebra	Aumento de apetite
A	2	2	5	8	0	4
AI	2	2	2	0	0	0



FIGURA 1 - Gato banhado com amitraz (a); secado com tolha de algodão (b); apresentando midríase (c) e sialorréia (d) após 2 horas do banho com amitraz a 0,4%

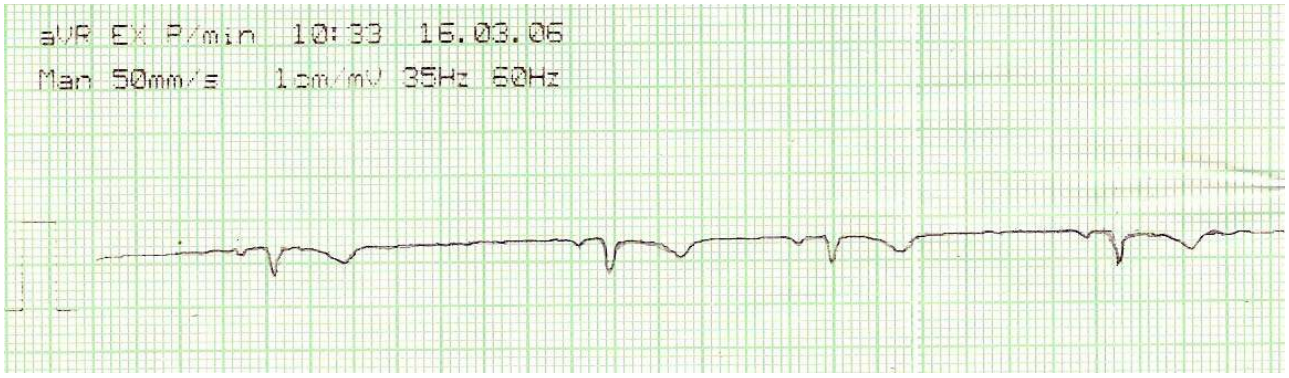

FIGURA 2 - Eletrocardiograma apresentando arritmia sinusal em um gato banhado com amitraz a 0,4%

REFERÊNCIAS

ABU-BASHA, E. A. et al. Effects of the pesticide amitraz and its metabolite BTS 27271 on insulin and glucagon secretion from the perfused rat pancreas: involvement of α2D – adrenergic receptors. **Metabolism**, v. 48, p. 1461-1469, 1999. http://dx.doi.org/10.1016/S0026-0495(99)90160-9

ANDRADE, S. F. et al. Estudo da segurança do uso tópico do amitraz em várias concentrações em gatos. **Acta Sciantae Veterinariae**, v. 35 (supl 2), p. 724-6, 2007.

ANDRADE, S. F et al. Yohimbine and atipamezole on the treatment of experimentally induced amitraz intoxication in cats. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 4, n. 3, p. 200-208, 2006.

ANDRADE, S .F.; SAKATE, M.; CROCCI, A. J. Effects of yohimbine and atipamezole on plasmatic glucose concentration and blood gas analysis in dogs intoxicated with Triatox®. **ARS Veterinaria**, v. 21, p. 121-128, 2005.

ANDRADE, S. F.; SAKATE, M. Intoxicação por amitraz. **Veterinária Notícias**, v. 10, n. 1, p. 101–109, 2004.

ANDRADE, S. F.; SANCHES, O.; TOSTES, R. A. Relato de cinco casos de intoxicação por amitraz em cães e gatos. **Clínica Veterinária**, v. 9, n. 53, p. 38-42, 2004.

ANDRADE, S. F.; SAKATE, M. The comparative efficacy of yohimbine and atipamezole to treat amitraz intoxication in dogs. **Veterinary and Human Toxicology**. v. 45, n. 3, p. 124-127, 2003.

CHEN, T. H.; HSU, W. H. Inhibition of insulin release by a formamidine pesticide amitraz and its metabilites in rat beta-cell line: an action mediated by alpha-2 adrenoceptors, a GTB-binding ptotein and decrease in cyclic AMP. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 273,n. 3, p. 1240-5, 1994.

FOLZ, S.D. et al. Clinical evaluation of amitraz as a treatament for canine demodicosis. **Veterinary Parasitology**, v. 16.p. 335-41, 1984. http://dx.doi.org/10.1016/0304-4017(84)90051-7

HOFFMAN, B. B.; LEFKOWITZ. R. J. Catecholamines, Sympathomimetic Drugs, and Adrenergic Receptor Antagonists. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G. **The pharmacological basis of therapeutics**. 9.ed. New York: Mac Millan, 1996. p. 105-40.

HSU, W. H.; LU, Z. X.; HEMBROUGH, F. B. Effect of amitraz on heart rate and aortic blood pressure in conscious dogs: Influence of atropina, prazosin, tolazoline, and yoimbine. **Toxicology Applied Pharmacology**, n. 84, p. 418-22, 1986. http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X(86)90150-X

HSU, W. H.; SCHAFFER, D. D. Effects of topical application of amitraz on plasma glucose and insulin concentrations in dogs. **American**

Journal Veterinary Research, v. 49, p. 130-1, 1988.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5.ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932 p.

KLEMM, W. R. Fisiologia do comportamento. In: SWENSON, M. **Duckes Fisiologia dos animais domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 597-612, 1984.

KUKKONEN, J. P. et al. Different apparent modes of inhibition of α_2 adrenoceptor antagonists. **European Journal Pharmacology**, n. 335, p. 99-105, 1997. http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999(97)01180-1

MUIR III, W. W. et al. **Manual de Anestesia Veterinária**. 3.ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 2001. p. 432.

PROUDFOOT A. T. Poisoning with amitraz. **Toxicology Review**. v. 22, p. 71-74, 2003. http://dx.doi.org/10.2165/00139709-200322020-00001

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Dermatologia de pequenos animais**. 5.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. p. 1130.