

DOUGLAS DO CARMO ALONSO

**ANESTESIA DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO COM ASSOCIAÇÃO
TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM COMBINAÇÃO OU NÃO COM A
LEVOMEPRIMAZINA**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de “Magister Scientiae”.

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2005**

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

A454a
2005

Alonso, Douglas do Carmo, 1977-

Anestesia de animais de laboratório com associação
tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a
levomepromazina / Douglas do Carmo Alonso.

– Viçosa : UFV, 2005.

xiv, 95f. : il. ; 29cm.

Orientador: Luiz Gonzaga Pompermayer
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Anestesia veterinária. 2. Anestésicos injetáveis.
3. Roedor como animais de laboratório. 4. Fenotiazina.
5. Benzodiazepinas. I. Universidade Federal de Viçosa.
II. Título.

CDD 22.ed. 636.089796

Dedico este trabalho aos meus pais, Armando e Marlene, pelo apoio, compreensão e confiança

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal de Viçosa que me acolheu durante esses últimos oito anos, me possibilitando, além da formação profissional, grandes amizades e bons momentos.

Ao professor Gonzaga, pela orientação, disposição e boa vontade, pela paciência, incentivo e amizade.

Aos amigos André, Taciana e Felipe, pela imensa ajuda e boa vontade nas cirurgias e avaliações, e também pela atenção, paciência e companhia durante as longas horas de anestesia.

A todos aqueles que puderam e me auxiliaram durante esse longo período experimental: Camila, Gabi, Vanessa, Hellen, Lukiya, Janete, Luana, Paula, Cinthya, Telma, Katia Atoji, Giordana, Vivian, Paulo Ricardo, Breno, Renner e Fabio Bixcoito. Se deixei de citar alguém, desculpem-me, mas saibam que sem a ajuda de vocês esse trabalho não seria possível.

À Maninha, sempre muito atenciosa que, além do bom humor e sorriso sempre irradiado, não deixava que nada faltasse nas cirurgias.

Ao Adão e Juliano, do Biotério Central, pela grande ajuda com os animais.

Ao amigo Fabrício Paggani, pela idéia e incentivo a esse trabalho.

A todos os professores do DVT/UFV pelos ensinamentos durante a graduação e pós-graduação.

A todos os funcionários do DVT que, direta ou indiretamente contribuíram, não só com esse trabalho, mas com minha formação profissional.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pela concessão do auxílio financeiro.

A todos aqueles que torceram por mim e que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho, o meu “Muito Obrigado”!!!

CONTEÚDO

	Página
LISTA DE TABELAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	ix
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. Capítulo 1. Considerações Gerais.....	1
Introdução.....	1
Referências Bibliográficas.....	5
2. Capítulo 2. Anestesia de camundongos (<i>Mus musculus</i>) com associação tiletamina- zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina	7
Resumo.....	7
Abstract.....	7
Introdução.....	8
Material e Métodos.....	10
Resultados e discussão.....	13
Conclusões.....	24
Referências Bibliográficas.....	25
3. Capítulo 3. Anestesia de gerbils (<i>Meriones unguiculatus</i>) com associação tiletamina- zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina	29
Resumo.....	29
Abstract.....	29
Introdução.....	30
Material e Métodos.....	32
Resultados e discussão.....	35
Conclusões.....	46
Referências Bibliográficas.....	47

	Página
4. Capítulo 4. Anestesia de hamster (<i>Mesocricetus auratus</i>) com associação tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina	51
Resumo.....	51
Abstract.....	51
Introdução.....	52
Material e Métodos.....	54
Resultados e discussão.....	57
Conclusões.....	68
Referências Bibliográficas.....	69
5. Capítulo 5. Anestesia de ratos (<i>Rattus norvegicus</i>) com associação tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina	73
Resumo.....	73
Abstract.....	73
Introdução.....	74
Material e Métodos.....	76
Resultados e discussão.....	79
Conclusões.....	90
Referências Bibliográficas.....	91
Conclusões gerais	95
Tabela com doses da associação tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina em camundongos, ratos, hamsters e gerbils.....	96

LISTA DE TABELAS

		Página
Capítulo 2. Anestesia de camundongos (<i>Mus musculus</i>) com associação tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina		
Tabela 1	Valores médios do período de latência (minutos).....	13
Tabela 2	Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto)....	14
Tabela 3	Valores médios da temperatura retal (°C).....	16
Tabela 4	Valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento.....	18
Tabela 5	Valores médios dos scores atribuídos a analgesia.....	19
Tabela 6	Valores médios do período hábil (minutos).....	20
Tabela 7	Valores médios do período de recuperação (minutos).....	21
Tabela 8	Presença de reflexos palpebral, corneal e interdigital em porcentagem....	23
 Capítulo 3. Anestesia de gerbils (<i>Meriones unguiculatus</i>) com associação tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina		
Tabela 1	Valores médios do período de latência (minutos).....	35
Tabela 2	Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto)....	36
Tabela 3	Valores médios da temperatura retal (°C).....	38
Tabela 4	Valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento.....	40

	Página
Tabela 5	Valores médios dos scores atribuídos a analgesia..... 41
Tabela 6	Valores médios do período hábil (minutos)..... 42
Tabela 7	Valores médios do período de recuperação (minutos)..... 43
Tabela 8	Presença de reflexos palpebral, corneal e interdigital em porcentagem.... 45
 Capítulo 4. Anestesia de hamster (<i>Mesocricetus auratus</i>) com associação tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina	
Tabela 1	Valores médios do período de latência (minutos)..... 58
Tabela 2	Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto).... 59
Tabela 3	Valores médios da temperatura retal (°C)..... 60
Tabela 4	Valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento..... 62
Tabela 5	Valores médios dos scores atribuídos a analgesia..... 63
Tabela 6	Valores médios do período hábil (minutos)..... 64
Tabela 7	Valores médios do período de recuperação (minutos)..... 65
Tabela 8	Presença de reflexos palpebral, corneal, interdigital e sialorréia em porcentagem..... 67

Capítulo 5. Anestesia de ratos (*Rattus norvegicus*) com associação tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina

Tabela 1	Valores médios do período de latência (minutos).....	79
Tabela 2	Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto)....	80
Tabela 3	Valores médios da temperatura retal (°C).....	82
Tabela 4	Valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento.....	84
Tabela 5	Valores médios dos scores atribuídos a analgesia.....	85
Tabela 6	Valores médios do período hábil (minutos).....	86
Tabela 7	Valores médios do período de recuperação (minutos).....	87
Tabela 8	Presença de reflexos palpebral, corneal e nistagmo, em porcentagem.....	89

LISTA DE FIGURAS

		Página
Capítulo 2. Anestesia de camundongos (<i>Mus musculus</i>) com associação tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina		
Figura 1	Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto).....	15
Figura 2	Valores médios da temperatura retal (°C).....	17
Figura 3	Valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento.....	18
Figura 4	Valores médios dos scores atribuídos a analgesia.....	19
Figura 5	Valores médios do período hábil (minutos)	21
Figura 6	Valores médios do período de recuperação (minutos)	22
 Capítulo 3. Anestesia de gerbils (<i>Meriones unguiculatus</i>) com associação tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina		
Figura 1	Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto).....	37
Figura 2	Valores médios da temperatura retal (°C).....	39
Figura 3	Valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento.....	40
Figura 4	Valores médios dos scores atribuídos a analgesia.....	41
Figura 5	Valores médios do período hábil (minutos)	43
Figura 6	Valores médios do período de recuperação (minutos)	44

Capítulo 4. Anestesia de hamster (*Mesocricetus auratus*) com associação tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina

Figura 1	Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto).....	59
Figura 2	Valores médios da temperatura retal (°C).....	61
Figura 3	Valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento.....	62
Figura 4	Valores médios dos scores atribuídos a analgesia.....	63
Figura 5	Valores médios do período hábil (minutos)	64
Figura 6	Valores médios do período de recuperação (minutos)	65

Capítulo 5. Anestesia de ratos (*Rattus norvegicus*) com associação tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina

Figura 1	Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto).....	81
Figura 2	Valores médios da temperatura retal (°C).....	83
Figura 3	Valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento.....	84
Figura 4	Valores médios dos scores atribuídos a analgesia.....	85
Figura 5	Valores médios do período hábil (minutos)	87
Figura 6	Valores médios do período de recuperação (minutos)	88

RESUMO

ALONSO, Douglas do Carmo, M.S., Universidade Federal de Viçosa, março de 2005. **“Anestesia de animais de laboratório com associação tiletamina-zolazepam em combinação ou não com a levomepromazina”**. Orientador: Luiz Gonzaga Pompermayer. Conselheiros: Andréa Pacheco Batista Borges e Ricardo Junqueira Del Carlo

Quatro espécies de animais de laboratório, camundongo (*Mus musculus*), gerbil (*Meriones unguiculatus*), hamster (*Mesocricetus auratus*) e rato (*Rattus norvegicus*), foram anestesiados com a associação tiletamina-zolazepam (associação TZ) por via intramuscular (IM), acrescida ou não do cloridrato de levomepromazina (LV), misturados na mesma seringa. Foram utilizados sessenta animais de cada espécie separados em seis grupos iguais com o mesmo número de machos e fêmeas. Camundongos receberam os seguintes tratamentos: grupoTZ40, grupoTZ60 e grupoTZ80, associação TZ nas doses de 40, 60 e 80mg/kg respectivamente, e, os grupos TZL30, TZL40 e TZL50, associação TZ nas doses de 30, 40 e 50mg/kg respectivamente, acrescidos de 3mg/kg de LV. Gerbils receberam os seguintes tratamentos: grupoTZ50, grupoTZ60 e grupoTZ70, associação TZ nas doses de 50, 60 e 70mg/kg respectivamente, e, os grupos TZL20, TZL30 e TZL40, associação TZ nas doses de 20, 30 e 40mg/kg respectivamente, acrescidos de 2mg/kg de LV. Hamsters receberam os seguintes tratamentos: grupoTZ180, grupoTZ300 e grupoTZ400, associação TZ nas doses de 180, 300 e 400mg/kg respectivamente, e, os grupos TZL120, TZL140 e TZL160, associação TZ nas doses de 120, 140 e 160mg/kg respectivamente, acrescidos de 4mg/kg de LV. Ratos receberam os seguintes tratamentos: grupoTZ30, grupoTZ40 e grupoTZ50, associação TZ nas doses de 30, 40 e 50mg/kg respectivamente, e, os grupos TZL20, TZL30 e TZL40, associação TZ nas doses de 20, 30 e 40mg/kg respectivamente, acrescidos de 2mg/kg de LV. Avaliou-se: período de latência, período hábil, período de recuperação, postura e demais variáveis clínicas e fisiológicas manifestadas pelos animais. A analgesia foi comprovada quando foi possível a execução de laparotomia e manuseio de vísceras. Os resultados em camundongos mostraram que a associação TZ mesmo na dose mais alta (80mg/kg) foi incapaz de promover analgesia e miorelaxamento adequados enquanto que a dose intermediária (40mg/kg) associada a 3mg/kg de LV resultou em anestesia adequada à execução da laparotomia. Em gerbils os resultados mostraram que a associação TZ mesmo na dose mais alta (70mg/kg) foi incapaz de promover analgesia e

miorrelaxamento adequados, não devendo ser utilizada como anestésico para procedimentos cruentos, entretanto, quando acrescida de 2mg/kg de LV, a dose de 30mg/kg resultou em anestesia adequada à execução da laparotomia. Em hamsters a associação TZ promoveu anestesia cirúrgica somente na dose mais alta (400mg/kg), porém todos animais apresentaram complicações respiratórias e 50% morreram durante o período hábil e outros 50% durante o período de recuperação, não sendo indicada essa associação como anestésico para procedimentos cruentos nessa espécie. Entretanto, quando acrescida de 4mg/kg de LV, a dose de 120mg/kg resultou em bom relaxamento muscular e anestesia adequada à execução da laparotomia. Os resultados com ratos mostraram que a associação TZ mesmo na dose mais alta (50mg/kg) foi incapaz de promover analgesia e miorrelaxamento adequados para cirurgia abdominal, mas quando associada à LV a dose de 40mg/kg resultou em anestesia adequada à execução da laparotomia. A associação TZ não foi capaz de oferecer anestesia suficiente para cirurgia abdominal em nenhuma espécie, porém a LV acrescentada à associação TZ promoveu miorrelaxamento e analgesia suficientes para intervenções cruentas em todas as espécies estudadas. Não foi observado nenhum inconveniente em decorrência da administração da LV e da associação TZ misturadas na mesma seringa.

Os trabalhos apresentados como parte integrante desta tese estão seguindo as normas de publicação do Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Minas Gerais.

ABSTRACT

ALONSO, Douglas do Carmo, M.S., Universidade Federal de Viçosa, march 2005.
“Anesthesia of laboratory animals with combination of tiletamine and zolazepam associated or not to levomepromazine”. Adviser: Luiz Gonzaga Pompermayer.
Committee members: Andréa Pacheco Batista Borges and Ricardo Junqueira Del Carlo

Four species of laboratory animals, mouse (*Mus musculus*), gerbil (*Meriones unguiculatus*), hamster (*Mesocricetus auratus*) and rat (*Rattus norvegicus*), were submitted to anesthesia with combination of tiletamine and zolazepam (TZ) intramuscularly, with or without levomepromazine (LV), in the same syringe. Sixty animals of each specie were divided into six groups with five males and five females. Mice received the following treatments: group1, group2 e group3, with the doses of 40, 60 e 80mg/kg of TZ, respectively, and the groups 1L, 2L e 3L, TZ with the doses of 30, 40 e 50mg/kg respectively, added with 3mg/kg of LV. Gerbils received the following treatments: group1, group2 e group3, with the doses of 50, 60 e 70mg/kg of TZ, respectively, and the groups 1L, 2L e 3L, TZ with the doses of 20, 30 e 40mg/kg respectively, added with 2mg/kg of LV. Hamsters received the following treatments: group1, group2 e group3, with the doses of 180, 300 e 400mg/kg of TZ, respectively, and the groups 1L, 2L e 3L, TZ with the doses of 120, 140 e 160mg/kg respectively, added with 4mg/kg of LV. Rats received the following treatments: group1, group2 e group3, with the doses of 30, 40 e 50mg/kg of TZ, respectively, and the groups 1L, 2L e 3L, TZ with the doses of 20, 30 e 40mg/kg respectively, added with 2mg/kg of LV.

Onset of anesthesia, duration of anesthesia, recovery time, posture and other physiological and clinical changing manifested by the animals were evaluated. The analgesia was confirmed when the execution of laparotomy and visceral manipulation was possible. The results in mice showed that even in the higher dose (80mg/kg), TZ was incapable to promote appropriate analgesia and muscular relaxation while the dose of 40mg/kg added of 3mg/kg of LV resulted in adequate anesthesia for the execution of laparotomy. In gerbils, the results demonstrated that even in the higher dose (70mg/kg), the TZ was incapable to promote appropriate analgesia and muscular relaxation, and should be avoided as an anesthetic for painful procedures in gerbils. However when 2mg/kg of LV was added, the dose of 30mg/kg resulted in adequate anesthesia for the execution of laparotomy. In hamsters the TZ promoted surgery anesthesia only in the higher dose

(400mg/kg). However, all animals presented respiratory distress and 50% died in the anesthetic period and other 50% in the recovery period, thus the TZ should be avoided as anesthetic in this specie. However when 4mg/kg of LV was added, the 120mg/kg dose resulted in adequate anesthesia for laparotomy. The results with rats showed that even in the higher dose (50mg/kg), the TZ was incapable to promote adequate analgesia and muscular relaxation for abdominal surgery, but when associated the dose of 40mg/kg with LV, an adequate anesthesia for laparotomy occurred. The TZ was incapable to promote appropriate anesthesia for abdominal surgery in any specie, however the LV added to TZ promoted adequate muscular relaxation and analgesia for painful procedures in all the studied species. Any problems or unsuitable effects was observed for the administration of TZ and LV mixed in the same syringe.

CAPÍTULO 1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

INTRODUÇÃO

Anestesia em animais de laboratório é freqüentemente requerida nas pesquisas científicas e, por vezes, o pesquisador que não é anestesista, tem dificuldades em estabelecer um protocolo anestésico prático, que considere o bem estar do animal. Em virtude da grande quantidade de produtos disponíveis no mercado e pela praticidade e segurança oferecidas, a administração de agentes injetáveis é cada vez mais comum para essa finalidade.

A anestesia dissociativa com cetamina em espécies de laboratório é freqüente, e geralmente associa-se a esta, alfa-2-agonistas, fenotiazinas, benzodiazepínicos e/ou opióides (Flecknell, 1992; Fantoni et al., 2002). A associação tiletamina-zolazepam, de uso mais recente, vem sendo pesquisada em diversas espécies. Apresenta a vantagem de ser mais potente como anestésico e promover maior período hábil que a cetamina. Seus efeitos podem ser aumentados se usada combinada a outros fármacos (Lin et al., 1993).

O termo “anestesia dissociativa” é utilizado para descrever o estado anestésico induzido por um grupo específico de drogas, destacando-se a fenciclidina, cetamina e tiletamina (Booth, 1992a; Fantoni et al., 2002). A anestesia induzida por essas drogas é caracterizada por evidência eletroencefalográfica de dissociação entre o tálamo e o sistema límbico (Lin et al., 1993) e assemelha-se a um estado cataleptóide, onde os olhos permanecem abertos e com pequeno nistagmo (Winters et al., 1972; Booth, 1992a). Vários graus de hipertonia ou movimentos musculares voluntários geralmente ocorrem independentemente do estímulo cirúrgico (Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002). A analgesia é intensa, porém de curta duração, e o paciente mantém os reflexos corneal, palpebral e laringotraqueal (Muir e Hubbell, 1989; Booth, 1992a; Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002). Esses fármacos são efetivos tanto em administração intramuscular como intravenosa, havendo manifestação de dor à administração intramuscular (Winters et al., 1972).

O cloridrato de tiletamina é um congênere da fenciclidina, cuja ação farmacológica é caracterizada pela indução rápida, analgesia profunda, reflexos faríngeos normais e catalepsia (Hrapkiewicz et al., 1989; Fantoni et al., 2002). Quimicamente, a tiletamina é

designada como cloridrato de 2-(etilamino)-2-(2-tienil) ciclohexanona (Chen et al., 1968; Booth, 1992a; Fantoni et al., 2002). Pertencente ao grupo das ciclohexaminas, é um agente dissociativo com as mesmas características da cetamina, apresentando efeitos mais intensos, como período hábil cerca de três vezes maior (Booth, 1992a; Lin et al., 1993), período de recuperação mais longo e tumultuado, e reações musculares mais evidentes (Lin et al., 1993).

Chen et al. (1969) relataram que os efeitos da tiletamina no sistema nervoso central (SNC) são altamente espécie específicos. Segundo Lin et al. (1993), em ratos e camundongos a tiletamina causa excitação e ataxia em pequenas doses; doses moderadas causam catalepsia em todas espécies e grandes doses induzem anestesia em camundongos, ratos, pombos, gatos e macacos. Em cobaias e coelhos só ocorre depressão do SNC, sem anestesia. Os efeitos da tiletamina no SNC, em geral, parecem ser relacionados à dose, induzindo perda progressiva da percepção sensorial e da consciência, sem produzir uma condição de sono profundo. O relaxamento muscular e analgesia são insuficientes para cirurgias que causam dores viscerais, mas podem ser facilmente melhorados pela suplementação com outras drogas.

Segundo Baukema e Glazko (1975), a meia vida da tiletamina no plasma em gatos é de 2 a 4 horas, 5 a 10% da dose é identificada na urina, nada aparece nas fezes, e pouca quantidade é encontrada na bile. Em cães, a meia vida plasmática é de 1 a 2 horas, em macacos, de 1 a 1,5 horas e em ratos, de 30-40 minutos.

Zolazepam é um benzodiazepínico, que foi investigado primeiramente para o uso em humanos, sendo o único da classe licenciado pela FDA (Food and Drug Administration) para uso em animais nos Estados Unidos da América, mas somente em associação com a tiletamina (Parke-Davis, 1974; Lin et al., 1993). Os benzodiazepínicos são classificados como ansiolíticos e agem, principalmente, sobre o sistema límbico (centro regulador das emoções) (Booth, 1992b; Spinosa e Górnjak, 2002). Outras ações como atividade sedativa, hipnótica, anticonvulsivante e relaxante muscular também são atribuídas a essas drogas e se devem, em grande parte, ao aumento ou facilitação da transmissão sináptica GABAérgica (Booth, 1992b; Spinosa e Górnjak, 2002). Os benzodiazepínicos são sinérgicos e compatíveis com as fenotiazinas (Massone, 1999), e possuem vantagens farmacológicas como: produção de amnésia, mínima depressão da função cardiorrespiratória, forte ação

anticonvulsivante, relativa segurança em doses elevadas e raro desenvolvimento de tolerância ou dependência física (Lin et al., 1993). Outra característica dos benzodiazepínicos é o fato de terem efeito rápido e de curta duração, porém, sem efeitos analgésicos (Stoelting, 1987). Benzodiazepínicos são usados para modificações comportamentais, medicação pré-anestésica (MPA) juntamente com neuroleptoanalgesia, e pelos seus efeitos anti-convulsivantes (Booth, 1992b).

O zolazepam causou menor depressão do SNC, quando comparado com diazepam e clordiazepóxido, o que foi um fator na escolha deste fármaco como o benzodiazepínico ideal para combinar com a tiletamina (Lin et al., 1993).

A meia vida plasmática de zolazepam em cães, gatos, ratos e macacos são, respectivamente, 4 a 5 horas, 4,5 horas, 3 horas e 1 hora. Em cães, aproximadamente 2,9 a 8,7% da dose foi detectada na urina e 1% foi recuperado nas fezes (Baukema e Glazko, 1975).

Quando a tiletamina ou o zolazepam são administrados isoladamente, são observados efeitos colaterais indesejáveis, já a combinação dos dois fármacos fornece uma preparação compatível com propriedades anestésicas, analgésicas e atarácicas desejáveis (Booker et al., 1982).

A associação de tiletamina e zolazepam (associação TZ) há tempos se encontra disponível para os médicos veterinários e tem sido estudada extensivamente nessa última década. A tiletamina em associação com o cloridrato de zolazepam foi aprovada nos Estados Unidos pela FDA (Food and Drugs Administration) em 1982 para uso em cães e gatos. No Brasil, essa associação foi licenciada em 1988 pelo Ministério da Agricultura, e é apresentada na forma liofilizada na proporção de 1:1 de tiletamina e zolazepam, para ser diluída com água destilada (Booth, 1992a; Lin et al., 1993).

Em animais de laboratório, a associação TZ foi avaliada em camundongos, ratos, hamsters, e gerbils, sendo considerada um anestésico efetivo em ratos e gerbils, mas não em camundongos e hamsters (Silverman et al., 1983; Hrapkiewicz et al., 1989).

A levomepromazina, também conhecida como metotrimeprazina, é um antipsicótico que pertence à classe das fenotiazinas alifáticas como a clorpromazina, sendo quimicamente utilizada somente como isômero levógiro. Seu mecanismo de ação está relacionado com o bloqueio dos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos mesolímbicos

cerebrais. Possui uma potência farmacológica menor que a clorpromazina e, como ela, desenvolve efeito sedativo e potencializador de analgésicos (P.R. Vade-Mécum, 1999). Esta droga exerce ação adrenolítica considerável, porém parassimpaticolítica (anti-secretora) inferior à da clorpromazina; possui ação hipotensiva, antiespasmótica e fortemente anti-histamínica, sendo capaz de neutralizar 2000 doses mortais de histamina e prevenir oito DL50 de adrenalina na dose de 20 mg/kg no camundongo (Massone, 1999). Em cães, apresenta ação hipotérmica, mais acentuada em doses acima de 2mg/kg, e, quando associada ao pentobarbital sódico é capaz de potencializar os efeitos anestésicos deste fármaco em até 60% (Massone e Bernis, 1976). É o único do grupo das fenotiazinas conhecido por seus efeitos analgésicos (Lasagna e De Kornfeld, 1961; Hall e Clarke, 1987). Seu emprego por via intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea, produz bom relaxamento muscular, sem modificar o ritmo cardíaco, aumentando a ventilação pulmonar e dilatando os brônquios (Marcenac e Leroy, 1967).

Em cães, a levomepromazina mostrou ser eficiente como MPA, facilitando a manipulação e reduzindo as reações de dor quando da administração da associação TZ por via intramuscular (Pompermayer et al., 1998), desempenhando, dessa forma, uma importante finalidade da MPA, que segundo Massone (1999), é a redução da dor e do desconforto. Conforme Pompermayer et al. (1998), a levomepromazina, além de inibir a sialorréia, mantém a estabilidade cardiorrespiratória e apresenta ação potencializadora dos efeitos analgésicos da associação TZ. Não foram observados inconvenientes em decorrência da administração da levomepromazina e da associação TZ misturadas na mesma seringa (Nishiyama, 2003).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAUKEMA, J.; GLAZKO, A.J. Metabolic disposition of CI-744 in cats and dogs. Dados em arquivo. **Parke-Davis & Co.**, Ann Arbor, Michigan, 1975.
- BOOKER, J.L.; ERICKSON, H.H.; FITZPATRICK, E.L. Cardiodynamics in the rhesus macaque during dissociative anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v.43, p.671-675, 1982.
- BOOTH, N.H. Anestésicos Intravenosos e outros parenterais; In: Booth, N.H. & McDonald, L.E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992a. p.168-218.
- BOOTH, N.H. Agentes Psicotrópicos; In: Booth, N.H. & McDonald, L.E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992b. p.289-314.
- CHEN, G.; BOHNER, B. Surgical anesthesia in the rabbit with 2-(Ethylamino)-2-(2-Thienyl) Cyclohexanone-HCL (CI-634) and chloral hydrate. **American Journal of Veterinary Research**, v.29, p.869-875, 1968.
- CHEN, G.; BOHNER, B. The pharmacology of 2-(Ethylamino)-2-(2-Thienyl)-Ciclohexamine- HCL (CI-634). **Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics**, v.168, p.171-179, 1969.
- FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; BERNARDI, M.M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H.S. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan., 2002. p.117-128.
- FLECKNELL, P.A. **Laboratory animal anaesthesia**. 3.ed. San Diego: Academic Press, 1992. 156p.
- HALL, L.W.; CLARKE, K.W. **Anestesia Veterinária**. 8.ed. São Paulo: Manole, 1987. 451 p.
- HRAPKIEWICZ, K.L.; STEIN, S.; SMILER, K.L. A new anesthetic agent for use in the Gerbil. **Laboratory Animal Science**, v. 39(4), p.338-341, 1989.
- LASAGNA, L.; DE KORNFIELD, T.J. Methotrimeprazine, a new phenothiazine derivative with analgesic properties. **Journal of American Medical Association**, v.178, p.887-890, 1961.
- LIN, H.C.; THURMON, J.C.; BENSON, G.J.; TRANQUILLI, W.J. Telazol – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.16, p.383-418, 1993.

MARCENAC, L.N.; LEROY, G. **Anesthésiologie vétérinaire**, Paris: Maloine, 1967. 620p.

MASSONE, F.; BERNIS, W.O. Efeitos da pré-medicação com levomepromazina na anestesia pelo pentobarbital sódico em cães. **Arquivo da Escola de Veterinária da UFMG**, v.28(1), p.43-51, 1976.

MASSONE, F. Medicação Pré-Anestésica. In: Massone, F. **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas**. 3.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 17-30.

MUIR III, W.W.; HUBBELL, J.A.E. Farmacos específicos para anestesia intravenosa. In: **Manual de Anestesia Veterinária**. 1.ed. Zaragoza: Acribia, 1989. p.85-98.

NISHIYAMA, S.M. Associação cetamina-xilazina, tiletamina-zolazepam e tiletamina-zolazepam-levomepromazina na anestesia de capivara (*Hydrochoerus hydrochaeris*). 2003. 82p. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) – Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG.

P.R. VADE-MÉCUM 1999. **Compêndio Médico**, disponível em CD-ROM, 1999.

PARKE-DAVIS & CO. **Pharmacology of CI-716**. Detroit, Michigan, 1974.

POMPERMAYER, L.G.; MASSONE, F.; NUNES, N.; PIROLO, J. Levomepromazina e atropina como medicações pré-anestésicas na anestesia pela associação tiletamina/zolazepam, em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.28, n.1, p.65-70, 1998.

SILVERMAN, J.; HUHNDORF, M.; BALK, M.; SLATER, G. Evaluation of a combination of Tiletamine and Zolazepam as an anesthetic for laboratory rodents. **Laboratory Animal Science**, v.33(5), p.457-460, 1983.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L. Tranqüilizantes, relaxantes musculares de ação central e antidepressivos. In: SPINOSA, H.S. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.146-157.

STOELTING, R.K. Benzodiazepine. In: **Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice**. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1987. p.117-133.

WINTERS, W.D.; FERRER-ALLADO, T.; GUZMAN-FLORES, C. The cataleptic state induced by ketamine: a review of the neuropharmacology of anesthesia. **Neuropharmacology**, v.11, p.303-315, 1972.

CAPÍTULO 2. ANESTESIA DE CAMUNDONGOS (*Mus musculus*) COM ASSOCIAÇÃO TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM COMBINAÇÃO OU NÃO COM A LEVOMEPRIMAZINA

ALONSO, Douglas do Carmo; Universidade Federal de Viçosa

RESUMO

Objetivando-se avaliar a associação tiletamina-zolazepam (associação TZ), acrescida ou não de levomepromazina como protocolo anestésico para cirurgias cruentas em camundongos (*Mus musculus*), utilizou-se 60 animais separados em seis grupos iguais, contendo 50% de machos e 50% de fêmeas. Três grupos foram tratados com associação TZ em diferentes doses (grupo TZ40: 40mg/kg; grupo TZ60: 60mg/kg e grupo TZ80: 80mg/kg), e os outros três com 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina acrescentados a diferentes doses da associação (grupo TZL30: 30mg/kg, grupo TZL40: 40mg/kg e grupo TZL50: 50mg/kg), todos por via intramuscular. Avaliou-se: período de latência, período hábil, período de recuperação, postura e demais variáveis clínicas e fisiológicas manifestadas pelos animais. A analgesia foi comprovada quando foi possível a execução de laparotomia e manuseio de vísceras. Os resultados mostraram que a associação TZ, mesmo na dose mais alta (80mg/kg), foi incapaz de promover analgesia e miorelaxamento adequados. Quando associada a levomepromazina, a dose intermediária (40mg/kg) resultou em anestesia adequada à execução da laparotomia. Conclui-se que, para anestesia em camundongos, a dose de 40mg/kg de associação TZ associada a 3mg/kg de levomepromazina é eficaz e promove analgesia e miorelaxamento suficiente para procedimentos cruentos, inclusive cirurgias abdominais.

Palavras-chave: Anestesia, animais de laboratório, camundongo, tiletamina-zolazepam, levomepromazina.

ABSTRACT

Aiming the assessment of the combination of tiletamine and zolazepam (TZ) with or without levomepromazine as an anesthetic protocol for painful surgery in mice (*Mus musculus*), 60 animals (30 male, 30 female) were divided into six groups. Three groups

were treated with TZ in different doses (groupTZ40: 40mg/kg; groupTZ60: 60mg/kg and groupTZ80: 80mg/kg), and the other three groups with 3mg/kg of levomepromazine cloridrate added with different doses of TZ (groupTZL30: 30mg/kg, groupTZL40: 40mg/kg and groupTZL50: 50mg/kg), all administered by intramuscular route. Onset of anesthesia, duration of anesthesia, recovery time, posture and other physiological and clinical changing manifested by the animals were evaluated. The analgesia was confirmed when the execution of laparotomy and visceral manipulation was possible. Results showed that even in the higher dose (80mg/kg), TZ was incapable to promote appropriate analgesia and muscular relaxation. When associated to levomepromazine in the intermediate dose (40mg/kg), an adequate anesthesia for the execution of laparotomy could be observed. In conclusion, for anesthesia in mice the 40mg/kg dose of TZ associated with 3mg/kg of levomepromazine was capable to promote enough analgesia and myorrelaxation for painful procedures, including abdominal surgeries.

Key-words: Anesthesia, laboratory animals, mouse, tiletamine-zolazepam, levomepromazine

INTRODUÇÃO

O camundongo pertence à ordem Rodentia, família Muridae, gênero *Mus* e espécie *musculus*. Vive há milênios em áreas habitadas pelo homem, é o animal mais utilizado para pesquisas no mundo e, ocasionalmente, pode ser encontrado como animal de estimação. Camundongos são de fácil procriação, fácil manutenção em grandes populações, possui grande diversidade genética e são bem caracterizados anatômica e fisiologicamente. São os menores das espécies utilizadas para experimentos laboratoriais e, em experimentos que requerem grande número de indivíduos ou rápida sucessão de gerações, é a alternativa mais econômica. O *Mus musculus* apresenta elevada frequência cardíaca (média de 600 batimentos por minuto), alto consumo de oxigênio (1,7ml/g/h), frequência respiratória em média de 163 movimentos por minuto e temperatura corporal entre 35,7°C e 37,7°C (Farris, 1950; Arrington, 1972; Harkness e Wagner, 1977).

Para anestesia dessa espécie são utilizados agentes inalatórios como isoflurano, halotano e metoxiflurano, através de câmara de indução ou máscaras, ou ainda, neuroleptoanalgesia e outros agentes injetáveis, como barbitúricos e opióides (Flecknell,

1992; Thurmon et al., 1996a) ou ainda agentes dissociativos como a cetamina, a qual geralmente associa-se alfa-2-agonistas, fenotiazinas, benzodiazepínicos e/ou opióides (Flecknell, 1992; Fantoni et al., 2002). A associação tiletamina-zolazepam (associação TZ), de uso mais recente que a cetamina, apresenta a vantagem de ser mais potente como anestésico e promover maior período hábil que esta, sendo utilizada em diversas espécies, só ou combinada a outros fármacos (Lin et al., 1993).

A anestesia induzida pelas drogas dissociativas é caracterizada por evidência eletroencefalográfica de dissociação entre o tálamo e o sistema límbico (Lin et al., 1993) e assemelha-se a um estado cataleptóide, onde os olhos permanecem abertos e com pequeno nistagmo (Winters et al., 1972; Booth, 1992). Vários graus de hipertonía ou movimentos musculares voluntários geralmente ocorrem independentemente do estímulo cirúrgico (Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002). A analgesia é intensa, porém de curta duração, e o paciente mantém os reflexos corneal, palpebral e laringotraqueal (Muir e Hubbell, 1989; Booth, 1992; Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002). Esses fármacos são efetivos tanto em administração intramuscular como intravenosa, havendo manifestação de dor à administração intramuscular (Winters et al., 1972).

A tiletamina em associação com o cloridrato de zolazepam foi aprovada nos Estados Unidos pela FDA (Food and Drugs Administration) em 1982 para uso em cães e gatos. É um anestésico injetável, não opióide e não barbitúrico, apresentado na forma liofilizada combinada na proporção de 1:1 de tiletamina e zolazepam, devendo ser reconstituída em água destilada estéril (Booth, 1992; Lin et al., 1993).

A associação foi avaliada em camundongos, não sendo considerado um anestésico efetivo por Silverman et al. (1983), que conseguiram apenas uma rápida imobilização sem analgesia com a dose de 80mg/kg, e com doses mais altas, de 100mg/kg a 160mg/kg, muitos animais tiveram dificuldades respiratórias e morreram.

A levomepromazina, também conhecida como metotrimeprazina, é um antipsicótico que pertence à classe das fenotiazinas alifáticas como a clorpromazina, sendo quimicamente utilizada somente como isômero levógiro. Seu mecanismo de ação está relacionado com o bloqueio dos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos mesolímbicos cerebrais. Possui uma potência farmacológica menor que a clorpromazina e, como ela, desenvolve efeito sedativo, potencializador de analgésicos (P.R. Vade-Mécum 1999). Esta

droga exerce ação adrenolítica considerável, porém parassimpaticolítica (anti-secretora) inferior à da clorpromazina. Possui ação hipotensiva, antiespasmótica e fortemente anti-histamínica, sendo capaz na dose de 20 mg/kg no camundongo, de neutralizar 2000 doses mortais de histamina e prevenir oito DL50 de adrenalina (Massone, 1999). Em cães, apresenta ação hipotérmica, mais acentuada em doses acima de 2mg/kg, e, quando associada ao pentobarbital sódico é capaz de potencializar os efeitos anestésicos deste fármaco em até 60% (Massone e Bernis, 1976). É o único do grupo das fenotiazinas conhecido por seus efeitos analgésicos (Lasagna e De Kornfeld, 1961; Hall e Clarke, 1987). Seu emprego por via intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea, produz bom relaxamento muscular, sem modificar o ritmo cardíaco, aumentando a ventilação pulmonar e dilatando os brônquios (Marcenac e Leroy, 1967). A levomepromazina mostrou ser eficiente como medicação pré-anestésica (MPA) em cães, facilitando a manipulação e reduzindo as reações de dor quando da administração de associação TZ via intramuscular (IM) (Pompermayer et al., 1998), desempenhando, dessa forma, uma importante finalidade da MPA, segundo Massone (1999), a qual se refere à redução da dor e do desconforto. Conforme Pompermayer et al. (1998), em cães, a levomepromazina, além de inibir a sialorréia, mantém a estabilidade cardiorrespiratória e apresenta ação potencializadora dos efeitos analgésicos da associação tiletamina-zolazepam. Não foram observados inconvenientes em decorrência da administração da levomepromazina e da associação TZ misturadas na mesma seringa (Nishiyama, 2003).

O presente trabalho teve como objetivo testar a associação TZ para anestesia de camundongos, associada ou não a levomepromazina, e definir qual a dose mais adequada para intervenções cirúrgicas cruentas nesta espécie.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram empregados 60 camundongos (*Mus musculus*), provenientes do Biotério Central do CCB - UFV, sendo 30 machos e 30 fêmeas, com idade média de 10 semanas, divididos em 6 grupos contendo cinco animais de cada sexo.

Os animais eram recolhidos no Biotério Central e imediatamente pesados em balança analógica e mantidos em gaiolas até o momento do experimento, quando foram submetidos aos seguintes tratamentos:

GRUPO TZ40-	associação tiletamina-zolazepam ¹ (associação TZ) na dose de 40mg/kg por via IM.
GRUPO TZ60-	associação TZ na dose de 60mg/kg por via IM.
GRUPO TZ80-	associação TZ na dose de 80mg/kg por via IM.
GRUPO TZL30-	associação TZ na dose de 30mg/kg acrescida de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina ² (LV) misturadas na mesma seringa, por via IM.
GRUPO TZL40-	associação TZ na dose de 40mg/kg acrescida de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (LV) misturadas na mesma seringa, por via IM.
GRUPO TZL50-	associação TZ na dose de 50mg/kg acrescida de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (LV) misturadas na mesma seringa, por via IM.

As doses utilizadas foram estipuladas com base na literatura e teste piloto executado previamente ao presente trabalho. As drogas foram aplicadas com seringas de 1ml e agulhas de 25G na musculatura caudal da coxa do membro pélvico direito. Os fármacos, associados ou não, foram diluídos e acondicionados em frascos vedados e identificados, de maneira a não permitir aos avaliadores a identificação do grupo experimental em estudo. Em todos os animais, os fármacos foram administrados por pessoa que não participou das avaliações.

Variáveis avaliadas

- Temperatura retal (T), mensurada em graus Celsius (°C) por meio de termômetro digital;
- Frequência Respiratória (FR), avaliada pela contagem dos movimentos da parede torácica durante um minuto;
- Analgesia: avaliada de acordo com a resposta ao pinçamento de uma prega cutânea, localizada na face lateral da coxa, abdômen, tórax e pescoço, através de uma pinça de Allis pressionada até alcançar o primeiro dente da cremalheira. A avaliação da analgesia foi complementada com a realização de uma laparotomia de aproximadamente 1,5cm de comprimento na linha média, e exposição de uma alça de

¹ Zoletil 50 - Virbac do Brasil - Brasil

² Neozine – Rhodia Farma Ltda – Brasil

intestino delgado que foi submetida à tração e compressão digital. O grau de analgesia foi classificado por três avaliadores em: ausente (0), leve (1) ou intenso (2).

- Miorrelaxamento: avaliado conforme o grau de relaxamento da musculatura dos membros, musculatura abdominal e cervical, e classificado da mesma forma que a analgesia.
- Reflexos: palpebral (RP), corneal (RC) e interdigital (RID); classificados em presente (P) ou ausente (A).
- Período de latência: considerado como o intervalo entre a administração da droga e o momento em que o animal entrou em decúbito e permaneceu imobilizado;
- Período hábil: considerado como o tempo compreendido entre o momento em que o animal entrou em decúbito até o aparecimento do primeiro movimento voluntário;
- Período de recuperação: considerado o tempo compreendido entre o primeiro movimento voluntário e a deambulação espontânea.

Os momentos pré-estabelecidos no delineamento experimental para os seis grupos foram os seguintes:

M1 - animal íntegro, sem aplicação de qualquer droga, imediatamente antes da administração da associação TZ ou associação TZ + LV;

M2- imediatamente após decúbito;

M3- decorridos 15 minutos de M2, imediatamente antes da laparotomia;

M4- decorridos 30 minutos de M2, logo após a laparotomia;

M5- decorridos 45 minutos de M2;

M6- decorridos 60 minutos de M2;

Durante todo o procedimento experimental os animais foram acomodados em estufa com temperatura controlada entre 27 e 30°C, conforme recomendam Harkness e Wagner (1977), Flecknell (1992) e Górska (2000).

A análise estatística foi efetuada após o término da coleta de dados, através do programa estatístico GraphPad InStat³. As variáveis temperatura, frequência respiratória, período de latência, hábil e de recuperação foram submetidas à análise de variância

³ GraphPad InStat versão 3.00 para Windows 98, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com.

(ANOVA) para experimento inteiramente casualizado. Ocorrendo significância, as variáveis eram submetidas ao teste de comparação de médias (Tukey). As variáveis analgesia e miorrelaxamento foram avaliadas pela prova não paramétrica de Kruskal-Wallis, para amostras independentes.

Para as variáveis temperatura e frequência respiratória, avaliadas em diferentes momentos, foram testadas as seguintes hipóteses de nulidade:

- HO1: não existe diferença entre os grupos em cada momento individualmente, onde se verifica a diferença entre as médias de cada grupo, para cada momento separadamente.
- HO2: não existe diferença entre os momentos dentro de cada grupo, onde se verifica a existência de diferenças ao longo dos momentos em cada grupo individualmente.

Para todos os casos o grau de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O volume médio de droga injetada nos animais foi de 0,083mL, que está dentro dos limites de volume ideal (0,05mL a 0,1mL) postulado pela EFPIA/ECVAM (2001). Os animais tiveram, em média, um minuto e 16 segundos de período de latência, não havendo diferença significativa entre os grupos (Tab.1). Nesse período não foi observado nenhum episódio de excitação ou desconforto que são típicas da anestesia dissociativa (Muir III, 1991b; Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002).

Tabela 1. Valores médios do período de latência (minutos) apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

Grupos	Tempo (minutos)
TZ40	1:24 ± 0:43 ^A
TZ60	1:00 ± 0:13 ^A
TZ80	1:17 ± 0:16 ^A
TZL30	1:29 ± 0:13 ^A
TZL40	1:07 ± 0:15 ^A
TZL50	1:19 ± 0:15 ^A

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

Observou-se que a manifestação de dor à aplicação, como vocalização e retração do membro, foi igual nos grupos com associação TZ pura e com levomepromazina, diferindo dos achados em cães relatados por Pompermayer et al. (1998) e mencionado em vários outros relatos (Short, 1987; Tracy et al., 1988; Hartsfield em Talking about telazol, 1989 e Veado, 1992), que citam que a levomepromazina reduziu a dor à aplicação da associação TZ. A causa da dor, conforme sugere Garmer (1969), pode ser devida à excessiva acidez da tiletamina, que apresenta pH em torno de 4,0 quando diluída. Embora reações tissulares leves e moderadas tenham sido histologicamente identificadas em cães e gatos que receberam doses elevadas de associação TZ via IM, em um mesmo lugar por vários dias consecutivos, Short (1987) pondera ser pouco provável que estas alterações sejam significativas com uma única dose efetiva.

Em relação à frequência respiratória (FR), verificou-se um comportamento semelhante dos grupos ao longo dos momentos com suaves diferenças entre os momentos e entre os grupos analisados (Tab.2 e Fig.1). Os grupos que receberam somente a associação TZ apresentaram discreta elevação da FR após administração da droga (M2), o que, segundo Lin et al. (1993), é comum ocorrer na maioria das espécies tratadas com esta associação, sendo este efeito minimizado pela administração prévia ou concomitante de um agente fenotiazínico, devido à redução da hipertonicidade muscular, fato que pôde ser observado no presente trabalho. Na maioria dos grupos houve discreta redução da FR em M3, sem significado estatístico. Este fato pode ser uma resposta fisiológica à queda de temperatura, que também ocorreu nesse momento (Tab.3 e Fig.2), pois a redução da temperatura promove uma diminuição do metabolismo corporal com redução do consumo e conseqüentemente da necessidade de oxigênio (Thurmon et al., 1996b).

Tabela 2. Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto) apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

Grupos	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ40	196 ± 66,7 ^{ABa}	216 ± 26,5 ^{Aa}	182 ± 48,1 ^{Aa}	183 ± 35,1 ^{Aa}	182 ± 40,9 ^{Aa}	170 ± 27,9 ^{Aa}
TZ60	251 ± 43,5 ^{ABa}	254 ± 76,5 ^{Aa}	198 ± 74,4 ^{Aa}	191 ± 68,0 ^{Aa}	207 ± 83,1 ^{Aa}	171 ± 64,8 ^{Aa}
TZ80	195 ± 41,8 ^{Ab}	267 ± 53,4 ^{Aa}	178 ± 34,5 ^{Ab}	186 ± 41,5 ^{Ab}	192 ± 34,1 ^{Ab}	191 ± 40,2 ^{Ab}
TZL30	233 ± 30,3 ^{ABa}	228 ± 46,5 ^{Aa}	227 ± 35,0 ^{Aa}	215 ± 27,7 ^{Aab}	194 ± 17,4 ^{Aab}	182 ± 31,0 ^{Ab}
TZL40	213 ± 36,4 ^{ABab}	219 ± 42,9 ^{Aa}	196 ± 20,8 ^{Aab}	175 ± 31,4 ^{Ab}	186 ± 26,4 ^{Aab}	198 ± 18,8 ^{Aab}
TZL50	251 ± 24,1 ^{Ba}	221 ± 43,8 ^{Aa}	201 ± 57,7 ^{Aa}	198 ± 45,0 ^{Aa}	214 ± 54,6 ^{Aa}	203 ± 51,5 ^{Aa}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

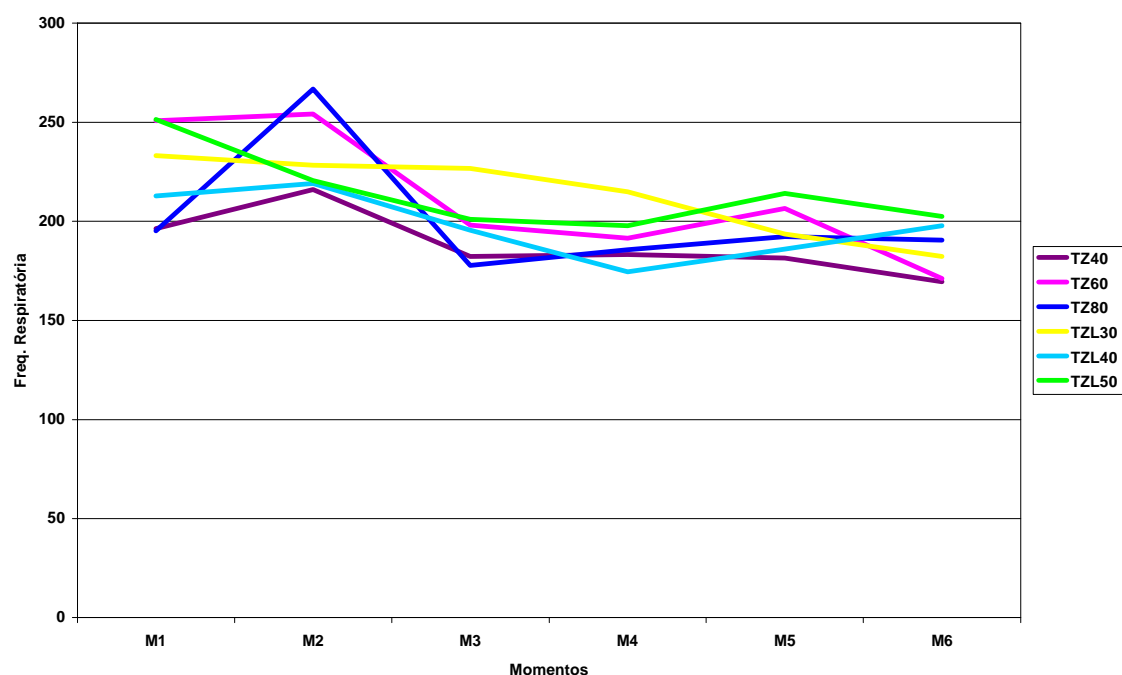


Figura 1. Representação dos valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto) apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

Houve redução significativa da temperatura retal em cinco dos seis grupos durante os tratamentos (Tab.3 e Fig.2). Antes da anestesia (M1) houve diferença entre grupos, provavelmente devido às dificuldades na aferição da temperatura com o animal acordado, que relutava muito ao manuseio, possibilitando erros no procedimento, o que também é citado por Frank (1976). Após 15 minutos da aplicação (M3) foi possível observar

decréscimo acentuado da temperatura até M4 para os grupos com associação TZ+LV. O grupo TZ40 manteve a temperatura constante durante todo o tempo, com discreta queda até M4 e elevação logo em seguida. A queda brusca de temperatura de M3 para M4 foi devido ao procedimento cirúrgico, em que os animais ficaram expostos à temperatura ambiente, fora do meio com temperatura controlada. Nesse período houve perda de calor tanto por evaporação (anti-sépticos e exposição de vísceras) quanto por irradiação (ar ambiente). Essa perda foi reduzida após a acomodação dos animais em ambiente com temperatura controlada, entre 27 e 30°C, conforme recomendações de Harkness e Wagner (1977), Flecknell (1992) e Górska (2000). Foram observados valores médios considerados hipotérmicos, segundo Hartsfield (1979), que define hipotermia como redução da temperatura de indivíduos homeotérmicos a um valor menor que 35°C. Sabe-se que a associação TZ possui efeito depressor sobre a temperatura corporal (Short, 1987; Genevois et al., 1988; Hatch et al., 1988; Veado, 1992), bem como a levomepromazina deprime a termorregulação por causar depleção das catecolaminas na região do centro termorregulador (Paradis et al., 1959; Gleed, 1987; Massone, 1999), a esses efeitos deve-se acrescentar as características físicas da espécie em estudo pois, quanto menor o indivíduo, maior é a proporção entre a superfície e a massa corporal (Flecknell, 1992; Edward, 1993) o que contribui para a maior perda de calor. Devido a essa somatória de efeitos, torna-se prudente recomendar medidas que reduzam a perda de calor, como ambiente aquecido, por exemplo, que devem ser adotadas para essa espécie independentemente do protocolo anestésico utilizado.

Tabela 3. Valores médios do período da temperatura retal (°C) apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

Grupos	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ40	38,2 ± 1,5 ^{ABa}	37,3 ± 0,6 ^{Aa}	36,5 ± 1,2 ^{Aa}	36,2 ± 2,0 ^{Aa}	36,5 ± 1,7 ^{Aa}	37,2 ± 2,1 ^{Aa}
TZ60	38,9 ± 0,6 ^{Aa}	38,1 ± 0,7 ^{Ab}	36,7 ± 1,4 ^{Abc}	35,2 ± 1,7 ^{Ac}	34,6 ± 1,5 ^{Ad}	34,7 ± 1,9 ^{Ad}
TZ80	37,7 ± 0,8 ^{ABab}	37,9 ± 0,6 ^{Aa}	36,6 ± 1,0 ^{Abc}	35,6 ± 1,0 ^{Ac}	35,0 ± 1,0 ^{Ad}	34,5 ± 0,9 ^{Ad}
TZL30	38,2 ± 0,8 ^{ABa}	37,8 ± 0,7 ^{Ab}	36,6 ± 1,0 ^{Abc}	32,8 ± 0,7 ^{Bd}	34,2 ± 2,3 ^{Ac}	35,6 ± 1,9 ^{Ac}
TZL40	37,9 ± 1,5 ^{ABa}	38,1 ± 0,7 ^{Aa}	35,9 ± 1,4 ^{Ab}	32,4 ± 0,7 ^{Bc}	34,6 ± 1,6 ^{Ab}	35,7 ± 1,5 ^{Ab}
TZL50	37,5 ± 0,7 ^{Ba}	37,3 ± 0,8 ^{Ab}	35,4 ± 1,4 ^{Abc}	33,3 ± 1,4 ^{Bd}	35,4 ± 2,6 ^{Abcd}	34,3 ± 2,0 ^{Ac}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

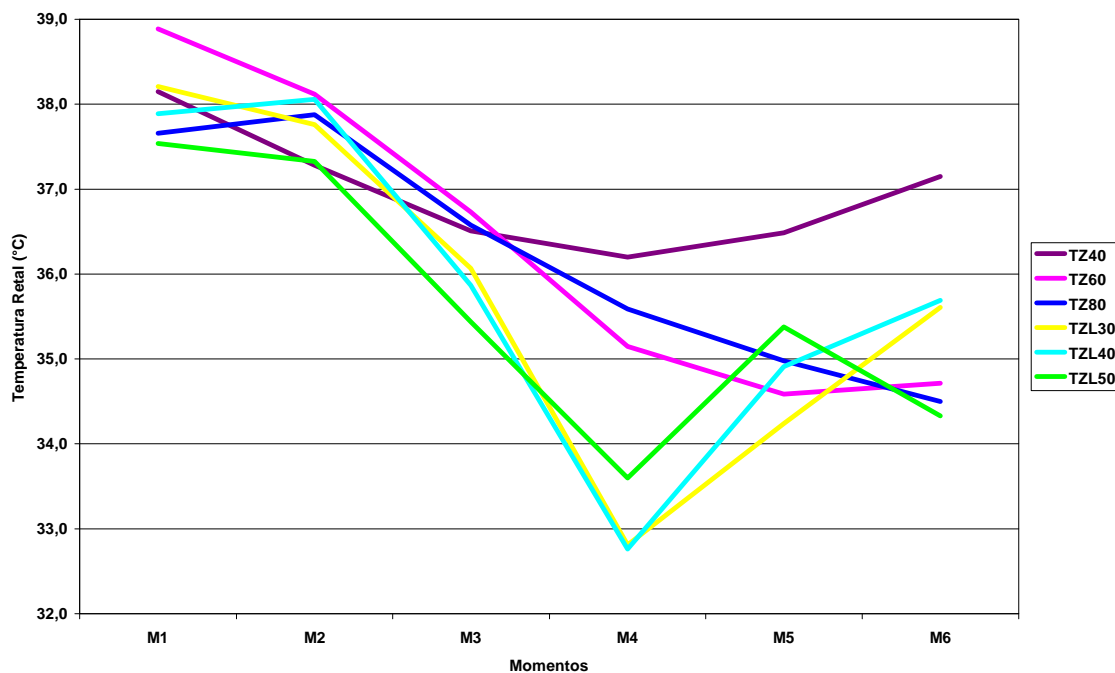


Figura 2. Representação dos valores médios do período da temperatura retal (°C) apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

A suplementação da anestesia por associação TZ com outras drogas, é justificada por alguns autores, que obtiveram desta forma maior miolorrelaxamento e maior analgesia (Benson em Talking about telazol, 1989; Sanders, et. al., 1989; Holzchuh et al., 1990; Natalini, 1993; Pompermayer et al., 1998) e recomendada por Lin et al. (1993), principalmente para cirurgias que causam grande estímulo doloroso, como as viscerais. No presente trabalho, os benefícios da levomepromazina concernentes ao miolorrelaxamento foram evidenciados logo depois de instalada a anestesia, tendo os animais que receberam essa droga, um relaxamento muscular que variou de moderado a intenso (Tab.4 e Fig.3). As fenotiazinas, entre outras ações, reduzem a atividade motora por deprimir o tronco cerebral e suas conexões com o córtex (Muir III, 1991a), existindo evidências de que elas interferem com ações da dopamina (Baldessarini, 1991, Muir III, 1991a). Os grupos tratados somente com associação TZ mantiveram, durante todo o tempo experimental, relaxamento muscular classificado de ausente a leve.

Tabela 4. Valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

GRUPO	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ40	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,0 ± 0,0 ^{Ca}	0,1 ± 0,3 ^{Ca}	0,1 ± 0,3 ^{Ca}	0,0 ± 0,0 ^{Ca}	0,0 ± 0,0 ^{Ba}
TZ60	0 ± 0,0 ^{Ab}	0,6 ± 0,5 ^{BCab}	0,8 ± 0,4 ^{BCa}	0,5 ± 0,5 ^{BCab}	0,2 ± 0,4 ^{BCab}	0,0 ± 0,0 ^{Bb}
TZ80	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,3 ± 0,5 ^{Ca}	0,5 ± 0,7 ^{Ca}	0,5 ± 0,7 ^{BCa}	0,1 ± 0,3 ^{Ca}	0,1 ± 0,3 ^{Ba}
TZL30	0 ± 0,0 ^{Ac}	1,5 ± 0,5 ^{ABa}	1,9 ± 0,3 ^{Aa}	1,4 ± 0,5 ^{ABab}	1,1 ± 0,3 ^{ABab}	0,4 ± 0,5 ^{ABbc}
TZL40	0 ± 0,0 ^{Ab}	1,4 ± 0,5 ^{ABa}	1,8 ± 0,4 ^{ABa}	1,6 ± 0,5 ^{Aa}	1,5 ± 0,5 ^{Aa}	1,3 ± 0,5 ^{Aa}
TZL50	0 ± 0,0 ^{Ab}	1,9 ± 0,3 ^{Aa}	2,0 ± 0,0 ^{Aa}	1,9 ± 0,3 ^{Aa}	1,6 ± 0,5 ^{Aa}	1,2 ± 0,8 ^{Aab}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Kruskal-Wallis ($P < 0,05$).

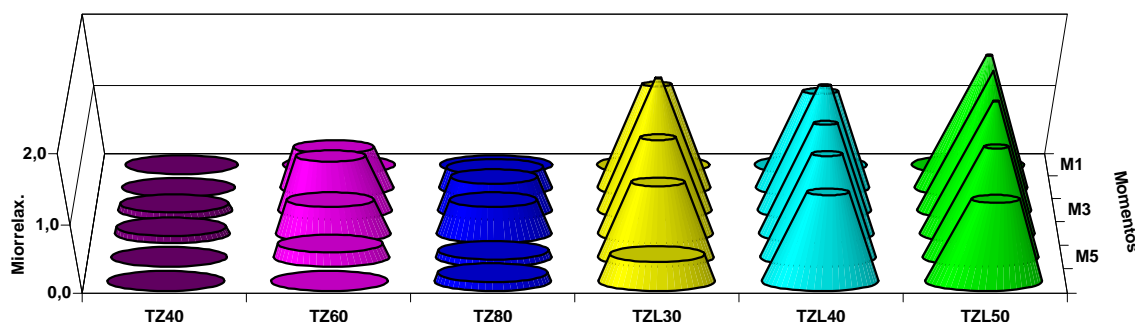


Figura 3. Representação dos valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

Os grupos tratados com associação TZ+LV tiveram analgesia que variou de leve a intensa durante todo o período experimental (Tab.5 e Fig.4), tendo permitido a laparotomia em todos os animais. Nos outros grupos não houve analgesia suficiente para a laparotomia, e todos os animais apresentaram respostas aos estímulos dolorosos, em todos os momentos, resultados esses, semelhantes aos obtidos por Silverman et al. (1983), que obtiveram uma rápida imobilização, sem analgesia, na dose de 80mg/kg, e, nas doses mais elevadas, 100mg/kg a 160mg/kg, provocaram dificuldades respiratórias e muitos animais morreram, razões pelas quais, no presente experimento não foram testadas doses maiores que 80mg/kg. Esses resultados mostram claramente o efeito potencializador das fenotiazinas, que pela depleção de catecolaminas no SNC são capazes de aumentar o efeito de fármacos analgésicos (Fantoni, 2002), o que também é citado por vários autores como “efeito

analgésico da levomepromazina” (Lasagna e De Kornfeld, 1961; Paradis, 1962; Soma, 1971; Hall e Clarke, 1987).

Tabela 5. Valores médios dos scores atribuídos a analgesia apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

GRUPO	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ40	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$
TZ60	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$
TZ80	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$	$0,0 \pm 0,0^{Ba}$
TZL30	$0 \pm 0,0^{Ac}$	$0,7 \pm 0,7^{ABabc}$	$1,7 \pm 0,7^{Aa}$	$0,9 \pm 0,3^{Aab}$	$0,3 \pm 0,5^{ABbc}$	$0,1 \pm 0,3^{Bbc}$
TZL40	$0 \pm 0,0^{Ac}$	$0,7 \pm 0,5^{Abc}$	$1,7 \pm 0,5^{Aa}$	$1,3 \pm 0,5^{Aab}$	$1,0 \pm 0,5^{Aab}$	$0,4 \pm 0,5^{ABbc}$
TZL50	$0 \pm 0,0^{Ac}$	$0,9 \pm 0,3^{Ab}$	$1,9 \pm 0,3^{Aa}$	$1,0 \pm 0,0^{Ab}$	$0,9 \pm 0,3^{Ab}$	$0,7 \pm 0,5^{Abc}$

Valores expressos em média \pm desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Kruskal-Wallis ($P \leq 0,05$).

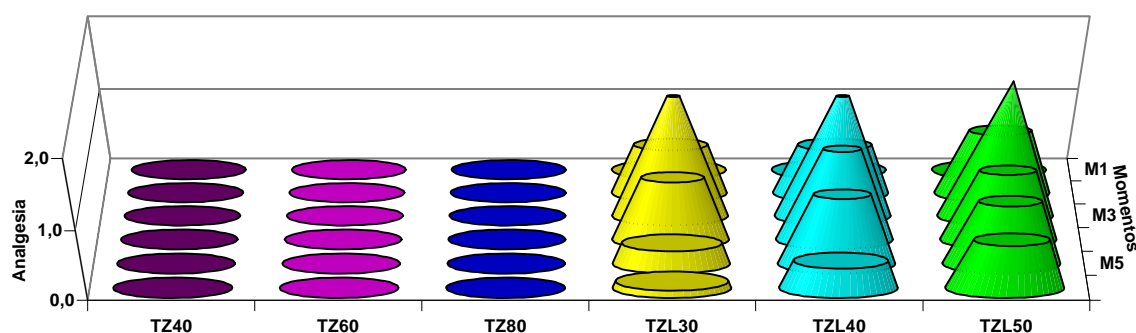


Figura 4. Representação dos valores médios dos scores atribuídos a analgesia apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

Os grupos tratados com levomepromazina tiveram um período hábil significativamente mais longo (Tab.6 e Fig.5), tendo o grupo TZL40 apresentado um tempo ligeiramente superior aos grupos TZL30 e TZL50. Ao comparar o grupo com levomepromazina que teve período hábil mais curto (grupo TZL30: 30mg/kg+3mg/kg e 65,5 minutos de período hábil) com o grupo da associação TZ que teve o maior período hábil (grupo TZ60: 60mg/kg e 33,7 minutos), verifica-se que a levomepromazina proporcionou aumento significativo no período hábil, quase duplicando esse tempo, resultado também obtido por Massone e Bernis (1976).

Os grupos que receberam a associação TZ+LV tiveram maior tempo de recuperação (Tab.7 e Fig.6), que diferenciou significativamente dos demais, confirmando a ação potencializadora da levomepromazina (Massone e Bernis, 1976). O grupo TZL50 teve o maior tempo de recuperação, e recebeu a maior dose da associação TZ acrescida de levomepromazina; esse tempo prolongado se justifica pelo fato do período de recuperação, assim como o período hábil serem dose dependentes (Bree et al., 1972; Ward et al., 1974; Veado, 1992; Lin et al., 1993). Quando a dose da associação TZ é aumentada ou doses adicionais são administradas, visando um maior período hábil, o período de recuperação também será aumentado, com o agravante, segundo o fabricante do produto, de que nestes casos as alucinações, incoordenação espástica e hiperexcitabilidade podem ser favorecidos devido à cinética de eliminação dos componentes ativos ser diferente (meia vida plasmática de 1,2 horas para a tiletamina e 1 hora para o zolazepam, segundo Baukema e Glazko, 1975). No presente experimento, esses inconvenientes relacionados à associação TZ não foram observados em nenhum grupo.

Tabela 6. Valores médios do período hábil (minutos) apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

Grupos	Tempo (minutos)
TZ40	23,5 ± 3,0 ^C
TZ60	33,7 ± 9,3 ^C
TZ80	28,2 ± 8,5 ^C
TZL30	65,5 ± 9,4 ^B
TZL40	97,1 ± 32,9 ^A
TZL50	90,9 ± 18,5 ^A

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

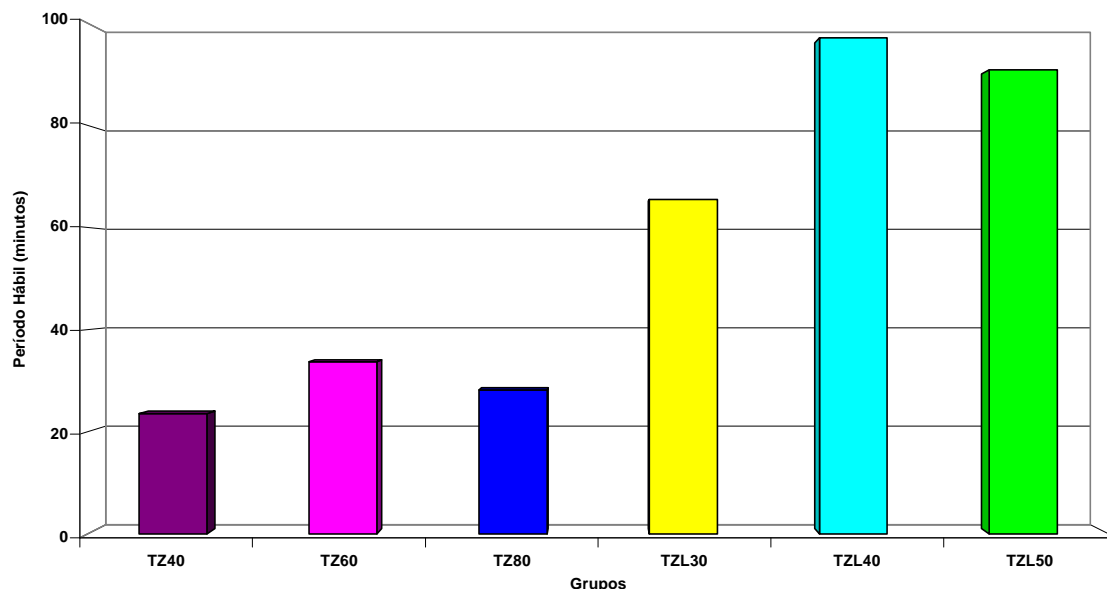


Figura 5. Valores médios do período hábil (minutos) apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

Tabela 7. Valores médios do período de recuperação (minutos) apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

Grupos	Tempo (minutos)
TZ40	41,7 ± 19,3 ^D
TZ60	56,3 ± 15,1 ^{BCD}
TZ80	48,4 ± 9,7 ^{CD}
TZL30	90,9 ± 18,7 ^{BC}
TZL40	99,7 ± 51,9 ^{AB}
TZL50	141,2 ± 63,2 ^A

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

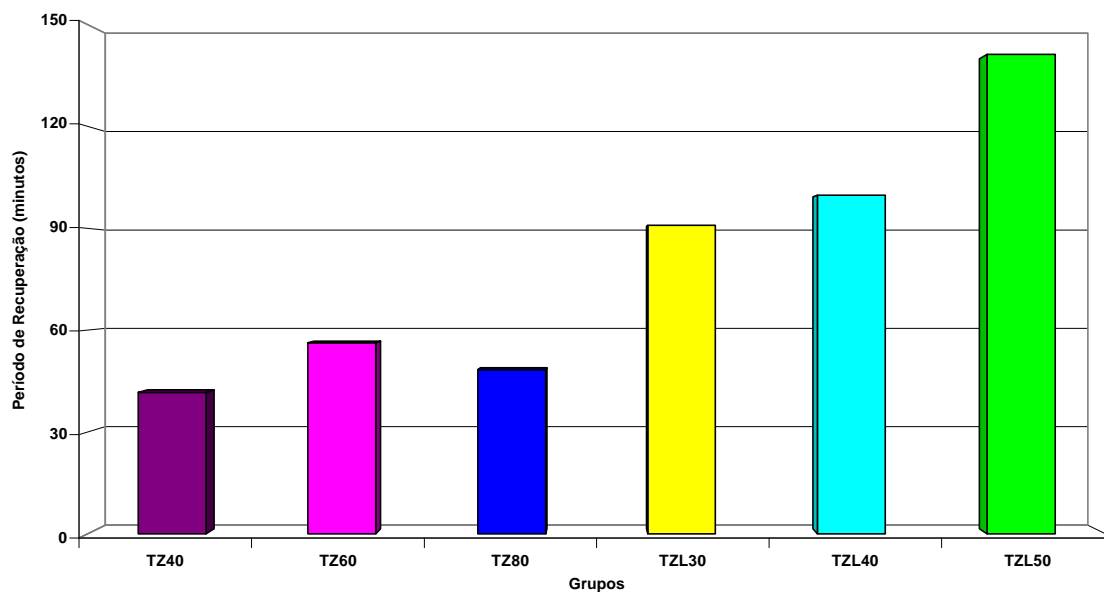


Figura 6. Valores médios do período de recuperação (minutos) apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

Analisando o tempo de imobilização dos animais (período hábil somado ao período de recuperação) verifica-se que o grupo TZ40 apresentou 65,2 minutos e o grupo TZL40 196,8 minutos, ou seja, tempos de imobilização muito diferentes. Estas observações indicam que para uma simples contenção química por um período de aproximadamente uma hora, 40mg/kg de associação TZ seja suficiente, entretanto, se algum tipo de estímulo doloroso vai ser imposto ao animal, a essa dose da associação TZ deve ser acrescentado 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina. Portanto, ao lançar mão de uma contenção química ou uma anestesia, deve-se considerar qual será o objetivo do procedimento, para que não se baseie somente no tempo de imobilização mas também nas diferenças quanto ao melhor relaxamento muscular, maior analgesia e maior período hábil conseguidos com o acréscimo da levomepromazina à dose intermediária da associação TZ.

Os reflexos oculopalpebrais apresentados pelos animais (Tab.8) demonstram que todos os animais tiveram as manifestações que são típicas da anestesia dissociativa, descrito por Muir e Hubbell (1989); Booth (1992); Lin et al. (1993) e Fantoni et al. (2002), ou seja, mantiveram os reflexos, não havendo desaparecimento desses reflexos nem nos animais

que receberam a levomepromazina apesar da sua ação depressora do SNC, através da depleção de catecolaminas (Fantoni, 2002).

Tabela 8. Presença de reflexos palpebral, corneal e interdigital em porcentagem (%), apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg acrescidas de 3mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL30, TZL40 e TZL50, respectivamente).

	Grupo	M1	M2	M3	M4	M5	M6
	TZ40	100	100	100	100	100	100
REFLEXO	TZ60	100	100	100	100	100	100
PALPEBRAL	TZ80	100	100	100	100	100	100
	TZL30	100	100	100	100	100	100
	TZL40	100	100	100	100	100	100
	TZL50	100	100	100	100	100	100
	TZ40	100	100	100	100	100	100
REFLEXO	TZ60	100	100	100	100	100	100
CORNEAL	TZ80	100	100	100	100	100	100
	TZL30	100	100	100	100	100	100
	TZL40	100	100	100	100	100	100
	TZL50	100	100	100	100	100	100
	TZ40	100	100	100	100	100	100
	TZ60	100	100	100	100	100	100
REFLEXO	TZ80	100	100	100	100	100	100
INTERDIGITAL	TZL30	100	100	100	100	100	100
	TZL40	100	100	100	100	100	100
	TZL50	100	100	90	100	100	100

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente experimento permitem concluir que:

- A associação tiletamina-zolazepam não é capaz de promover anestesia cirúrgica em camundongos (*Mus musculus*).
- Para a contenção desses animais, a dose da associação tiletamina-zolazepam pura recomendada é de 40 até 80 mg/kg, por via IM.
- A adição de levomepromazina na dose de 3 mg/kg a qualquer dose testada da associação tiletamina-zolazepam aumenta o relaxamento muscular, promove analgesia e prolonga o período hábil.
- Para procedimentos cruentos, incluindo cirurgias abdominais, a associação tiletamina-zolazepam na dose de 40mg/kg acrescida de 3mg/kg de levomepromazina mostrou-se a combinação adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARRINGTON, L.R. **Introductory Laboratory Animal Science – The breeding, care and management of experimental animals**. Illinois: The Interstate, 1972. 203p.

BALDESSARINI, R.J. Fármacos e o tratamento de distúrbios psiquiátricos. In: Gilman, A.G.; Rall, T.W.; Nies, A.S. et al. **Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1991. p.253-287.

BAUKEMA, J.; GLAZKO, A.J. Metabolic disposition of CI-744 in cats and dogs. Dados em arquivo. **Parke-Davis & Co.**, Ann Arbor, Michigan, 1975.

BOOTH, N.H. Anestésicos Intravenosos e outros parenterais; In: Booth, N.H. & McDonald, L.E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p.168-218.

BREE, M.M.; COHEN, B.J.; ROWE, S.E. Dissociative anesthesia in dogs and primates: clinical evaluation of CI-744. **Laboratory Animal Science**, v.22, p.878-881, 1972.

EDWARD, R.N. Termorregulação. In: Cunningham, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p.427-435.

EFPIA/ECVAM paper on good practice in administration of substances and removal of blood. **J. Appl. Toxicol.**, v.21, p.15-23, 2001.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; BERNARDI, M.M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H.S. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.117-128

FANTONI, D.T. Medicação Pré-Anestésica. In: Fantoni, D.T. e Cortopassi, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 1.ed. São Paulo: Rocca, 2002. p.151-158.

FARRIS, E.J. **The Care and Breeding of Laboratory Animals**. New York: John Wiley & Sons, 1950. 515p.

FLECKNELL, P.A. **Laboratory Animal Anaesthesia**, 3.ed. San Diego: Academic Press, 1992. 156p.

FRANK, D.W. Physiological data of laboratory animals In: MELBY JR., E.C.; ALTMAN, N.H. **Handbook of Laboratory Animal Science**, vol.III. USA: CRC Press, 1976. p.23-64.

GARMER, N.L. Effects of 2-ethylamino-2-(2-thienyl) cyclohexanone HCL (CI-634) in cats. **Res. Vet. Sci.**, v.10, p.382-388, 1969.

GENEVOIS, J.P., AUTEFAGE, A., FAYOLLE, A. et al. Etude comparée des effets des associations xylazine-kétamine et tiletamina-zolazépam sur quelques grandes fonctions chez le chien. **Rec. Méd. Vet.**, v.164, p.289-296, 1988.

GLEED, R.D. Tranquilizers and Sedatives. In: Short, C.E. **Principles & practice of veterinary anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. p.16-27.

GÓRSKA, P. Principles in Laboratory Animal Research for Experimental Purposes. **Med. Sci. Monit.**, v.6(1), p.171-180, 2000.

HALL, L.W.; CLARKE, K.W. **Anestesia Veterinária**, 8.ed. São Paulo: Manole, 1987. 451 p.

HARKNESS, J.E.; WAGNER, J.E. **The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents**. Philadelphia: Lea & Febiger Ed., 1977. 152p.

HARTSFIELD, S.M. Body temperature variations associated with general anesthesia: a Review. Part I: Hypothermia. **The Southwestern Veterinarian**. v.32(2), p.95-99, 1979.

HATCH, R.C.; CLARK, J.D.; JERNIGAN, A.D. et al. Searching for a safe, effective antagonist to Telazol overdose. **Veterinary Medicine**, v.83, p.112-117, 1988.

HOLZCHUH, M.P.; FIGUEIREDO, A.C.C.; CREMONESI, E. Uso da anestesia dissociativa associada a neuroleptoanalgesia em cães. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.40 (supl.), p.106, 1990.

LASAGNA, L.; DE KORNFELD, T.J. Methotrimeprazine, a new phenothiazine derivative with analgesic properties. **Journal of American Medical Association**. v.178, p.887-890, 1961.

LIN, H.C.; THURMON, J.C.; BENSON, G.J.; TRANQUILLI, W.J. Telazol – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v.16, p.383-418, 1993.

MARCENAC, L.N., LEROY, G. **Anesthésiologie vétérinaire**. Paris: Maloine, 1967. 620p.

MASSONE, F.; BERNIS, W.O. Efeitos da pré-medicação com levomepromazina na anestesia pelo pentobarbital sódico em cães. **Arquivo da Escola de Veterinária da UFMG**, v.28(1), p.43-51, 1976.

MASSONE, F. Medicação Pré-Anestésica. In: Massone, F. **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.17-30.

MUIR III, W.W.; HUBBELL, J.A.E. Farmacos específicos para anestesia intravenosa. In: **Manual de Anestesia Veterinária**. 1.ed. Zaragoza: Acribia, 1989. p.85-98.

MUIR III, W.W. Standing chemical restraint in horses: tranquilizers, sedatives and analgesics. In: Muir III, W.W.; Hubbel, J.A.E. **Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby, 1991a. p.247-280.

MUIR III, W.W. Intravenous anesthetics and anesthetic techniques in horses. In: Muir III, W.W.; Hubbel, J.A.E. **Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby, 1991b. p.281-309.

NATALINI, C.C. Prática clínica anestésica em cães com a associação levomepromazina e tiletamina-zolazepam. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.23, p.27-30, 1993.

NISHIYAMA, S.M. Associação cetamina-xilazina, tiletamina-zolazepam e tiletamina-zolazepam-levomepromazina na anestesia de capivara (*Hydrochoerus hydrochaeris*). 2003. 82p. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) – Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG.

PARADIS, B.; PLANTE, G.; AUBUT, J. et al. La levomepromazine (Nozinam ou 7044 RP). **Laval Méd.**, v.28, p.433-447, 1959.

PARADIS, B. Analgesic and anaesthetic properties of levomepromazina (Nozinam – RP 7044). **Can. Anaesth. Soc. J.**, v.9, p.153-160, 1962.

POMPERMAYER, L.G.; MASSONE, F.; NUNES, N.; PIROLO, J. Levomepromazina e atropina como medicações pré-anestésicas na anestesia pela associação tiletamina/zolazepam, em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.28, n.1, p.65-70, 1998.

P.R. VADE-MÉCUM 1999. **Compêndio Médico**. Disponível em: CD-ROM, P.R. VADE-MÉCUM 1999.

SANDERS, E.; SHORT, C.E.; KEEGAN, R. et al. Measuring how dogs respond to Telazol-xylazine combinations. **Veterinary Medicine**, v.84, p.222-227, 1989.

SILVERMAN, J.; HUHNDORF, M.; BALK, M.; SLATER, G. Evaluation of a combination of Tiletamine and Zolazepam as an anesthetic for laboratory rodents. **Laboratory Animal Science**, v.33(5), p.457-460, 1983.

SHORT, C.E. Dissociative Anesthesia. In: **Principles & Practice of Veterinary Anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. p.158-169.

SOMA, L.R. Preanesthetic medication. In: **Textbook of veterinary anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971. p.121-155.

TALKING about telazol. **Veterinary Medicine**, v.84, p.867-874, 1989.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Anesthesia of wild , exotic and laboratory animals. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996a. p.686-735.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Injectable anesthetics. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3.ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1996b. p.210-240.

TRACY, C.H.; SHORT C.E.; CLARK B.C. Comparing the effects of intravenous and intramuscular administration of Telazol. **Veterinary Medicine**, v.83, p.104-111, 1988.

VEADO, J.C.C. Estudo comparativo da associação tiletamina-zolazepam na anestesia dissociativa em cães. 1992. 70p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

WARD, G.S.; JOHNSEN, D.O.; ROBERTS, C.R. The use of CI-744 as anaesthetic for laboratory animals. **Laboratory Animal Science**, v.24, p.737-742, 1974.

WINTERS, W.D.; FERRER-ALLADO, T.; GUZMAN-FLORES, C. The cataleptic state induced by ketamine: a review of the neuropharmacology of anesthesia. **Neuropharmacology**, v.11, p.303-315, 1972.

CAPÍTULO 3. ANESTESIA DE GERBILS (*Meriones unguiculatus*) COM ASSOCIAÇÃO TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM COMBINAÇÃO OU NÃO COM A LEVOMEPRIMAZINA

ALONSO, Douglas do Carmo; Universidade Federal de Viçosa

RESUMO

Objetivando-se avaliar a associação tiletamina-zolazepam (associação TZ), acrescida ou não de levomepromazina como anestésico para cirurgias cruentas em gerbils (*Meriones unguiculatus*), utilizou-se 60 animais separados em seis grupos iguais contendo mesmo número de machos e fêmeas. Três grupos foram tratados com associação TZ em diferentes doses (grupo TZ50: 50mg/kg; grupo TZ60: 60mg/kg e grupo TZ70: 70mg/kg), e os outros três com 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina acrescentados a diferentes doses de associação TZ (grupo TZL20: 20mg/kg, grupo TZL30: 30mg/kg e grupo TZL40: 40mg/kg), todos por via intramuscular. Avaliou-se: período de latência, período hábil, período de recuperação, postura e demais variáveis clínicas e fisiológicas manifestadas pelos animais. A analgesia foi comprovada quando foi possível a execução de laparotomia e manuseio de vísceras. Os resultados mostraram que a associação TZ, mesmo na dose mais alta (70mg/kg), foi incapaz de promover analgesia e miorelaxamento adequados. Quando acrescida de 2mg/kg de levomepromazina, a dose de 30mg/kg resultou em anestesia adequada à execução da laparotomia. Conclui-se que, em gerbils, a associação TZ não deve ser utilizada como anestésico para procedimentos cruentos, entretanto, quando a ela são adicionados 2mg/kg de levomepromazina, aumenta-se a analgesia e miorelaxamento, podendo desta forma, ser utilizada para cirurgias cruentas, inclusive as viscerais.

Palavras-chave: Anestesia, animais de laboratório, gerbil, tiletamina-zolazepam, levomepromazina.

ABSTRACT

Aiming the assessment of the combination of tiletamine and zolazepam (TZ) with or without levomepromazine as an anesthetic protocol for painful surgery in gerbils (*Meriones unguiculatus*), 60 animals were divided into six groups with five males and five females.

Three groups were treated with TZ in different doses (group TZ50: 50mg/kg; group TZ60: 60mg/kg and group TZ70: 70mg/kg), and the other three with 2mg/kg of levomepromazine cloridrate added with different doses of TZ (group TZL20: 20mg/kg, group TZL30: 30mg/kg and group TZL40: 40mg/kg), all administered by intramuscular route. Onset of anesthesia, duration of anesthesia, recovery time, posture and other physiological and clinical changing manifested by the animals were evaluated. The analgesia was confirmed when the execution of laparotomy and visceral manipulation was possible. Results showed that even in the higher dose (70mg/kg), the TZ was incapable to promote appropriate analgesia and muscular relaxation. When levomepromazine (2mg/kg) was added, the 30mg/kg dose resulted in adequate anesthesia for laparotomy execution. In conclusion, TZ should be avoided as an anesthetic for painful procedures in gerbils. However, when added with 2mg/kg of levomepromazine there is an increase in the analgesia and muscular relaxation and can be used in painful surgery, including the viscera.

Key-words: Anesthesia, laboratory animals, gerbil, tiletamine-zolazepam, levomepromazine

INTRODUÇÃO

O gerbil, ou esquilo da Mongólia, pertence à ordem Rodentia, família Cricetidae, gênero *Meriones* e espécie *unguiculatus*. O gerbil é nativo das regiões áridas do norte da China e Mongólia. O esquilo da Mongólia se assemelha ao rato e camundongo, mas com tamanho intermediário e cauda com pêlos. Esses animais possuem peso médio de 80 a 90g e 70 a 80g para machos e fêmeas adultos, respectivamente, temperatura corpórea média de 38,2°C, frequência respiratória média de 90 movimentos por minuto e frequência cardíaca que varia de 260 a 600 batimentos por minuto (Arrington, 1972; Harkness e Wagner, 1977; Flecknell, 1992).

Nessa espécie, a neuroleptoanalgesia é muito utilizada, mas outros anestésicos parenterais, como os opióides e agentes inalatórios como isoflurano, halotano e metoxiflurano, também têm um uso bem aceito. Os barbitúricos devem ser evitados, e a anestesia dissociativa por cetamina passa a ser uma opção (Flecknell, 1992; Thurmon et al., 1996a), geralmente associada a alfa-2-agonistas, fenotiazinas, benzodiazepínicos e/ou opióides (Flecknell, 1992; Fantoni et al., 2002), entretanto, quando associada à xilazina,

não produz anestesia cirúrgica consistente e a alternativa a ser usada é a combinação de fentanil e metomidato (Flecknell, 1992). A associação tiletamina- zolazepam (associação TZ), de uso mais recente que a cetamina, apresenta a vantagem de ser mais potente como anestésico e promover maior período hábil que esta, e por isso, vem sendo utilizada em diversas espécies, só ou combinada com outros fármacos (Lin et al., 1993).

A anestesia induzida pelas drogas dissociativas é caracterizada por evidência eletroencefalográfica de dissociação entre o tálamo e o sistema límbico (Lin et al., 1993) e assemelha-se a um estado cataleptóide, onde os olhos permanecem abertos e com pequeno nistagmo (Winters et al., 1972; Booth, 1992). Vários graus de hipertonia ou movimentos musculares voluntários geralmente ocorrem independentemente do estímulo cirúrgico (Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002). A analgesia é intensa, porém de curta duração, e o paciente mantém os reflexos corneal, palpebral e laringotraqueal (Muir e Hubbell, 1989; Booth, 1992; Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002). Esses fármacos são efetivos tanto em administração intramuscular (IM) como intravenosa, havendo manifestação de dor à administração IM (Winters et al., 1972).

A tiletamina-zolazepam em associação com o cloridrato de zolazepam foi aprovada nos Estados Unidos pela FDA (Food and Drugs Administration) em 1982 para uso em cães e gatos. É um anestésico injetável, não opióide e não barbitúrico, apresentado na forma liofilizada combinada na proporção de 1:1 de tiletamina e zolazepam, devendo ser reconstituída em água destilada estéril (Booth, 1992; Lin et al., 1993).

A associação foi avaliada em gerbils nas doses de 20 a 60mg/kg, sendo considerado um anestésico seguro e conveniente para maioria dos procedimentos cirúrgicos na dose de 60mg/kg (Hrapkiewicz et al., 1989).

A levomepromazina, também conhecida como metotrimeprazina, é um antipsicótico que pertence à classe das fenotiazinas alifáticas como a clorpromazina, sendo quimicamente utilizada somente como isômero levógiro. Seu mecanismo de ação está relacionado com o bloqueio dos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos mesolímbicos cerebrais. Possui uma potência farmacológica menor que a clorpromazina e, como ela, desenvolve efeito sedativo, potencializador de analgésicos (P.R. Vade-Mécum 1999). Esta droga exerce ação adrenolítica considerável, porém parassimpaticolítica (anti-secretora) inferior à da clorpromazina. Possui ação hipotensiva, antiespasmótica e fortemente anti-

histamínica, sendo capaz de neutralizar 2000 doses mortais de histamina e prevenir oito DL50 de adrenalina na dose de 20 mg/kg no camundongo (Massone, 1999). Em cães, apresenta ação hipotérmica, mais acentuada em doses acima de 2mg/kg, e, quando associada ao pentobarbital sódico é capaz de potencializar os efeitos anestésicos deste fármaco em até 60% (Massone e Bernis, 1976). É o único do grupo das fenotiazinas conhecido por seus efeitos analgésicos (Lasagna e De Kornfeld, 1961; Hall e Clarke, 1987). Seu emprego por via intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea, produz bom relaxamento muscular, sem modificar o ritmo cardíaco, aumentando a ventilação pulmonar e dilatando os brônquios (Marcenac e Leroy, 1967). A levomepromazina mostrou ser eficiente como medicação pré-anestésica (MPA) em cães, facilitando a manipulação e reduzindo as reações de dor quando da administração de associação TZ via intramuscular (IM) (Pompermayer et al., 1998), desempenhando, dessa forma, uma importante finalidade da MPA, segundo Massone (1999), a qual se refere à redução da dor e do desconforto. Conforme Pompermayer et al. (1998), em cães, a levomepromazina além de inibir a sialorréia, mantém a estabilidade cardiorrespiratória e apresenta ação potencializadora dos efeitos analgésicos da associação tiletamina-zolazepam. Não foram observados inconvenientes em decorrência da administração da levomepromazina e da associação TZ misturadas na mesma seringa (Nishiyama, 2003).

O presente trabalho teve como objetivo testar a associação TZ para anestesia de gerbils (*Meriones unguiculatus*), associada ou não a levomepromazina, e definir qual a dose mais adequada para intervenções cirúrgicas cruentas nesta espécie.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram empregados 60 gerbils, provenientes do Biotério Central do CCB - UFV, sendo 30 machos e 30 fêmeas, com idade média de 10 semanas, divididos em 6 grupos, contendo cinco animais de cada sexo.

Os animais eram recolhidos no Biotério Central e imediatamente pesados em balança analógica e mantidos em gaiolas até o momento do experimento, quando foram submetidos aos seguintes tratamentos:

GRUPO TZ50-	associação tiletamina-zolazepam ⁴ (associação TZ) na dose de 50mg/kg por via IM.
GRUPO TZ60-	associação TZ na dose de 60mg/kg por via IM.
GRUPO TZ70-	associação TZ na dose de 70mg/kg por via IM.
GRUPO TZL20-	associação TZ na dose de 20mg/kg acrescida de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina ⁵ (LV) misturadas na mesma seringa, por via IM.
GRUPO TZL30-	associação TZ na dose de 30mg/kg acrescida de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (LV) misturadas na mesma seringa, por via IM.
GRUPO TZL40-	associação TZ na dose de 40mg/kg acrescida de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (LV) misturadas na mesma seringa, por via IM.

As doses utilizadas foram estipuladas com base na literatura e teste piloto executado previamente ao presente trabalho. As drogas foram aplicadas com seringas de 1ml e agulhas de 25G na musculatura caudal da coxa do membro pélvico direito. Os fármacos, associados ou não, foram diluídos e acondicionados em frascos vedados e identificados, de maneira a não permitir aos avaliadores a identificação do grupo experimental em estudo. Em todos os animais, os fármacos foram administrados por pessoa que não participou das avaliações.

Variáveis avaliadas

- Temperatura retal (T), mensurada em graus Celsius (°C) por meio de termômetro digital;
- Frequência Respiratória (FR), avaliada pela contagem dos movimentos da parede torácica durante um minuto;
- Analgesia: avaliada de acordo com a resposta ao pinçamento de uma prega cutânea, localizada na face lateral da coxa, abdômen, tórax e pescoço, através de uma pinça de Allis pressionada até alcançar o primeiro dente da cremalheira. A avaliação da analgesia foi complementada com a realização de uma laparotomia de aproximadamente 1,5cm de comprimento, na linha média, e exposição de uma alça de

⁴ Zoletil 50 - Virbac do Brasil - Brasil

⁵ Neozine – Rhodia Farma Ltda – Brasil

intestino delgado que foi submetida à tração e compressão digital. O grau de analgesia foi classificado por três avaliadores em: ausente (0), leve (1) ou intenso (2).

- Miorrelaxamento: avaliado conforme o grau de relaxamento da musculatura dos membros, musculatura abdominal e cervical, e classificado da mesma forma que a analgesia.
- Reflexos: palpebral (RP), corneal (RC) e interdigital (RID); classificados em presente (P) ou ausente (A).
- Período de latência: considerado como o intervalo entre a administração da droga e o momento em que o animal entrou em decúbito e permaneceu imobilizado;
- Período hábil: considerado como o tempo compreendido entre o momento em que o animal entrou em decúbito até o aparecimento do primeiro movimento voluntário;
- Período de recuperação: considerado o tempo compreendido entre o primeiro movimento voluntário e a deambulação espontânea.

Os momentos pré-estabelecidos no delineamento experimental para os seis grupos foram os seguintes:

M1 - animal íntegro, sem aplicação de qualquer droga, imediatamente antes da administração da associação TZ ou associação TZ + LV;

M2- imediatamente após o decúbito;

M3- decorridos 15 minutos de M2, imediatamente antes da laparotomia;

M4- decorridos 30 minutos de M2, logo após a laparotomia;

M5- decorridos 45 minutos de M2;

M6- decorridos 60 minutos de M2;

Durante todo o procedimento experimental os animais foram acomodados em estufa com temperatura controlada entre 27 e 30°C, conforme recomendam Harkness e Wagner (1977), Flecknell (1992) e Górska (2000).

A análise estatística foi efetuada após o término da coleta de dados, através do programa estatístico GraphPad InStat⁶. As variáveis temperatura, frequência respiratória, período de latência, hábil e de recuperação foram submetidas à análise de variância

⁶ GraphPad InStat versão 3.00 para Windows 98, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com.

(ANOVA) para experimento inteiramente casualizado. Ocorrendo significância, as variáveis eram submetidas ao teste de comparação de médias (Tukey). As variáveis analgesia e miorrelaxamento foram avaliadas pela prova não paramétrica de Kruskal-Wallis, para amostras independentes.

Para as variáveis temperatura e frequência respiratória, avaliadas em diferentes momentos, foram testadas as seguintes hipóteses de nulidade:

- HO1: não existe diferença entre os grupos em cada momento individualmente, onde se verifica a diferença entre as médias de cada grupo, para cada momento separadamente.
- HO2: não existe diferença entre os momentos dentro de cada grupo, onde se verifica a existência de diferenças ao longo dos momentos em cada grupo individualmente.

Para todos os casos, o grau de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O volume médio de droga injetada nos animais foi de 0,11mL, volume muito próximo ao ideal (0,05mL a 0,1mL) postulado pela EFPIA/ECVAM (2001) para camundongos, que possui peso corporal bem mais baixo que o gerbil, possibilitando afirmar que o volume foi adequado à espécie em questão. Os animais tiveram, em média, um minuto e 13 segundos de período de latência, tendo sido observado nos grupos TZL20 e TZL30 tempo significativamente maior que nos demais (Tab.1). Nesse período não foi observado nenhum episódio de excitação ou desconforto que são típicas da anestesia dissociativa (Muir III, 1991b; Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002).

Tabela 1. Valores médios do período de latência (minutos) apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Grupos	Tempo (minutos)
TZ50	0:48 ± 0:10 ^A
TZ60	1:03 ± 0:23 ^A
TZ70	0:54 ± 0:14 ^A
TZL20	1:36 ± 0:28 ^B
TZL30	1:53 ± 0:29 ^B
TZL40	1:00 ± 0:24 ^A

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

Observou-se que a manifestação de dor à aplicação foi um pouco maior nos grupos com levomepromazina que naqueles com associação TZ pura, diferindo dos achados em cães relatados por Pompermayer et al. (1998) e mencionado em vários outros relatos (Short, 1987; Tracy et al., 1988; Hartsfield em Talking about telazol, 1989 e Veado, 1992), que citam que a levomepromazina reduziu a dor à aplicação da associação TZ. Com esses achados não se pode afirmar que a levomepromazina exerceu efeito anestésico local, conforme citação de Massone (2002). A causa da dor, conforme sugere Garmer (1969), pode ser devida à excessiva acidez da tiletamina, que apresenta pH em torno de 4,0, quando diluída. Embora reações tissulares leves e moderadas tenham sido histologicamente identificadas em cães e gatos que receberam doses elevadas de associação TZ via IM, em um mesmo lugar por vários dias consecutivos, Short (1987) pondera ser pouco provável que estas alterações sejam significativas com uma única dose efetiva.

Em relação à frequência respiratória (FR), verificou-se um comportamento semelhante dos grupos com associação TZ pura ao longo de todo o período (Tab.2 e Fig.1). Todos grupos, com associação TZ pura e com levomepromazina, apresentaram discreta elevação da FR após administração das drogas (M2), o que foi decorrente do stress gerado pela imobilização do animal para possibilitar a injeção do fármaco. Os grupos com levomepromazina apresentaram queda significativa da FR em M3. Este fato pode ser uma resposta fisiológica à queda de temperatura, que também ocorreu nesse momento (Tab.3 e Fig.2), pois a redução da temperatura promove uma diminuição do metabolismo corporal com redução do consumo e, conseqüentemente, da necessidade de oxigênio (Thurmon et al., 1996b).

Tabela 2. Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto) apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Grupos	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ50	144 ± 19,9 ^{Aa}	170 ± 45,9 ^{Aa}	181 ± 56,8 ^{Aa}	177 ± 35,8 ^{Aa}	184 ± 48,8 ^{Aa}	180 ± 55,3 ^{Aa}
TZ60	140 ± 26,3 ^{Aa}	171 ± 33,2 ^{Aa}	166 ± 24,4 ^{Aa}	154 ± 25,1 ^{ABa}	149 ± 17,9 ^{ABa}	163 ± 48,0 ^{ABa}
TZ70	155 ± 27,5 ^{Aa}	202 ± 56,8 ^{Aa}	175 ± 45,1 ^{Aa}	183 ± 53,2 ^{Aa}	178 ± 41,9 ^{Aa}	161 ± 45,0 ^{ABa}
TZL20	150 ± 46,9 ^{Aab}	164 ± 46,7 ^{Aab}	176 ± 34,3 ^{Aa}	121 ± 24,6 ^{BCb}	126 ± 31,5 ^{Bb}	133 ± 26,6 ^{ABab}
TZL30	140 ± 23,3 ^{Aac}	171 ± 29,1 ^{Ab}	163 ± 26,8 ^{Aab}	115 ± 14,2 ^{BCcd}	110 ± 20,0 ^{Bd}	128 ± 17,3 ^{ABc}
TZL40	167 ± 50,2 ^{Aa}	163 ± 19,5 ^{Aab}	161 ± 27,0 ^{Aab}	108 ± 26,2 ^{Cc}	112 ± 27,1 ^{Bc}	123 ± 27,2 ^{Bbc}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

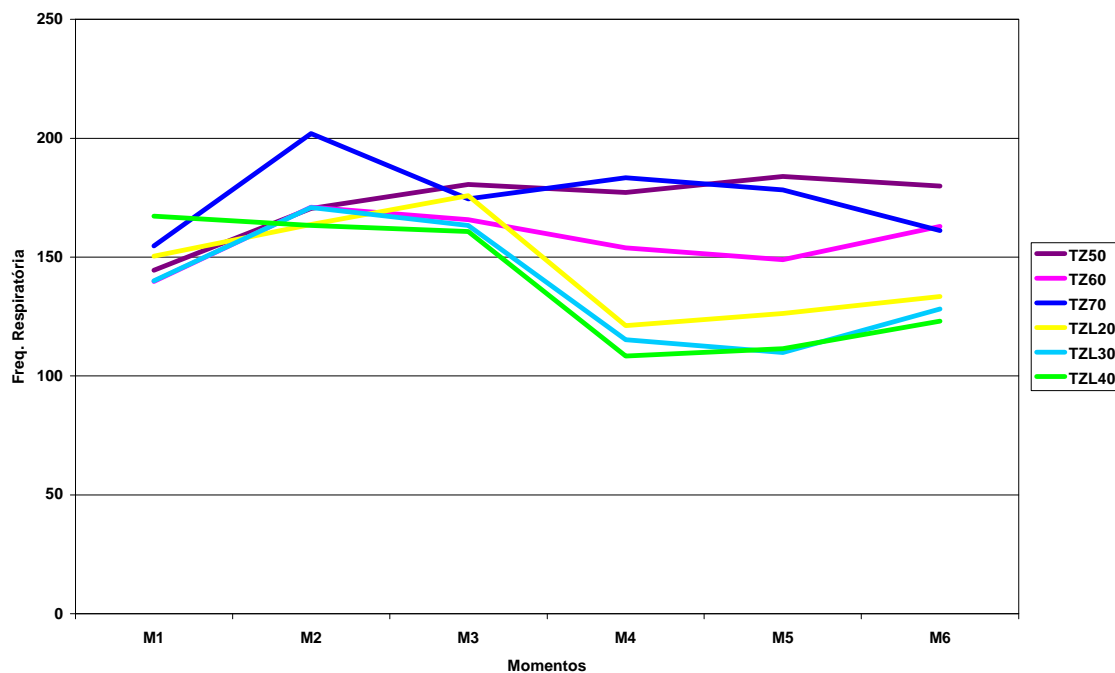


Figura 1. Representação dos valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto) apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Houve redução significativa da temperatura retal de todos os grupos durante os tratamentos (Tab.3 e Fig.2). Após 15 minutos da aplicação (M3), foi possível observar decréscimo gradativo da temperatura em todos os grupos até M4, sendo mais evidentes nos grupos da associação TZ+LV, e estabilização dos valores até o final do tempo experimental. Os grupos com associação TZ pura mantiveram a temperatura sempre mais alta, com suave queda até M4 e se mantendo constante até o fim do experimento. A queda brusca de temperatura de M3 para M4 foi devido ao procedimento cirúrgico, quando os animais ficaram expostos à temperatura ambiente, fora do meio com temperatura controlada. Nesse período, houve perda de calor tanto por evaporação (anti-sépticos e exposição de vísceras) quanto por irradiação (ar ambiente). Essa perda foi reduzida após a acomodação dos animais em ambiente com temperatura controlada entre 27 e 30°C, conforme recomendações de Harkness e Wagner (1977), Flecknell (1992) e Górska (2000). Foram observados valores médios considerados hipotérmicos, segundo Hartsfield (1979), que define hipotermia como redução da temperatura de indivíduos homeotérmicos a um valor menor que 35°C. Sabe-se que a associação TZ possui efeito depressor sobre a

temperatura corporal (Short, 1987; Genevois et al., 1988; Hatch et al., 1988; Veado, 1992), bem como a levomepromazina deprime a termorregulação por causar depleção das catecolaminas na região do centro termorregulador (Paradis et al., 1959; Massone, 1999; Glead, 1987). A esses efeitos deve-se acrescentar as características físicas da espécie em estudo pois, quanto menor o indivíduo, maior é a proporção entre a superfície e a massa corporal (Flecknell, 1992; Edward, 1993) o que contribui para a maior perda de calor. Devido a essa somatória de efeitos, torna-se prudente recomendar medidas que reduzam a perda de calor, como ambiente aquecido, por exemplo, que devem ser adotadas para essa espécie independentemente do protocolo anestésico utilizado.

Tabela 3. Valores médios da temperatura retal (°C) apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Grupos	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ50	38,8 ± 0,9 ^{Aa}	37,5 ± 1,3 ^{Aab}	35,7 ± 1,6 ^{Ac}	35,1 ± 1,3 ^{Ac}	35,2 ± 1,3 ^{Ac}	35,8 ± 1,3 ^{ABbc}
TZ60	38,3 ± 1,0 ^{Aa}	37,6 ± 0,8 ^{Aab}	37,1 ± 0,7 ^{Aab}	36,5 ± 1,6 ^{Ab}	36,3 ± 1,4 ^{Ab}	36,3 ± 1,3 ^{Ab}
TZ70	38,1 ± 1,2 ^{Aa}	38,1 ± 0,6 ^{Aa}	36,7 ± 0,6 ^{Ab}	35,7 ± 1,1 ^{Ab}	35,5 ± 1,2 ^{Ab}	35,9 ± 1,1 ^{ABb}
TZL20	38,1 ± 0,9 ^{Aa}	37,2 ± 0,7 ^{Aa}	35,1 ± 1,6 ^{Ab}	32,1 ± 0,2 ^{Bd}	32,7 ± 0,9 ^{Bcd}	33,8 ± 1,0 ^{Cc}
TZL30	37,7 ± 1,5 ^{Aa}	37,9 ± 0,8 ^{Aa}	35,9 ± 1,2 ^{Ab}	32,9 ± 0,8 ^{Bd}	33,4 ± 1,2 ^{Bcd}	34,7 ± 1,4 ^{BCbc}
TZL40	38,1 ± 1,3 ^{Aa}	37,3 ± 1,1 ^{Aab}	35,9 ± 2,6 ^{Abc}	32,3 ± 0,6 ^{Bd}	32,9 ± 1,7 ^{Bd}	34,1 ± 1,8 ^{Ccd}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

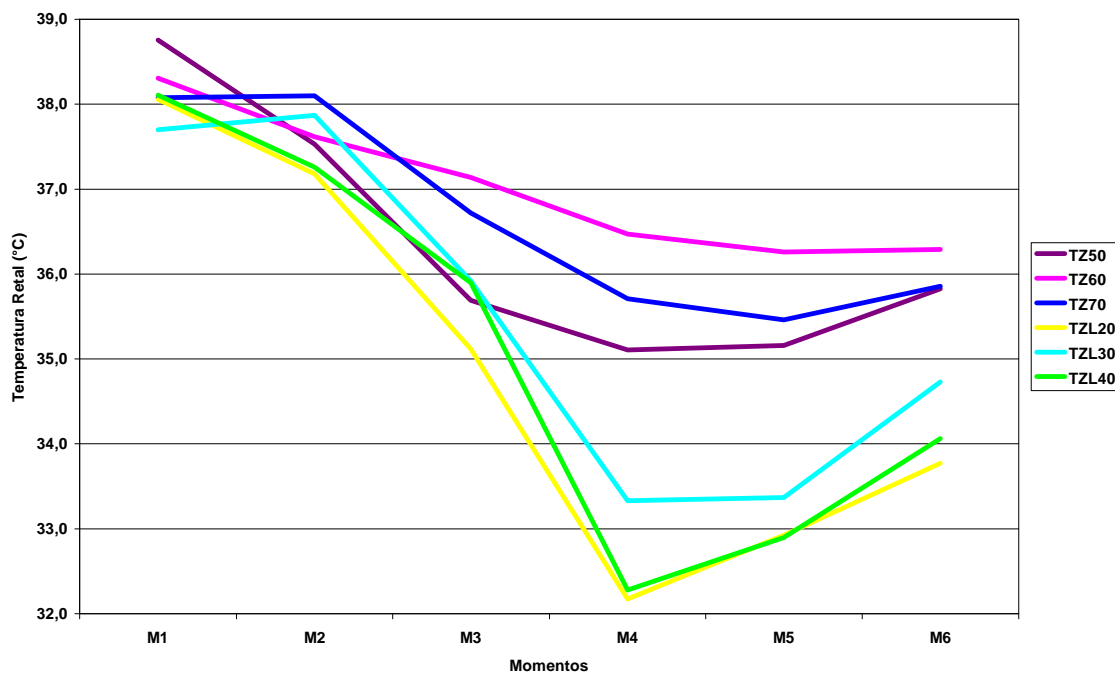


Figura 2. Representação dos valores médios da temperatura retal (°C) apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

A suplementação da anestesia por associação TZ com outras drogas, é justificada por alguns autores que obtiveram desta forma, maior miiorrelaxamento e maior analgesia (Benson em Talking about telazol, 1989; Sanders, et. al., 1989; Holzchuh et al., 1990; Natalini, 1993; Pompermayer et al., 1998) e recomendada por Lin et al. (1993), principalmente para cirurgias que causam grande estímulo doloroso, como as viscerais. No presente trabalho, os benefícios da levomepromazina concernentes ao miiorrelaxamento foram evidenciados logo depois de instalada a anestesia, tendo os animais que receberam essa droga, um relaxamento muscular que variou de moderado a intenso (Tab.4 e Fig.3). As fenotiazinas, entre outras ações, reduzem a atividade motora por deprimir o tronco cerebral e suas conexões com o córtex (Muir III, 1991a), existindo evidências de que elas interferem com ações da dopamina (Baldessarini, 1991, Muir III, 1991a). Os grupos tratados somente com a associação TZ mantiveram, durante todo o tempo experimental, relaxamento muscular classificado de ausente a leve.

Tabela 4. Valores médios dos scores atribuídos ao miorre relaxamento apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

GRUPO	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ50	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,3 ± 0,5 ^{Aa}	0,3 ± 0,5 ^{Aa}	0,1 ± 0,3 ^{Aa}	0,0 ± 0,0 ^{Aa}	0,0 ± 0,0 ^{Aa}
TZ60	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,0 ± 0,0 ^{Aa}	0,0 ± 0,0 ^{Aa}	0,0 ± 0,0 ^{Aa}	0,0 ± 0,0 ^{Aa}	0,0 ± 0,0 ^{Aa}
TZ70	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,8 ± 0,4 ^{ABb}	0,4 ± 0,5 ^{Aab}	0,1 ± 0,3 ^{Aa}	0,1 ± 0,3 ^{Aa}	0,0 ± 0,0 ^{Aa}
TZL20	0 ± 0,0 ^{Aa}	1,7 ± 0,5 ^{BCb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	1,9 ± 0,3 ^{Bb}	1,5 ± 0,7 ^{Bb}	1,1 ± 0,9 ^{ABa}
TZL30	0 ± 0,0 ^{Aa}	1,9 ± 0,3 ^{Cb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}
TZL40	0 ± 0,0 ^{Aa}	2,0 ± 0,0 ^{Cb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Kruskal-Wallis ($P < 0,05$).

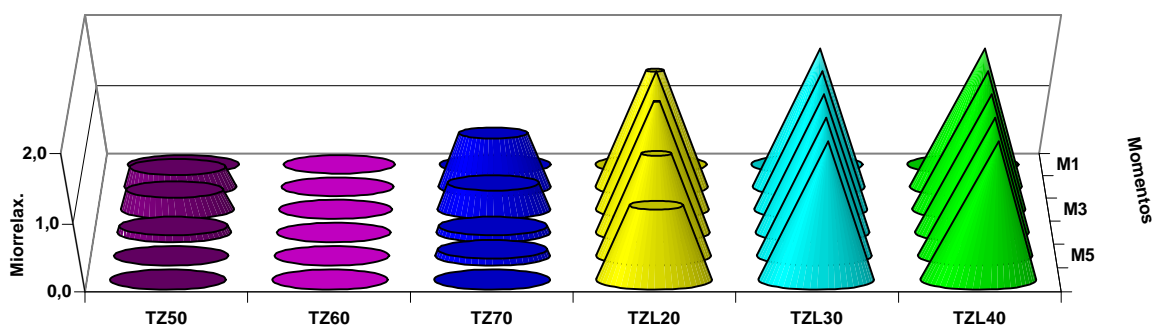


Figura 3. Representação dos valores médios dos scores atribuídos ao miorre relaxamento apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Os grupos tratados com associação TZ+LV tiveram analgesia moderada a intensa durante todo o período experimental (Tab.5 e Fig.4), tendo permitido a laparotomia em todos os animais. Nos outros grupos, o grau de analgesia foi leve, não permitindo que fosse realizada a cirurgia em nenhum animal, diferindo de Hrapkiewicz et al. (1989), que relatou ter conseguido analgesia cirúrgica com 60mg/kg de associação TZ. Esses resultados mostram claramente o efeito potencializador das fenotiazinas que, pela depleção de catecolaminas no SNC, são capazes de aumentar o efeito dos fármacos analgésicos (Fantoni, 2002), o que também é citado por vários autores como “efeito analgésico da levomepromazina” (Lasagna e De Kornfeld, 1961; Paradis, 1962; Soma, 1971; Hall e Clarke, 1987).

Tabela 5. Valores médios dos scores atribuídos a analgesia apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

GRUPO	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ50	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,3 \pm 0,5^{Aa}$	$0,3 \pm 0,5^{Aa}$	$0,1 \pm 0,3^{Aa}$	$0,0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,0 \pm 0,0^{Aa}$
TZ60	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,6 \pm 0,5^{ABCb}$	$0,3 \pm 0,5^{Aab}$	$0,0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,0 \pm 0,0^{Aa}$
TZ70	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,4 \pm 0,5^{ABb}$	$0,1 \pm 0,3^{Aab}$	$0,0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,0 \pm 0,0^{Aa}$
TZL20	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$1,1 \pm 0,3^{BCbc}$	$1,9 \pm 0,3^{Bc}$	$1,0 \pm 0,0^{Bbc}$	$0,9 \pm 0,3^{Bb}$	$0,6 \pm 0,5^{ABab}$
TZL30	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$1,4 \pm 0,5^{Cb}$	$2,0 \pm 0,0^{Bb}$	$1,3 \pm 0,5^{Bb}$	$1,2 \pm 0,4^{Bb}$	$1,2 \pm 0,4^{Bb}$
TZL40	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$1,2 \pm 0,4^{Cb}$	$2,0 \pm 0,0^{Bb}$	$1,5 \pm 0,5^{Bb}$	$1,5 \pm 0,5^{Bb}$	$1,2 \pm 0,4^{Bb}$

Valores expressos em média \pm desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Kruskal-Wallis ($P \leq 0,05$).

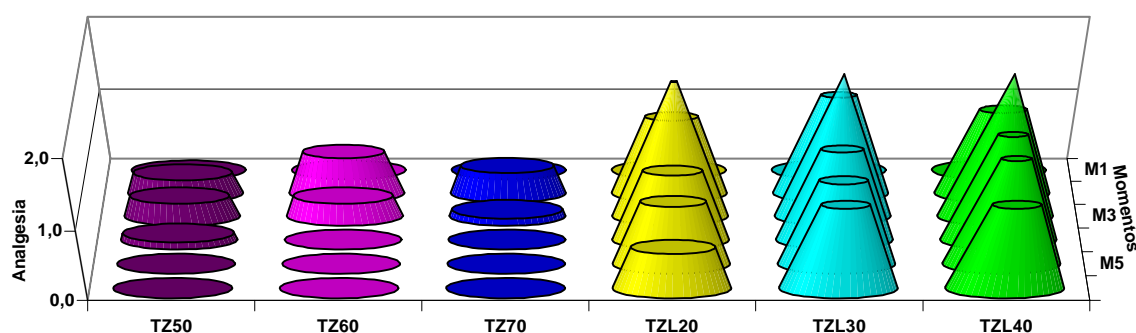


Figura 4. Representação dos valores médios dos scores atribuídos a analgesia apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Os grupos tratados com levomepromazina tiveram um período hábil mais longo (Tab.6 e Fig.5), tendo os grupos TZL30 e TZL40 apresentado um tempo significativamente maior e, os grupos TZ50 e TZ70, o período hábil mais curto. Ao comparar o grupo que teve período hábil mais longo (grupo TZL40: 40mg/kg+2mg/kg) com o grupo que teve a maior dosagem de associação TZ (grupo TZ70: 70mg/kg), verifica-se que a levomepromazina proporcionou um aumento significativo no período hábil, resultado também obtido por Massone e Bernis, 1976.

A recuperação mais longa do grupo TZ70 (Tab.7 e Fig.6), provavelmente deve-se ao fato deste ter recebido a maior dose da associação TZ, já que o período hábil e período de recuperação são dose dependentes (Bree et al., 1972; Ward et al., 1974; Veado, 1992;

Lin et al., 1993). Quando a dose da associação TZ é aumentada ou doses adicionais são administradas visando um maior período hábil, o período de recuperação também será aumentado, com o agravante, segundo o fabricante do produto, de que nestes casos as alucinações, incoordenação espástica e hiperexcitabilidade podem ser favorecidos, devido à cinética de eliminação dos componentes ativos ser diferente (Baukema e Glazko, 1975). No presente experimento, esses inconvenientes relacionados à associação TZ não foram observados em nenhum grupo.

Tabela 6. Valores médios do período hábil (minutos) apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Grupos	Tempo (minutos)
TZ50	42,8 ± 27,5 ^A
TZ60	43,4 ± 23,3 ^A
TZ70	32,3 ± 13,3 ^A
TZL20	71,1 ± 17,2 ^B
TZL30	106,3 ± 17,0 ^C
TZL40	113,0 ± 19,9 ^C

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

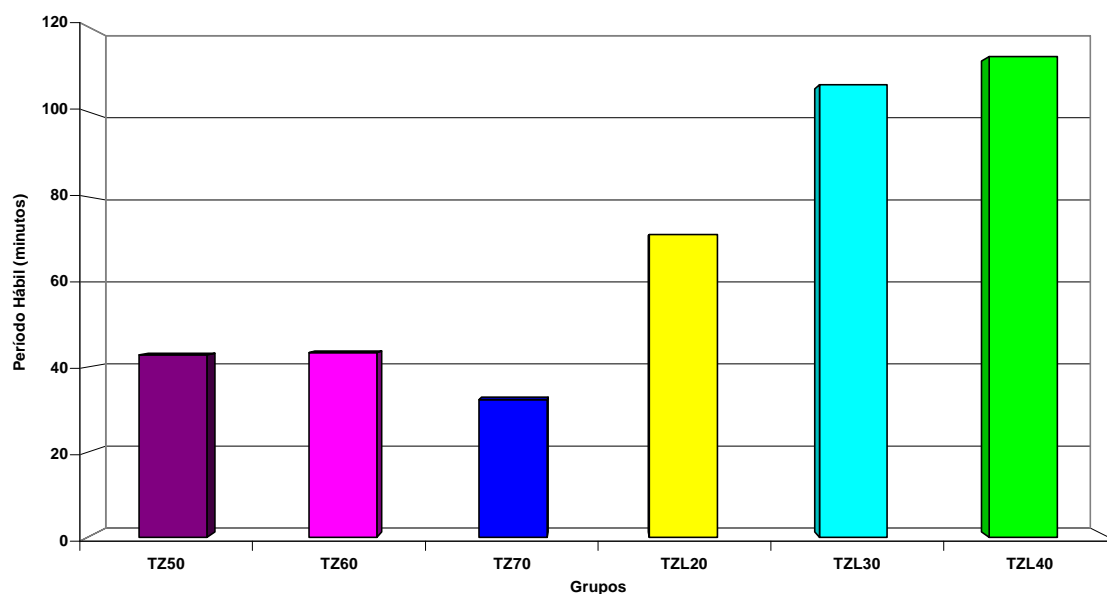


Figura 5. Valores médios do período hábil (minutos) apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Tabela 7. Valores médios do período de recuperação (minutos) apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Grupos	Tempo (minutos)
TZ50	107,2 ± 25,7 ^{AD}
TZ60	133,4 ± 29,7 ^{AB}
TZ70	190,4 ± 40,3 ^C
TZL20	87 ± 28,2 ^D
TZL30	111,4 ± 26,3 ^{ABD}
TZL40	152,1 ± 40,3 ^{BC}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

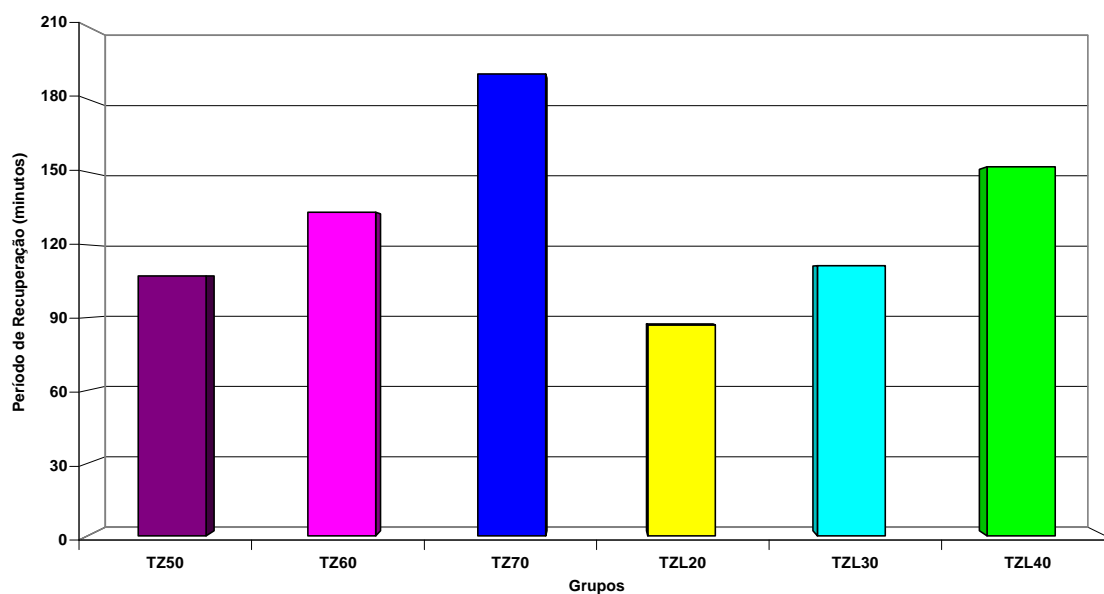


Figura 6. Valores médios do período de recuperação (minutos) apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Analisando o tempo de imobilização dos animais (período hábil somado ao período de recuperação), verifica-se que os grupos com a dose de associação TZ mais aproximadas, o grupo TZ50 (50mg/kg) e o grupo TZL40 (40mg/kg), apresentaram 150 minutos e 265,1 minutos respectivamente, ou seja, tempos de imobilização muito diferentes. Estas observações indicam que, para uma simples contenção química por um período de aproximadamente duas horas e trinta minutos, 50mg/kg de associação TZ é suficiente, entretanto, se algum tipo de estímulo doloroso vai ser imposto ao animal, essa dose da associação TZ pode ser diminuída para 30mg/kg acrescida de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina. Portanto, ao lançar mão de uma contenção química ou uma anestesia, deve-se considerar qual será o objetivo do procedimento, para que não se baseie somente no tempo de imobilização, mas também nas diferenças quanto ao melhor relaxamento muscular, maior analgesia e maior período hábil conseguidos com o acréscimo da levomepromazina à associação TZ.

Os reflexos oculopalpebrais apresentados pelos animais (Tab.8) demonstram que todos os animais tiveram as manifestações que são típicas da anestesia dissociativa, descrito

por Muir e Hubbell (1989); Booth (1992); Lin et al. (1993) e Fantoni et al. (2002), ou seja, mantiveram os reflexos, não havendo desaparecimento desses reflexos nem nos animais que receberam a levomepromazina, apesar da sua ação depressora do SNC (Fantoni, 2002). Ao contrário da afirmação de Flecknell et al. (1983) que considera a abolição do reflexo de retirada do membro como indicação de anestesia cirúrgica, no presente experimento o reflexo interdigital esteve sempre presente, mesmo quando houve anestesia cirúrgica.

Tabela 8. Presença de reflexos palpebral, corneal e interdigital em porcentagem (%), apresentados por gerbils anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 50, 60 e 70mg/kg (Grupos TZ50, TZ60 e TZ70, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

	Grupo	M1	M2	M3	M4	M5	M6
	TZ50	100	100	100	100	100	100
REFLEXO	TZ60	100	100	100	100	100	100
PALPEBRAL	TZ70	100	100	100	100	100	100
	TZL20	100	100	100	100	100	100
	TZL30	100	100	100	100	100	100
	TZL40	100	100	100	100	100	100
	TZ50	100	100	100	100	100	100
REFLEXO	TZ60	100	100	100	100	100	100
CORNEAL	TZ70	100	100	100	100	100	100
	TZL20	100	100	100	100	100	100
	TZL30	100	100	100	100	100	100
	TZL40	100	100	100	100	100	100
	TZ50	100	100	100	100	100	100
	TZ60	100	100	100	100	100	100
REFLEXO	TZ70	100	100	100	100	100	100
INTERDIGITAL	TZL20	100	100	100	100	100	100
	TZL30	100	100	100	90	90	100
	TZL40	100	100	100	100	100	100

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente experimento permitem concluir que:

- A associação tiletamina-zolazepam promove anestesia dissociativa em gerbils (*Meriones unguiculatus*), suficiente para procedimentos pouco dolorosos, e que a dose deve ser adequada em função do procedimento a ser executado.
- Para a contenção desses animais ou quando o tipo de intervenção não exigir analgesia intensa, a dose da associação tiletamina-zolazepam recomendada é de 50 a 70 mg/kg, por via IM.
- A adição de levomepromazina na dose de 2 mg/kg a qualquer dose testada da associação tiletamina-zolazepam, aumenta o relaxamento muscular, melhora a analgesia e prolonga o período hábil.
- Para procedimentos cruentos, incluindo cirurgias abdominais, a associação tiletamina-zolazepam na dose de 30mg/kg acrescida de 2mg/kg de levomepromazina mostrou-se a combinação adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARRINGTON, L.R. **Introductory Laboratory Animal Science – The breeding, care and management of experimental animals**. Illinois: The Interstate, 1972. 203p.

BALDESSARINI, R.J. Fármacos e o tratamento de distúrbios psiquiátricos. In: Gilman, A.G.; Rall, T.W.; Nies, A.S. et al. **Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1991. p.253-287.

BAUKEMA, J.; GLAZKO, A.J. Metabolic disposition of CI-744 in cats and dogs. Dados em arquivo. **Parke-Davis & Co.**, Ann Arbor, Michigan, 1975.

BOOTH, N.H. Anestésicos Intravenosos e outros parenterais; In: Booth, N.H. McDonald, L.E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p.168-218.

BREE, M.M.; COHEN, B.J.; ROWE, S.E. Dissociative anesthesia in dogs and primates: clinical evaluation of CI-744. **Laboratory Animal Science**, v.22, p.878-881, 1972.

EDWARD, R.N. Termorregulação. In: Cunningham, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p.427-435.

EFPIA/ECVAM paper on good practice in administration of substances and removal of blood. **J. Appl. Toxicol.**, v.21, p.15-23, 2001.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; BERNARDI, M.M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H.S. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.117-128

FANTONI, D.T. Medicação Pré-Anestésica. In: Fantoni, D.T. e Cortopassi, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 1.ed. São Paulo: Rocca, 2002. p.151-158.

FLECKNELL, P.A; JOHN, M.; MITCHELL M.; SHUREY C. Injectable anaesthetic techniques in 2 species of gerbil (*Meriones libycus* and *Meriones unguiculatus*). **Laboratory Animals**, v.17, p.118-122, 1983.

FLECKNELL, P.A. **Laboratory animal anaesthesia**. 3.ed. San Diego: Academic Press, 1992. 156p.

GARMER, N.L. Effects of 2-ethylamino-2-(2-thienyl) cyclohexanone HCL (CI-634) in cats. **Res. Vet. Sci.**, v.10, p.382-388, 1969.

GENEVOIS, J.P., AUTEFAGE, A., FAYOLLE, A. et al. Etude comparée des effets des associations xylazine-kétamine et tiletamina-zolazépam sur quelques grandes fonctions chez le chien. **Rec. Méd. Vet.**, v.164, p.289-296, 1988.

GLEED, R.D. Tranquilizers and Sedatives. In: Short, C.E. **Principles & practice of veterinary anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. p.16-27.

GÓRSKA, P. Principles in Laboratory Animal Research for Experimental Purposes. **Med. Sci. Monit.**, v.6(1), p.171-180, 2000.

HALL, L.W.; CLARKE, K.W. **Anestesia Veterinária**, 8.ed. São Paulo: Manole, 1987. 451 p.

HARKNESS, J.E.; WAGNER, J.E. **The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents**. Philadelphia: Lea & Febiger Ed., 1977. 152p.

HARTSFIELD, S.M. Body temperature variations associated with general anesthesia: a Review. Part I: Hypothermia. **The Southwestern Veterinarian**. v.32(2), p.95-99, 1979.

HATCH, R.C.; CLARK, J.D.; JERNIGAN, A.D. et al. Searching for a safe, effective antagonist to Telazol overdose. **Veterinary Medicine**, v.83, p.112-117, 1988.

HOLZCHUH, M.P.; FIGUEIREDO, A.C.C.; CREMONESI, E. Uso da anestesia dissociativa associada a neuroleptoanalgesia em cães. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.40 (supl.), p.106, 1990.

HRAPKIEWICZ, K.L.; STEIN, S.; SMILER, K.L. A new anesthetic agent for use in the Gerbil. **Laboratory Animal Science**, v.39(4), p.338-341, 1989.

LASAGNA, L.; DE KORNFELD, T.J. Methotrimeprazine, a new phenothiazine derivative with analgesic properties. **Journal of American Medical Association**, v.178, p.887-890, 1961.

LIN, H.C.; THURMON, J.C.; BENSON, G.J.; TRANQUILLI, W.J. Telazol – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.16, p.383-418, 1993.

MARCENAC, L.N.; LEROY, G. **Anesthésiologie vétérinaire**, Paris: Maloine, 1967. 620p.

MASSONE, F.; BERNIS, W.O. Efeitos da pré-medicação com levomepromazina na anestesia pelo pentobarbital sódico em cães. **Arquivo da Escola de Veterinária da UFMG**, v.28(1), p.43-51, 1976.

MASSONE, F. Medicação Pré-Anestésica. In: Massone, F. **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.17-30.

MASSONE, F., Anestesia Local. In: Fantoni, D.T. e Cortopassi, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 1.ed. São Paulo: Rocca, 2002. p.193-211.

MUIR III, W.W.; HUBBELL, J.A.E. Farmacos específicos para anestesia intravenosa. In: **Manual de Anestesia Veterinária**. 1.ed. Zaragoza: Acribia, 1989. p.85-98.

MUIR III, W.W. Standing chemical restraint in horses: tranquilizers, sedatives and analgesics. In: Muir III, W.W.; Hubbel, J.A.E. **Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby, 1991a. p.247-280.

MUIR III, W.W. Intravenous anesthetics and anesthetic techniques in horses. In: Muir III, W.W.; Hubbel, J.A.E. **Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby, 1991b. p.281-309.

NATALINI, C.C. Prática clínica anestésica em cães com a associação levomepromazina e tiletamina-zolazepam. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.23, p.27-30, 1993.

NISHIYAMA, S.M. Associação cetamina-xilazina, tiletamina-zolazepam e tiletamina-zolazepam-levomepromazina na anestesia de capivara (*Hydrochoerus hydrochaeris*). 2003. 82p. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) – Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG.

PARADIS, B.; PLANTE, G.; AUBUT, J. et al. La levomepromazine (Nozinam ou 7044 RP). **Laval Méd.**, v.28, p.433-447, 1959.

PARADIS, B. Analgesic and anaesthetic properties of levomepromazina (Nozinam – RP 7044). **Can. Anaesth. Soc. J.**, v.9, p.153-160, 1962.

POMPERMAYER, L.G.; MASSONE, F.; NUNES, N.; PIROLO, J. Levomepromazina e atropina como medicações pré-anestésicas na anestesia pela associação tiletamina/zolazepam, em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.28, n.1, p.65-70, 1998.

P.R. VADE-MÉCUM 1999. **Compêndio Médico**. Disponível em: CD-ROM, P.R. VADE-MÉCUM 1999.

SANDERS, E.; SHORT, C.E.; KEEGAN, R. et al. Measuring how dogs respond to Telazol-xylazine combinations. **Veterinary Medicine**, v.84, p.222-227, 1989.

SHORT, C.E. Dissociative Anesthesia. In: **Principles & Practice of Veterinary Anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. p.158-169.

SOMA, L.R. Preanesthetic medication. In: **Textbook of veterinary anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971. p.121-155.

TALKING about telazol. **Veterinary Medicine**, v.84, p.867-874, 1989.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Anesthesia of wild , exotic and laboratory animals. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996a. p.686-735.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Injectable anesthetics. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3.ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1996b. p.210-240.

TRACY, C.H.; SHORT C.E.; CLARK B.C. Comparing the effects of intravenous and intramuscular administration of Telazol. **Veterinary Medicine**, v.83, p.104-111, 1988.

VEADO, J.C.C. Estudo comparativo da associação tiletamina-zolazepam na anestesia dissociativa em cães. 1992. 70p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

WARD, G.S.; JOHNSEN, D.O.; ROBERTS, C.R. The use of CI-744 as anaesthetic for laboratory animals. **Laboratory Animal Science**, v.24, p.737-742, 1974.

WINTERS, W.D.; FERRER-ALLADO, T.; GUZMAN-FLORES, C. The cataleptic state induced by ketamine: a review of the neuropharmacology of anesthesia. **Neuropharmacology**, v.11, p.303-315, 1972.

CAPÍTULO 4. ANESTESIA DE HAMSTERS (*Mesocricetus auratus*) COM ASSOCIAÇÃO TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM COMBINAÇÃO OU NÃO COM A LEVOMEPRIMAZINA

ALONSO, Douglas do Carmo; Universidade Federal de Viçosa

RESUMO

Objetivando-se avaliar a associação tiletamina-zolazepam (associação TZ), acrescida ou não de levomepromazina como anestésico para cirurgias cruentas em hamsters (*Mesocricetus auratus*), utilizou-se 60 animais separados em seis grupos iguais, contendo mesmo número de machos e fêmeas. Três grupos foram tratados com associação TZ em diferentes doses (grupoTZ180: 180mg/kg; grupoTZ300: 300mg/kg e grupoTZ400: 400mg/kg), e três com 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina acrescentados a diferentes doses da associação (grupoTZL120: 120mg/kg, grupoTZL140: 140mg/kg e grupoTZL160: 160mg/kg), todos por via intramuscular. Avaliou-se: período de latência, período hábil, período de recuperação, postura e demais variáveis clínicas e fisiológicas manifestadas pelos animais. A analgesia foi comprovada quando a laparotomia e manuseio de vísceras foi possível. A associação TZ promoveu anestesia cirúrgica na dose mais alta (400mg/kg), porém todos animais apresentaram complicações respiratórias e 50% morreram durante o período hábil e 50% durante o período de recuperação. Quando acrescida de 4mg/kg de levomepromazina, a dose de 120mg/kg resultou em anestesia adequada à execução da laparotomia. Conclui-se que, em hamsters, a associação TZ não deve ser utilizada como anestésico para procedimentos cruentos, entretanto, quando a ela são adicionados 4mg/kg de levomepromazina, aumenta-se a analgesia e miorelaxamento, podendo desta forma, ser utilizada para cirurgias cruentas, inclusive as viscerais.

Palavras-chave: Anestesia, animais de laboratório, hamster, tiletamina-zolazepam, levomepromazina.

ABSTRACT

Aiming the assesment of the combination of tiletamine and zolazepam (TZ) with or without levomepromazine as an anesthetic protocol for painful surgery in hamsters

(*Mesocricetus auratus*), 60 animals were divided into six groups with five males and five females. Three groups were treated with TZ in different doses (groupTZ180: 180mg/kg; groupTZ300: 300mg/kg and groupTZ400: 400mg/kg), and the other three with 4mg/kg of levomepromazine chloride added with different doses of TZ (groupTZL120: 120mg/kg, groupTZL140: 140mg/kg and groupTZL160: 160mg/kg), all administered by intramuscular route. Onset of anesthesia, duration of anesthesia, recovery time, posture and other physiological and clinical changes manifested by the animals were evaluated. The analgesia was confirmed when the execution of laparotomy and visceral manipulation was possible. TZ promoted surgery anesthesia only in the higher dose (400mg/kg). However, all animals presented respiratory distress and 50% died in the anesthetic period and other 50% in the recovery period. When 4mg/kg levomepromazine was added, the 120mg/kg dose resulted in adequate anesthesia for laparotomy. In conclusion, TZ should be avoided as an anesthetic for painful procedures in hamsters. However, when 4mg/kg of levomepromazine is added, there is an increase in analgesia and myorelaxation and can be used in painful surgery, including the viscera.

Key-words: Anesthesia, laboratory animals, hamster, tiletamine-zolazepam, levomepromazine.

INTRODUÇÃO

O Hamster Sírio (*Mesocricetus auratus*) é o mais comumente utilizado como animal de laboratório, sendo o Hamster Chinês (*Cricetulus griseus*) e o Europeu (*Cricetus cricetus*) os outros tipos existentes. O Hamster Sírio pertence à ordem Rodentia, família Cricetidae, gênero *Mesocricetus* e espécie *auratus*, é encontrado em estado selvagem no Oriente Médio, sendo o mais utilizado em pesquisas e como animal de estimação. O Hamster Sírio é maior que o Chinês, 120g contra 55 g quando adultos, se caracteriza pelo breve período de gestação (16 dias, o mais curto entre as espécies de laboratório), presença de amplas bolsas faciais e cauda curta. Esses animais possuem peso médio de 90 a 125g e 95 a 140g para machos e fêmeas adultos, respectivamente, temperatura corpórea média de 37,4°C, frequência respiratória média de 80 movimentos por minuto e frequência cardíaca que varia de 350 a 410 batimentos por minuto (Arrington, 1972; Harkness e Wagner, 1977; Flecknell, 1992).

Nessa espécie, a neuroleptoanalgesia é muito utilizada, mas outros anestésicos parenterais, como os opióides e agentes inalatórios como isoflurano, halotano e metoxiflurano também têm um uso bem aceito. Os barbitúricos devem ser evitados, e a anestesia dissociativa por cetamina passa a ser uma opção (Flecknell, 1992; Thurmon et al., 1996a), geralmente associada a alfa-2-agonistas, fenotiazinas, benzodiazepínicos e/ou opióides (Flecknell, 1992; Fantoni et al., 2002). A associação tiletamina-zolazepam (associação de um agente dissociativo com um benzodiazepínico), de uso mais recente que a cetamina, apresenta a vantagem de ser mais potente como anestésico e promover maior período hábil que esta e, por isso, vem sendo utilizada em diversas espécies, só ou combinada com outros fármacos (Lin et al., 1993).

A anestesia induzida pelas drogas dissociativas é caracterizada por evidência eletroencefalográfica de dissociação entre o tálamo e o sistema límbico (Lin et al., 1993) e assemelha-se a um estado cataleptóide, onde os olhos permanecem abertos e com pequeno nistagmo (Winters et al., 1972; Booth, 1992). Vários graus de hipertonia ou movimentos musculares voluntários geralmente ocorrem, independentemente do estímulo cirúrgico (Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002). A analgesia é intensa, porém de curta duração, e o paciente mantém os reflexos corneal, palpebral e laringotraqueal (Muir e Hubbell, 1989; Booth, 1992; Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002). Esses fármacos são efetivos tanto em administração intramuscular (IM) como intravenosa, havendo manifestação de dor à administração IM (Winters et al., 1972).

A tiletamina em associação com o cloridrato de zolazepam foi aprovada nos Estados Unidos pela FDA (Food and Drugs Administration) em 1982 para uso em cães e gatos. É apresentada na forma liofilizada, combinada na proporção de 1:1 de tiletamina e zolazepam, devendo ser reconstituída em água destilada estéril (Booth, 1992; Lin et al., 1993).

Silverman et al. (1983) utilizou doses de 20mg/kg a 80mg/kg em Hamster Sírio, conseguindo imobilização adequada com as doses acima de 20mg/kg, mas a analgesia foi considerada inadequada.

A levomepromazina, também conhecida como metotrimeprazina, é um antipsicótico que pertence à classe das fenotiazinas alifáticas como a clorpromazina, sendo quimicamente utilizada somente como isômero levógiro. Seu mecanismo de ação está

relacionado com o bloqueio dos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos mesolímbicos cerebrais. Possui uma potência farmacológica menor que a clorpromazina e, como ela, desenvolve efeito sedativo, potencializador de analgésicos (P.R. Vade-Mécum 1999). Esta droga exerce ação adrenolítica considerável, porém parassimpaticolítica (anti-secretora) inferior à da clorpromazina. Possui ação hipotensiva, antiespasmótica e fortemente anti-histamínica, sendo capaz de neutralizar 2000 doses mortais de histamina e prevenir oito DL50 de adrenalina na dose de 20 mg/kg no camundongo (Massone, 1999). Em cães, apresenta ação hipotérmica, mais acentuada em doses acima de 2mg/kg, e, quando associada ao pentobarbital sódico é capaz de potencializar os efeitos anestésicos deste fármaco em até 60% (Massone e Bernis, 1976). É o único do grupo das fenotiazinas conhecido por seus efeitos analgésicos (Lasagna e De Kornfeld, 1961; Hall e Clarke, 1987). Seu emprego por via intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea, produz bom relaxamento muscular, sem modificar o ritmo cardíaco, aumentando a ventilação pulmonar e dilatando os brônquios (Marcenac e Leroy, 1967). A levomepromazina mostrou ser eficiente como medicação pré-anestésica (MPA) em cães, facilitando a manipulação e reduzindo as reações de dor quando da administração de associação tiletamina-zolazepam (associação TZ) via intramuscular (IM) (Pompermayer et al., 1998), desempenhando, dessa forma, uma importante finalidade da MPA, segundo Massone (1999), a qual se refere à redução da dor e do desconforto. Conforme Pompermayer et al. (1998), em cães, a levomepromazina além de inibir a sialorréia, mantém a estabilidade cardiorrespiratória e apresenta ação potencializadora dos efeitos analgésicos da associação TZ. Não foram observados inconvenientes em decorrência da administração da levomepromazina e da associação TZ misturadas na mesma seringa (Nishiyama, 2003).

O presente trabalho teve como objetivo testar a associação TZ para anestesia de hamster (*Mesocricetus auratus*), associada ou não a levomepromazina, e definir qual a dose mais adequada para intervenções cirúrgicas cruentas nesta espécie.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram empregados 60 Hamsters Sírio (*Mesocricetus auratus*), provenientes do Biotério Central do CCB - UFV, sendo 30 machos e 30 fêmeas, com idade média de 10 semanas, divididos em 6 grupos contendo cinco animais de cada sexo.

Os animais eram recolhidos no Biotério Central e imediatamente pesados em balança analógica e mantidos em gaiolas até o momento do experimento, quando foram submetidos aos seguintes tratamentos:

GRUPO TZ180- associação tiletamina-zolazepam⁷ (associação TZ) na dose de 180mg/kg por via IM.

GRUPO TZ300- associação TZ na dose de 300mg/kg por via IM.

GRUPO TZ400- associação TZ na dose de 400mg/kg por via IM.

GRUPO TZL120- associação TZ na dose de 120mg/kg acrescida de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina⁸ (LV) misturadas na mesma seringa, por via IM.

GRUPO TZL140- associação TZ na dose de 140mg/kg acrescida de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (LV) misturadas na mesma seringa, por via IM.

GRUPO TZL160- associação TZ na dose de 160mg/kg acrescida de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (LV) misturadas na mesma seringa, por via IM.

As doses utilizadas foram estipuladas com base na literatura e teste piloto executado previamente ao presente trabalho. As drogas foram aplicadas com seringas de 1ml e agulhas de 25G na musculatura caudal da coxa do membro pélvico direito. Os fármacos, associados ou não, foram diluídos e acondicionados em frascos vedados e identificados, de maneira a não permitir aos avaliadores a identificação do grupo experimental em estudo. Em todos os animais, os fármacos foram administrados por pessoa que não participou das avaliações.

Variáveis avaliadas

- Temperatura retal (T), mensurada em graus Celsius (°C) por meio de termômetro digital;
- Frequência Respiratória (FR), avaliada pela contagem dos movimentos da parede torácica durante um minuto;

⁷ Zoletil 50 - Virbac do Brasil - Brasil

⁸ Neozine – Rhodia Farma Ltda – Brasil

- Analgesia: avaliada de acordo com a resposta ao pinçamento de uma prega cutânea, localizada na face lateral da coxa, abdômen, tórax e pescoço, através de uma pinça de Allis pressionada até alcançar o primeiro dente da cremalheira. A avaliação da analgesia foi complementada com a realização de uma laparotomia de aproximadamente 1,5cm de comprimento, na linha média, e exposição de uma alça de intestino delgado que foi submetida à tração e compressão digital. O grau de analgesia foi classificado por três avaliadores em: ausente (0), leve (1) ou intenso (2).
- Miorrelaxamento: avaliado conforme o grau de relaxamento da musculatura dos membros, musculatura abdominal e cervical, e classificado da mesma forma que a analgesia.
- Reflexos: palpebral (RP), corneal (RC) e interdigital (RID); classificados em presente (P) ou ausente (A).
- Período de latência: considerado como o intervalo entre a administração da droga e o momento em que o animal entrou em decúbito e permaneceu imobilizado;
- Período hábil: considerado como o tempo compreendido entre o momento em que o animal entrou em decúbito até o aparecimento do primeiro movimento voluntário;
- Período de recuperação: considerado o tempo compreendido entre o primeiro movimento voluntário e a deambulação espontânea.

Os momentos pré-estabelecidos no delineamento experimental para os seis grupos foram os seguintes:

M1 - animal íntegro, sem aplicação de qualquer droga, imediatamente antes da administração da associação TZ ou associação TZ + LV;

M2- imediatamente após o decúbito;

M3- decorridos 15 minutos de M2, imediatamente antes da laparotomia;

M4- decorridos 30 minutos de M2, logo após a laparotomia;

M5- decorridos 45 minutos de M2;

M6- decorridos 60 minutos de M2;

Durante todo o procedimento experimental os animais foram acomodados em estufa com temperatura controlada entre 27 e 30°C, conforme recomendam Harkness e Wagner (1977), Flecknell (1992) e Górska (2000).

A análise estatística foi efetuada após o término da coleta de dados, através do programa estatístico GraphPad InStat⁹. As variáveis temperatura, frequência respiratória, período de latência, hábil e de recuperação foram submetidas à análise de variância (ANOVA) para experimento inteiramente casualizado. Ocorrendo significância, as variáveis eram submetidas ao teste de comparação de médias (Tukey). As variáveis analgesia e miorrelaxamento foram avaliadas pela prova não paramétrica de Kruskal-Wallis, para amostras independentes.

Para as variáveis temperatura e frequência respiratória, avaliadas em diferentes momentos, foram testadas as seguintes hipóteses de nulidade:

- HO1: não existe diferença entre os grupos em cada momento individualmente, onde se verifica a diferença entre as médias de cada grupo, para cada momento separadamente.
- HO2: não existe diferença entre os momentos dentro de cada grupo, onde se verifica a existência de diferenças ao longo dos momentos em cada grupo individualmente.

Para todos os casos, o grau de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O volume médio de droga injetada nos animais foi de 0,17mL, volume 70% acima do ideal (0,1mL) recomendado por Flecknell (1992). Observou-se que a manifestação de dor à aplicação foi igual nos grupos com associação TZ pura e com levomepromazina, diferindo dos achados em cães relatados por Pompermayer et al. (1998) e mencionado em vários outros relatos (Short, 1987; Tracy et al., 1988; Hartsfield em Talking about telazol, 1989 e Veado, 1992), que citam que a levomepromazina reduziu a dor à aplicação da associação TZ. A causa da dor, conforme sugere Garmer (1969), pode ser devida à excessiva acidez da tiletamina, que apresenta pH em torno de 4,0, quando diluída. Embora reações tissulares leves e moderadas tenham sido histologicamente identificadas em cães e gatos, que receberam doses elevadas de associação TZ via IM, em um mesmo lugar, por vários dias consecutivos, Short (1987) pondera ser pouco provável que estas alterações sejam significativas com uma única dose efetiva. No presente experimento, os animais foram acompanhados por vários dias após a anestesia, não sendo observado sinais aparentes

⁹ GraphPad InStat versão 3.00 para Windows 98, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com.

de lesão muscular. Os animais tiveram em média, um minuto e 26 segundos de período de latência, tendo sido observado nos grupos que receberam levomepromazina, tempo significativamente maior que nos demais (Tab.1). Nesse período não foi observado nenhum episódio de excitação ou desconforto que são típicas da anestesia dissociativa (Muir III, 1991b; Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002). Provavelmente, o menor período de latência observado nos animais que receberam apenas associação TZ, seja devido à fácil absorção do fármaco, juntamente às altas doses utilizadas nestes grupos.

Tabela 1. Valores médios do período de latência (minutos) apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

Grupos	Tempo (minutos)
TZ180	0:50 ± 0:22 ^A
TZ300	1:12 ± 0:15 ^{AB}
TZ400	0:51 ± 0:07 ^A
TZL120	2:01 ± 0:52 ^C
TZL140	1:53 ± 0:25 ^C
TZL160	1:45 ± 0:25 ^{BC}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

Em relação à frequência respiratória (FR), houve comportamento semelhante dos grupos ao longo de todo o período, verificando-se queda após administração das drogas (Tab.2 e Fig.1). Este fato tem sido observado também em outras espécies anestesiadas com associação TZ (Short, 1987; Hellyer et al., 1989; Lin et al., 1993). Em todos os grupos foi observado certo grau de dispnéia em alguns animais, fato também relatado por Silverman et al. (1983) com o uso de 60mg/kg da associação nessa espécie. A adição da levomepromazina aparentemente não exerceu efeitos deletérios sobre a FR.

Tabela 2. Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto) apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

Grupos	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ180	164 ± 41,9 ^{Aa}	103 ± 31,9 ^{Ab}	72 ± 15,6 ^{ABbc}	62 ± 16,5 ^{Ac}	66 ± 24,2 ^{Abc}	88 ± 43,2 ^{Abc}
TZ300	143 ± 25,8 ^{Aa}	96 ± 19,8 ^{Ab}	64 ± 8,6 ^{Bc}	58 ± 12,7 ^{Ac}	56 ± 9,6 ^{Ac}	55 ± 9,2 ^{Ac}
TZ400	156 ± 41,1 ^{Aa}	95 ± 13,3 ^{Ab}	62 ± 9,7 ^{Bbc}	53 ± 26,1 ^{Ac}	59 ± 26,5 ^{Abc}	59 ± 30,7 ^{Abc}
TZL120	171 ± 50,1 ^{Aa}	96 ± 17,8 ^{Ab}	69 ± 12,2 ^{Bbc}	60 ± 32,4 ^{Ac}	61 ± 20,7 ^{Abc}	64 ± 19,0 ^{Abc}
TZL140	137 ± 36,5 ^{Aa}	110 ± 13,7 ^{Ab}	88 ± 14,1 ^{Abc}	67 ± 12,2 ^{AcD}	62 ± 13,5 ^{Ad}	79 ± 14,8 ^{AcD}
TZL160	157 ± 58,3 ^{Aa}	96 ± 17,0 ^{Ab}	78 ± 12,8 ^{ABb}	60 ± 10,4 ^{Ab}	68 ± 20,1 ^{Ab}	66 ± 33,2 ^{Ab}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

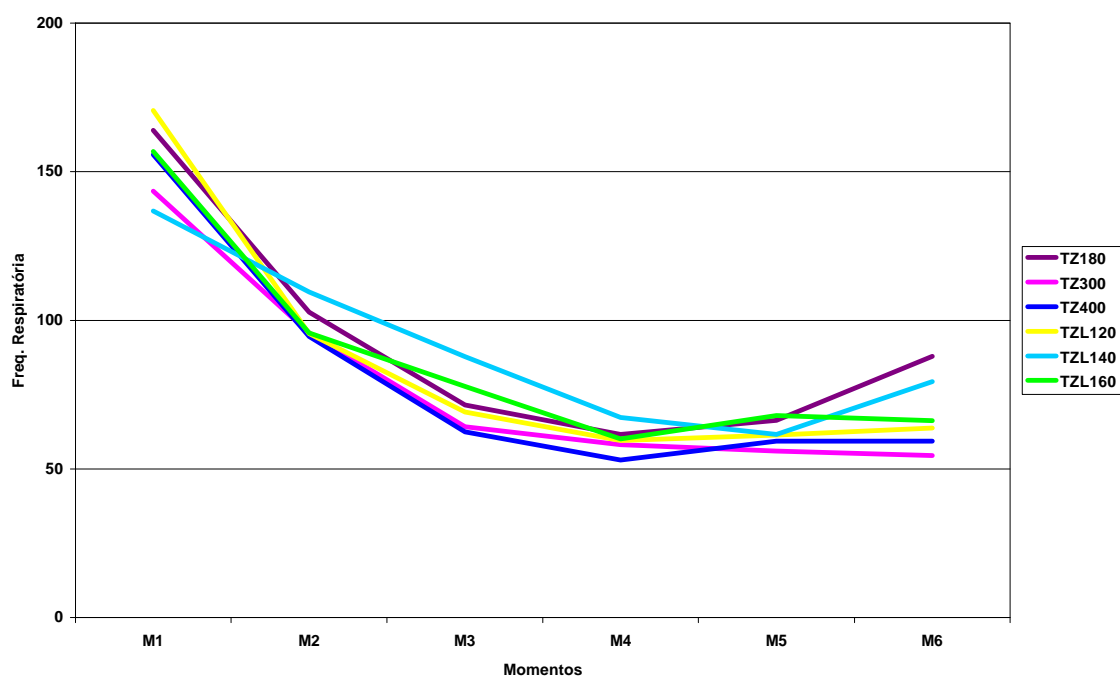


Figura 1. Representação dos valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto) apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

Houve redução significativa da temperatura retal de todos os grupos durante os tratamentos (Tab.3 e Fig.2). Após 15 minutos da aplicação (M3), foi possível observar decréscimo gradativo da temperatura até M4 e estabilização dos valores até o final do tempo experimental. A queda brusca de temperatura de M3 para M4 foi devido ao

procedimento cirúrgico, quando os animais ficaram fora do meio com temperatura controlada. Nesse período houve perda de calor tanto por evaporação (anti-sépticos e exposição de vísceras) quanto por irradiação (ar ambiente). Essa perda foi reduzida após a acomodação dos animais em ambiente com temperatura controlada entre 27 e 30°C conforme recomendações de Harkness e Wagner (1977), Flecknell (1992) e Górska (2000). Foram observados valores médios considerados hipotérmicos, segundo Hartsfield (1979), que define hipotermia como redução da temperatura de indivíduos homeotérmicos a um valor menor que 35°C. Sabe-se que a associação TZ possui efeito depressor sobre a temperatura corporal (Short, 1987; Genevois et al., 1988; Hatch et al., 1988; Veado, 1992), o que ficou claro no presente experimento, entretanto, a levomepromazina, que deprime a termorregulação por causar depleção das catecolaminas na região do centro termorregulador (Paradis et al., 1959; Massone, 1999; Gleed, 1987), não apresentou esses efeitos de forma evidente na espécie estudada, excetuando-se o momento em que a cirurgia foi executada (de M3 a M4). As características físicas da espécie em estudo devem ser consideradas na avaliação da temperatura, pois, quanto menor o indivíduo, maior é a proporção entre a superfície e a massa corporal (Flecknell, 1992; Edward, 1993) o que contribui para a maior perda de calor. Devido a essa somatória de efeitos, torna-se prudente recomendar para essa espécie medidas que reduzam a perda de calor, como ambiente aquecido, por exemplo, independentemente do protocolo anestésico utilizado.

Tabela 3. Valores médios da temperatura retal (°C) apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

Grupos	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ180	37,6 ± 1,4 ^{Aab}	37,9 ± 0,7 ^{Aa}	36,4 ± 1,0 ^{Ab}	35,1 ± 0,9 ^{Ac}	34,6 ± 0,6 ^{Ac}	34,2 ± 0,9 ^{Ac}
TZ300	38,6 ± 0,7 ^{Aa}	37,9 ± 0,9 ^{Aab}	36,6 ± 0,6 ^{ABbc}	35,4 ± 1,0 ^{Ac}	34,8 ± 1,2 ^{Ad}	34,7 ± 1,1 ^{Ad}
TZ400	38,0 ± 1,0 ^{Aa}	38,1 ± 0,5 ^{Aa}	36,5 ± 0,3 ^{Ab}	34,6 ± 1,5 ^{ABc}	34,3 ± 1,0 ^{Ac}	34,1 ± 0,9 ^{Ac}
TZL120	37,4 ± 1,9 ^{Aa}	37,2 ± 1,2 ^{Aa}	35,9 ± 0,8 ^{Aab}	33,6 ± 0,5 ^{Bc}	34,2 ± 0,8 ^{Ac}	34,7 ± 1,2 ^{Abc}
TZL140	38,1 ± 1,2 ^{Aa}	38,1 ± 0,9 ^{Aa}	37,6 ± 1,1 ^{Ba}	35,2 ± 1,3 ^{Ab}	34,6 ± 1,3 ^{Ab}	34,9 ± 1,1 ^{Ab}
TZL160	37,5 ± 1,2 ^{Aa}	37,5 ± 0,7 ^{Aa}	36,7 ± 0,5 ^{ABa}	34,5 ± 0,9 ^{ABb}	34,6 ± 1,1 ^{Ab}	35,2 ± 1,8 ^{Ab}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

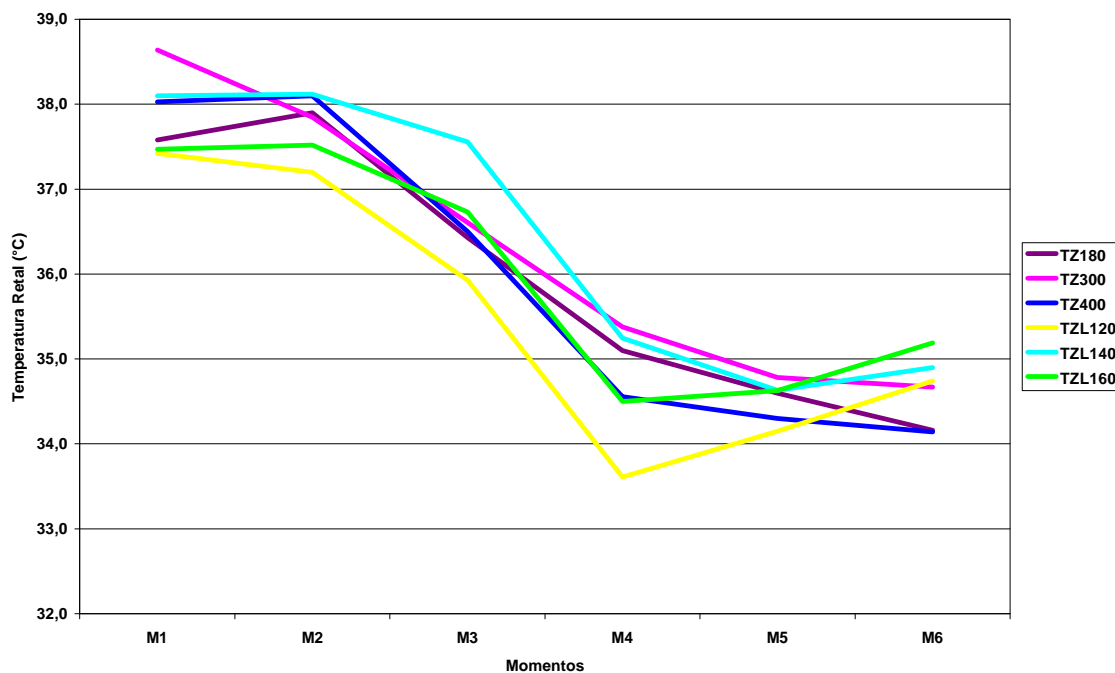


Figura 2. Representação dos valores médios da temperatura retal (°C) apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

A suplementação da anestesia por associação TZ com outras drogas, é justificada por alguns autores que obtiveram desta forma, maior miorelaxamento e maior analgesia (Benson em Talking about telazol, 1989; Sanders et. al., 1989; Holzchuh et al., 1990; Natalini, 1993; Pompermayer et al., 1998) e recomendada por Lin et al. (1993), principalmente para cirurgias que causam grande estímulo doloroso, como as viscerais. Os benefícios da levomepromazina concernentes ao miorelaxamento foram evidenciados logo depois de instalada a anestesia, tendo os animais que receberam essa droga, um relaxamento muscular que variou de moderado a intenso (Tab.4 e Fig.3). As fenotiazinas, entre outras ações, reduzem a atividade motora por deprimir o tronco cerebral e suas conexões com o córtex (Muir III, 1991a), existindo evidências de que elas interferem com ações da dopamina (Baldessarini, 1991, Muir III, 1991a). Os grupos tratados com associação TZ sozinha mantiveram, durante todo o tempo experimental, relaxamento muscular classificado de leve a moderado (Tab.4 e Fig.3).

Tabela 4. Valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

GRUPO	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ180	0 ± 0,0 ^{Aa}	1,0 ± 0,0 ^{AcD}	1,2 ± 0,4 ^{Ad}	0,7 ± 0,5 ^{Abcd}	0,4 ± 0,5 ^{Aabc}	0,2 ± 0,4 ^{Aab}
TZ300	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,9 ± 0,3 ^{Ab}	1,1 ± 0,6 ^{Ab}	1,1 ± 0,3 ^{Ab}	0,8 ± 0,4 ^{Ab}	0,5 ± 0,5 ^{Ab}
TZ400	0 ± 0,0 ^{Aa}	1,3 ± 0,5 ^{ABb}	1,4 ± 0,5 ^{ABb}	1,4 ± 0,5 ^{ABb}	0,9 ± 0,7 ^{ABab}	0,9 ± 0,7 ^{ABab}
TZL120	0 ± 0,0 ^{Aa}	1,2 ± 0,6 ^{ABab}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Cb}
TZL140	0 ± 0,0 ^{Aa}	1,8 ± 0,4 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Cb}
TZL160	0 ± 0,0 ^{Aa}	1,7 ± 0,5 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	1,9 ± 0,3 ^{BCb}	1,8 ± 0,4 ^{BCb}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Kruskal-Wallis ($P < 0,05$).

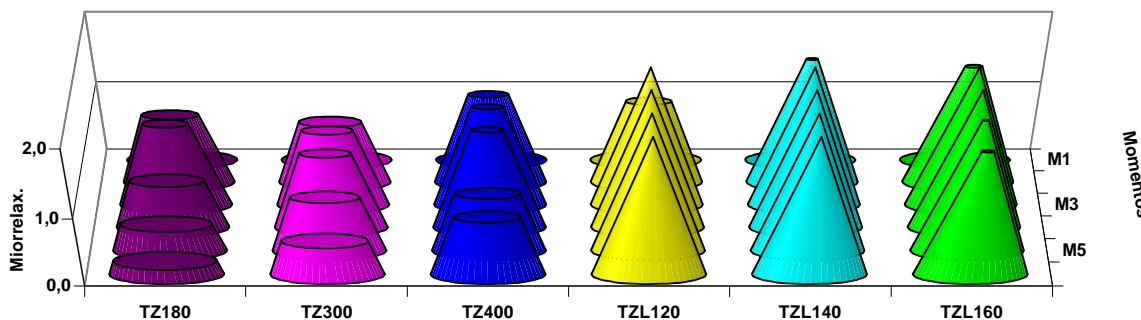


Figura 3. Representação dos valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

Os grupos tratados com associação TZ+LV tiveram analgesia moderada a intensa durante todo o período experimental (Tab.5 e Fig.4), tendo permitido a laparotomia em todos os animais. Nos outros grupos, o grau de analgesia foi leve, permitindo a laparotomia somente em 50% dos animais tratados com a dose mais alta (grupo TZ400, com 400mg/kg) e em nenhum animal dos outros grupos. Esses resultados mostram claramente o efeito potencializador das fenotiazinas que, pela depleção de catecolaminas no SNC, são capazes aumentar o efeito dos fármacos analgésicos (Fantoni, 2002), o que também é citado por vários autores como “efeito analgésico da levomepromazina” (Lasagna e De Kornfeld, 1961; Paradis, 1962; Soma, 1971; Hall e Clarke, 1987).

Tabela 5. Valores médios dos scores atribuídos a analgesia apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

GRUPO	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ180	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,6 \pm 0,5^{ABb}$	$0,4 \pm 0,5^{Aab}$	$0,0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,0 \pm 0,0^{Aa}$
TZ300	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,3 \pm 0,5^{Ba}$	$0,4 \pm 0,5^{Aa}$	$0,3 \pm 0,5^{Aa}$	$0,2 \pm 0,4^{Aa}$	$0,1 \pm 0,3^{ABa}$
TZ400	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,7 \pm 0,7^{ABab}$	$1,0 \pm 0,7^{ABb}$	$1,0 \pm 0,9^{ABb}$	$0,6 \pm 0,8^{ABab}$	$0,4 \pm 0,8^{ABab}$
TZL120	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$0,9 \pm 0,7^{ABab}$	$2,0 \pm 0,0^{Bc}$	$2,0 \pm 0,0^{Bc}$	$2,0 \pm 0,0^{Cc}$	$1,8 \pm 0,4^{Cbc}$
TZL140	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$1,0 \pm 0,7^{ABab}$	$1,8 \pm 0,4^{Bb}$	$1,9 \pm 0,3^{Bb}$	$1,5 \pm 0,7^{BCb}$	$1,2 \pm 0,6^{BCb}$
TZL160	$0 \pm 0,0^{Aa}$	$1,2 \pm 0,6^{Ab}$	$1,9 \pm 0,3^{Bb}$	$1,9 \pm 0,3^{Bb}$	$1,9 \pm 0,3^{BCb}$	$1,7 \pm 0,5^{Cb}$

Valores expressos em média \pm desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Kruskal-Wallis ($P < 0,05$).

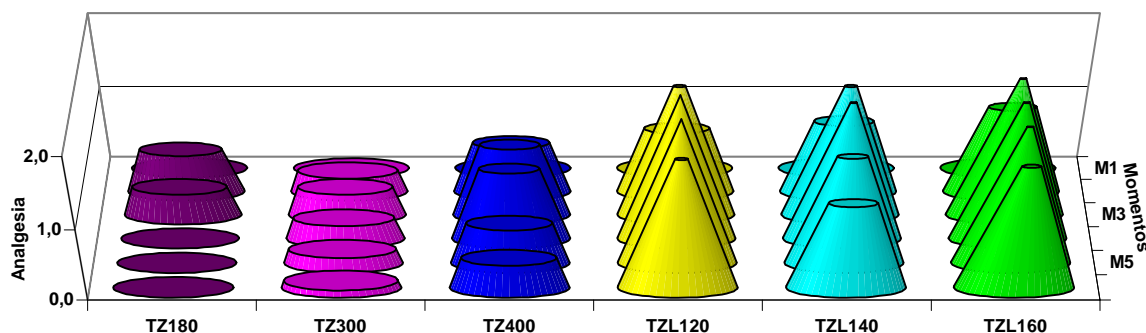


Figura 4. Representação dos valores médios dos scores atribuídos a analgesia apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

Ao comparar o período hábil dos grupos com levomepromazina com o período hábil dos grupos com associação TZ pura, verifica-se que a levomepromazina proporcionou um aumento significativo no período hábil (Tab.6 e Fig.5), semelhante ao resultado obtido por (Massone e Bernis, 1976).

Tabela 6. Valores médios do período hábil (minutos) apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

Grupos	Tempo (minutos)
TZ180	55,7 ± 17,9 ^A
TZ300	48,1 ± 30,0 ^A
TZ400	87,8 ± 87,2 ^{AB}
TZL120	145,0 ± 26,0 ^C
TZL140	138,6 ± 24,6 ^{BC}
TZL160	151,5 ± 15,1 ^C

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

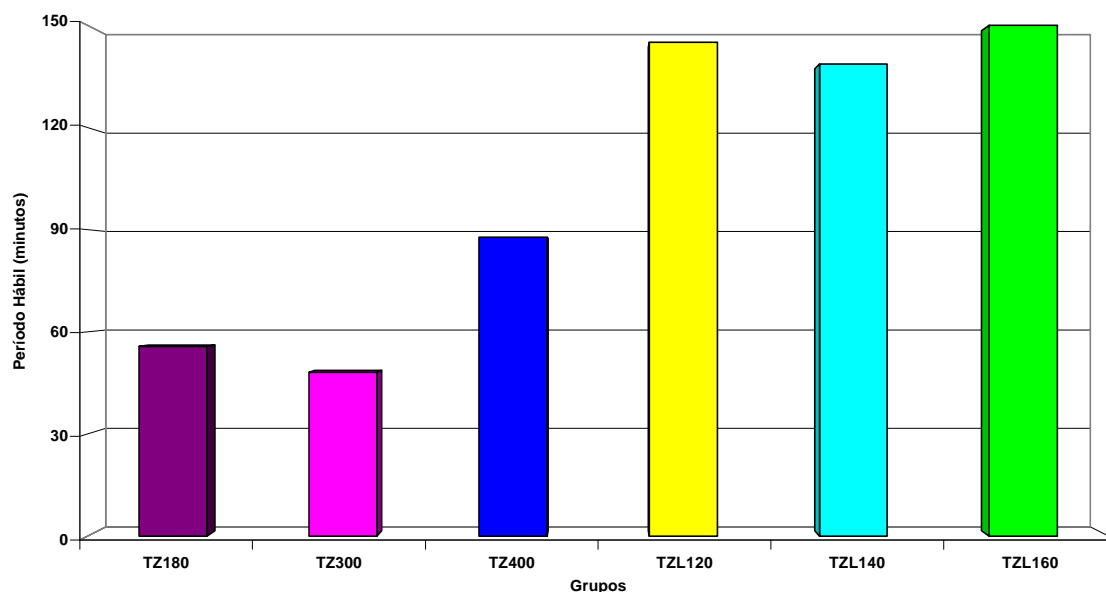


Figura 5. Valores médios do período hábil (minutos) apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

Tabela 7. Valores médios do período de recuperação (minutos) apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

Grupos	Tempo (minutos)
TZ180	84,2 ± 37,9 ^A
TZ300	249,2 ± 97,3 ^B
TZ400	*** ± *** ^C
TZL120	84,5 ± 27,2 ^A
TZL140	81,4 ± 37,2 ^A
TZL160	57,6 ± 17,3 ^A

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

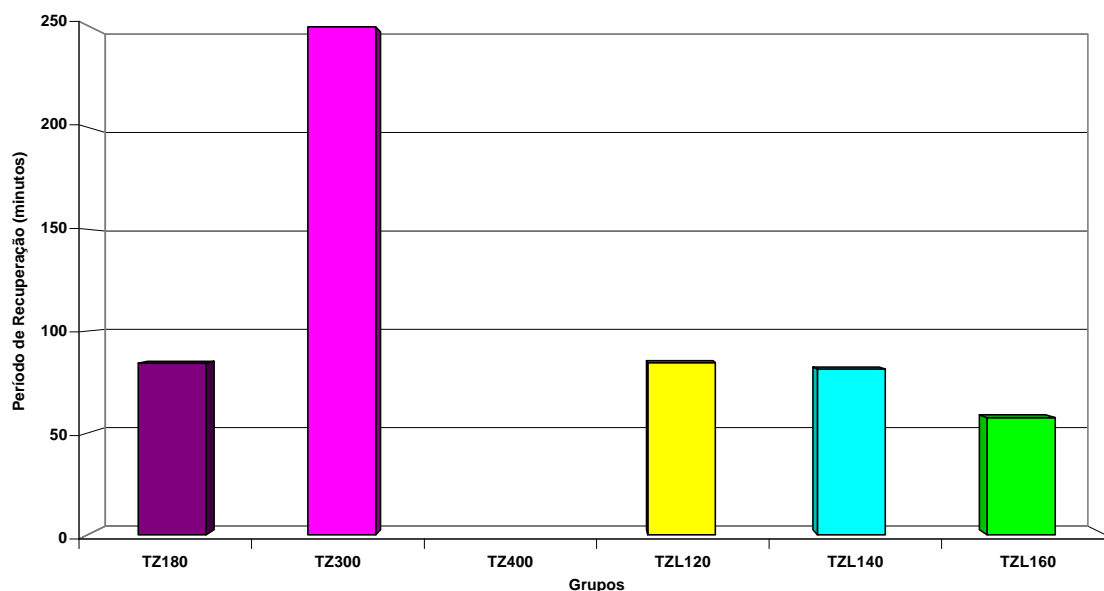


Figura 6. Valores médios do período de recuperação (minutos) apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

Ao contrário, quando se compara o período de recuperação (Tab.7 e Fig.6), verificou-se que nos grupos tratados com levomepromazina este foi menor, mostrando que a adição de levomepromazina permitiu que o efeito analgésico da associação TZ fosse prolongado, proporcionando aumento no período hábil, mas não aumentando proporcionalmente o período total de ação da droga (período hábil somado ao período de

recuperação). Essas observações indicam que, para uma contenção química ou uma anestesia, não se deve basear somente no tempo de imobilização, mas também nas diferenças quanto ao melhor relaxamento muscular, maior analgesia e maior período hábil conseguidos com o acréscimo da levomepromazina à associação TZ.

Devido às altas doses da associação TZ utilizada, houve 50% de óbito no grupo TZ300 e 100% no grupo TZ400. Três animais do grupo TZ300 morreram horas depois da recuperação anestésica, tendo permanecido sempre sonolentos e letárgicos nesse período, vindo a óbito aparentemente por complicações respiratórias. No grupo TZ400, cinco animais vieram a óbito durante o período hábil e outros cinco durante o período de recuperação, deixando claro que a dose recebida por esses grupos (grupos TZ300 e TZ400) está acima de qualquer limite de segurança.

Os reflexos oculopalpebrais apresentados demonstram que os animais tratados apenas com associação TZ tiveram as manifestações que são típicas da anestesia dissociativa, descrito por Muir e Hubbell (1989); Booth (1992); Lin et al. (1993) e Fantoni et al. (2002), ou seja, mantiveram os reflexos, também observado por Silverman et al. (1983). A levomepromazina, por sua ação depressora do SNC, através da depleção de catecolaminas (Fantoni, 2002), promoveu depressão adicional, levando, em vários animais, ao desaparecimento de tais reflexos (Tab.8). Ao contrário da afirmação de Flecknell et al. (1983) que considera a abolição do reflexo de retirada do membro como indicação de anestesia cirúrgica, no presente experimento, o reflexo interdigital embora tenha sido abolido em boa porcentagem dos animais tratados com levomepromazina, nem sempre esteve ausente quando houve anestesia cirúrgica.

Foi possível observar ainda que, vários animais tratados somente com associação TZ apresentaram salivação excessiva, a qual foi percebida nos pêlos ao redor da boca e pescoço. Contrastando com essas observações, nos grupos tratados com associação TZ+LV não houve episódios de salivação perceptível, indicando a manifestação dos efeitos anticolinérgicos da fenotiazina (Gleed 1987; Baldessarini, 1991; MuirIII, 1991a; Pompermayer et al., 1998).

Tabela 8. Presença de reflexos palpebral, corneal, interdigital e sialorréia em porcentagem (%), apresentados por hamsters anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 180, 300 e 400mg/kg (Grupos TZ180, TZ300 e TZ400, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 120, 140 e 160mg/kg acrescidas de 4mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL120, TZL140 e TZL160, respectivamente).

	Grupo	M1	M2	M3	M4	M5	M6
	TZ180	100	100	100	100	100	100
REFLEXO	TZ300	100	100	100	100	100	100
PALPEBRAL	TZ400	100	100	100	100	100	100
	TZL120	100	100	90	90	90	100
	TZL140	100	100	80	70	80	90
	TZL160	100	100	40	40	40	60
	TZ180	100	100	100	100	100	100
REFLEXO	TZ300	100	100	100	100	100	100
CORNEAL	TZ400	100	100	100	100	100	100
	TZL120	100	100	100	90	90	100
	TZL140	100	100	100	80	80	100
	TZL160	100	100	40	40	40	60
	TZ180	100	100	100	100	100	100
	TZ300	100	100	100	100	100	100
REFLEXO	TZ400	100	90	90	60	80	90
INTERDIGITAL	TZL120	100	100	90	0	40	50
	TZL140	100	90	60	30	10	50
	TZL160	100	100	10	10	10	10
	TZ180	0	0	90	70	60	40
	TZ300	0	0	80	70	70	60
SIALORRÉIA	TZ400	0	30	80	20	10	20
	TZL120	0	0	0	0	0	0
	TZL140	0	0	0	0	0	0
	TZL160	0	0	0	0	0	0

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente experimento permitem concluir que:

- A associação tiletamina-zolazepam não é capaz de promover anestesia cirúrgica em hamster (*Mesocricetus auratus*).
- Para a contenção desses animais ou quando o tipo de intervenção não exigir analgesia intensa, a associação tiletamina-zolazepam pode ser utilizada na dose máxima de 180 mg/kg, por via IM.
- A adição de levomepromazina na dose de 4 mg/kg a qualquer dose testada da associação tiletamina-zolazepam aumenta o relaxamento muscular, melhora a analgesia e prolonga o período hábil.
- Para procedimentos cruentos, incluindo cirurgias abdominais, a associação tiletamina-zolazepam na dose de 120mg/kg acrescida de 4mg/kg de levomepromazina mostrou-se adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARRINGTON, L.R. **Introductory Laboratory Animal Science – The breeding, care and management of experimental animals.** Illinois: The Interstate, 1972. 203p.
- BALDESSARINI, R.J. Fármacos e o tratamento de distúrbios psiquiátricos. In: Gilman, A.G.; Rall, T.W.; Nies, A.S. et al. **Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica.** 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1991. p.253-287.
- BOOTH, N.H. Anestésicos Intravenosos e outros parenterais; In: Booth, N.H. & McDonald, L.E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária.** 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p.168-218.
- EDWARD, R.N. Termorregulação. In: Cunningham, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p.427-435.
- FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; BERNARDI, M.M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H.S. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.** 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.117-128.
- FANTONI, D.T.; Medicação Pré-Anestésica. In: FANTONI, D.T. e CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos.** 1.ed. São Paulo: Rocca, 2002. p.151-158.
- FLECKNELL, P.A; JOHN, M.; MITCHELL M.; SHUREY C. Injectable anaesthetic techniques in 2 species of gerbil (*Meriones libycus* and *Meriones unguiculatus*). **Laboratory Animals**, v.17, p.118-122, 1983.
- FLECKNELL, P.A. **Laboratory animal anaesthesia.** 3.ed. San Diego: Academic Press, 1992. 156p.
- GARMER, N.L. Effects of 2-ethylamino-2-(2-thienyl) cyclohexanone HCL (CI-634) in cats. **Res. Vet. Sci.**, v.10, p.382-388, 1969.
- GENEVOIS, J.P.; AUTEFAGE, A.; FAYOLLE, A. et al. Etude comparée des effets des associations xylazine-kétamine et tiletamina-zolazépam sur quelques grandes fonctions chez le chien. **Rec. Méd. Vet.**, v.164, p.289-296, 1988.
- GLEED, R.D. Tranquilizers and Sedatives. In: Short, C.E. **Principles & practice of veterinary anesthesia.** Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. p.16-27.
- GÓRSKA, P.; Principles in Laboratory Animal Research for Experimental Purposes. **Med. Sci. Monit.**, v.6(1), p.171-180, 2000.
- HALL, L.W.; CLARKE, K.W. **Anestesia Veterinária.** 8.ed. São Paulo: Manole, 1987. 451p.

HARKNESS, J.E.; WAGNER, J.E. **The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977. 152p.

HARTSFIELD, S.M. Body temperature variations associated with general anesthesia: a Review. Part I: Hypothermia. **The Southwestern Veterinarian**, v.32(2), p.95-99, 1979.

HATCH, R.C.; CLARK, J.D.; JERNIGAN, A.D. et al. Searching for a safe, effective antagonist to Telazol overdose. **Veterinary Medicine**, v.83, p.112-117, 1988.

HELLYER, P.; MUIR III, W.W.; HUBBEL, J.A.E. et al. Cardiorrespiratory effects of the intravenous administration of tiletamine-zolazepam to dogs. **Veterinary Surgery**, v.18, p.160-165, 1989.

HOLZCHUH, M.P.; FIGUEIREDO, A.C.C.; CREMONESI, E. Uso da anesthesia dissociativa associada a neuroleptoanalgesia em cães. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.40 (supl.), p.106, 1990.

LASAGNA, L.; DE KORNFELD, T.J. Methotrimeprazine, a new phenothiazine derivative with analgesic properties. **Journal of American Medical Association**. v.178, p.887-890, 1961.

LIN, H.C.; THURMON, J.C.; BENSON, G.J.; TRANQUILLI, W.J. Telazol – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v.16, p.383-418, 1993.

MARCENAC, L.N., LEROY, G. **Anesthésiologie vétérinaire**. Paris: Maloine, 1967. 620p.

MASSONE, F.; BERNIS, W.O. Efeitos da pré-medicação com levomepromazina na anestesia pelo pentobarbital sódico em cães. **Arquivo da Escola de Veterinária da UFMG**, v.28(1), p.43-51, 1976.

MASSONE, F. Medicação Pré-Anestésica. In: Massone, F. **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.17-30.

MUIR III, W.W.; HUBBELL, J.A.E. Farmacos específicos para anestesia intravenosa. In: **Manual de Anestesia Veterinária**. 1.ed. Zaragoza: Acribia, 1989. p.85-98.

MUIR III, W.W. Standing chemical restraint in horses: tranquilizers, sedatives and analgesics. In: Muir III, W.W.; Hubbel, J.A.E. **Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby, 1991a. p.247-280.

MUIR III, W.W. Intravenous anesthetics and anesthetic techniques in horses. In: Muir III, W.W.; Hubbel, J.A.E. **Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby, 1991b. p.281-309.

NATALINI, C.C. Prática clínica anestésica em cães com a associação levomepromazina e tiletamina-zolazepam. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.23, p.27-30, 1993.

NISHIYAMA, S.M. Associação cetamina-xilazina, tiletamina-zolazepam e tiletamina-zolazepam-levomepromazina na anestesia de capivara (*Hydrochoerus hydrochaeris*). 2003. 82p. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) – Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG.

PARADIS, B.; PLANTE, G.; AUBUT, J. et al. La levomepromazine (Nozinam ou 7044 RP). **Laval Méd.**, v.28, p.433-447, 1959.

PARADIS, B. Analgesic and anaesthetic properties of levomepromazina (Nozinam – RP 7044). **Can. Anaesth. Soc. J.**, v.9, p.153-160, 1962.

POMPERMAYER, L.G.; MASSONE, F.; NUNES, N.; PIROLO, J. Levomepromazina e atropina como medicações pré-anestésicas na anestesia pela associação tiletamina/zolazepam, em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.28, n.1, p.65-70, 1998.

P.R. VADE-MÉCUM 1999. **Compêndio Médico**. Disponível em: CD-ROM, P.R. VADE-MÉCUM 1999.

SANDERS, E.; SHORT, C.E.; KEEGAN, R. et al. Measuring how dogs respond to Telazol-xylazine combinations. **Veterinary Medicine**, v.84, p.222-227, 1989.

SILVERMAN, J.; HUHNDORF, M.; BALK, M.; SLATER, G. Evaluation of a combination of Tiletamine and Zolazepam as an anesthetic for laboratory rodents. **Laboratory Animal Science**, v.33(5), p.457-460, 1983.

SHORT, C.E. Dissociative Anesthesia. In: **Principles & Practice of Veterinary Anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. p.158-169.

SOMA, L.R. Preanesthetic medication. In: **Textbook of veterinary anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971. p.121-155.

TALKING about telazol. **Veterinary Medicine**, v.84, p.867-874, 1989.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Anesthesia of wild, exotic and laboratory animals. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996a. p.686-735.

TRACY, C.H.; SHORT C.E.; CLARK B.C. Comparing the effects of intravenous and intramuscular administration of Telazol. **Veterinary Medicine**, v.83, p.104-111, 1988.

VEADO, J.C.C. Estudo comparativo da associação tiletamina-zolazepam na anestesia dissociativa em cães. 1992. 70p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

WINTERS, W.D.; FERRER-ALLADO, T.; GUZMAN-FLORES, C. The cataleptic state induced by ketamine: a review of the neuropharmacology of anesthesia. **Neuropharmacology**, v.11, p.303-315, 1972.

**CAPÍTULO 5. ANESTESIA DE RATOS (*Rattus norvegicus*) COM ASSOCIAÇÃO
TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM COMBINAÇÃO OU NÃO COM A
LEVOMEPRIMAZINA**

ALONSO, Douglas do Carmo; Universidade Federal de Viçosa

RESUMO

Objetivando-se avaliar a associação tiletamina-zolazepam (associação TZ), acrescida ou não de levomepromazina (LV) como anestésico para cirurgias cruentas em ratos (*Rattus norvegicus*), utilizou-se 60 animais separados em seis grupos iguais, contendo 50% de machos e 50% de fêmeas. Três grupos foram tratados com associação TZ em diferentes doses (grupo TZ30: 30mg/kg; grupo TZ40: 40mg/kg e grupo TZ50: 50mg/kg), e os outros três com 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina acrescentados a diferentes doses de associação TZ (grupo TZL20: 20mg/kg, grupo TZL30: 30mg/kg e grupo TZL40: 40mg/kg), todos por via intramuscular (IM). Avaliou-se: período latência, período hábil, período de recuperação, postura e demais variáveis clínicas e fisiológicas manifestadas pelos animais. A analgesia foi comprovada quando foi possível a execução de laparotomia e manuseio de vísceras. Os resultados mostraram que a associação tiletamina-zolazepam, mesmo na dose mais alta (50mg/kg), foi incapaz de promover analgesia e miorelaxamento adequados para cirurgia abdominal. Quando associada a levomepromazina, a dose de 40mg/kg resultou em anestesia adequada à execução da laparotomia. Conclui-se que, para anestesia em ratos, a dose de 40mg/kg de tiletamina-zolazepam associada a 2mg/kg de levomepromazina é eficaz e promove analgesia e miorelaxamento suficiente para cirurgias cruentas, inclusive cirurgias abdominais.

Palavras-chave: Anestesia, animais de laboratório, rato, tiletamina-zolazepam, levomepromazina.

ABSTRACT

Aiming the assessment of the association of tiletamine zolazepam (TZ) with or without levomepromazine (LV) as an anesthetic protocol for painful surgery in rats (*Rattus norvegicus*), 60 animals (30 male, 30 female) were divided into six groups. Three groups were treated with TZ in different doses (group 1: 30mg/kg; group 2: 40mg/kg and group 3:

50mg/kg), and the other three with 2mg/kg of levomepromazine chloride added with different doses of TZ (group1L: 20mg/kg, group2L: 30mg/kg and group 3L: 40mg/kg), all administered by intramuscular route. Onset of anesthesia, duration of anesthesia, recovery time, posture and other physiological and clinical changes manifested by the animals were evaluated. The analgesia was confirmed when the execution of laparotomy and visceral manipulation was possible. The results showed that even in the higher dose (50mg/kg), the association TZ was incapable to promote adequate analgesia and muscular relaxation for abdominal surgery. When associated the dose of 40mg/kg with the LV, an adequate anesthesia for laparotomy occurred. In conclusion, for anesthesia in rats, the 40mg/kg dose of tiletamine zolazepam associated with 2mg/kg of LV was capable to promote enough analgesia and muscular relaxation for painful procedures, including abdominal surgeries.

Key-words: Anesthesia, laboratory animals, rat, tiletamine-zolazepam, levomepromazine

INTRODUÇÃO

O rato Wistar pertence à ordem Rodentia, família Muridae, gênero *Rattus* e espécie *norvegicus*. É uma variedade albina, tem a cabeça larga, a cauda é menor que o corpo, as orelhas são compridas e apresenta maior resistência a algumas doenças infectocontagiosas que outras espécies. Esses animais possuem peso médio de 450 a 500g e 250 a 330g para machos e fêmeas adultos, respectivamente, temperatura corpórea de 37,5°C a 38,1°C, frequência respiratória média de 90 movimentos por minuto e frequência cardíaca de 380 batimentos por minuto em média. Essa espécie caracteriza-se por não possuir vesícula biliar e não regurgitar o conteúdo estomacal. Devido a essas características e, por apresentar tamanho satisfatório para experimentos cirúrgicos, comportamento e requerimentos nutricionais bem definidos, anatomia e fisiologia bem conhecidas, essa espécie é bastante recomendada para pesquisas biomédicas (Arrington, 1972; Harkness e Wagner, 1977).

A anestesia dissociativa com cetamina em ratos é frequente e, geralmente, associa-se a esta, alfa-2-agonistas, fenotiazinas, benzodiazepínicos e/ou opióides (Flecknell, 1992; Fantoni et al., 2002). A associação tiletamina-zolazepam (associação TZ), de uso mais recente que a cetamina, apresenta a vantagem de ser mais potente como anestésico e promover maior período hábil que esta e, por isso, vem sendo utilizada em diversas espécies, associada ou não a outros fármacos (Lin et al., 1993).

A anestesia induzida pelas drogas dissociativas é caracterizada por evidência eletroencefalográfica de dissociação entre o tálamo e o sistema límbico (Lin et al., 1993) e assemelha-se a um estado cataleptóide, onde os olhos permanecem abertos e com pequeno nistagmo (Winters et al., 1972; Booth, 1992). Vários graus de hipertonia ou movimentos musculares voluntários geralmente ocorrem independentemente do estímulo cirúrgico (Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002). A analgesia é intensa, porém de curta duração, e o paciente mantém os reflexos corneal, palpebral e laringotraqueal (Muir e Hubbell, 1989; Booth, 1992; Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002). Esses fármacos são efetivos tanto em administração intramuscular (IM) como intravenosa, havendo manifestação de dor à administração IM (Winters et al., 1972).

A tiletamina em associação com o cloridrato de zolazepam foi aprovada nos Estados Unidos pela FDA (Food and Drugs Administration) em 1982 para uso em cães e gatos. É um anestésico injetável, não opióide e não barbitúrico, apresentado na forma liofilizada, combinada na proporção de 1:1 de tiletamina e zolazepam, devendo ser reconstituída em água destilada estéril (Booth, 1992; Lin et al., 1993).

A associação foi avaliada em ratos, sendo considerado um anestésico efetivo por Silverman et al. (1983), que utilizando doses de 20mg/kg e 40mg/kg observou que a intensidade da analgesia é dose dependente, e que, quando presente, durou em média 17 e 28 minutos, respectivamente.

A levomepromazina, também conhecida como metotrimeprazina, é um antipsicótico que pertence à classe das fenotiazinas alifáticas como a clorpromazina, sendo quimicamente utilizada somente como isômero levógiro. Seu mecanismo de ação está relacionado com o bloqueio dos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos mesolímbicos cerebrais. Possui uma potência farmacológica menor que a clorpromazina e, como ela, desenvolve efeito sedativo, potencializador de analgésicos (P.R. Vade-Mécum 1999). Esta droga exerce ação adrenolítica considerável, porém parassimpaticolítica (anti-secretora) inferior à da clorpromazina. Possui ação hipotensiva, antiespasmótica e fortemente anti-histamínica, sendo capaz de neutralizar 2000 doses mortais de histamina e prevenir oito DL50 de adrenalina na dose de 20 mg/kg no camundongo (Massone, 1999). Em cães, apresenta ação hipotérmica, mais acentuada em doses acima de 2mg/kg, e, quando associada ao pentobarbital sódico é capaz de potencializar os efeitos anestésicos deste

fármaco em até 60% (Massone e Bernis, 1976). É o único do grupo das fenotiazinas conhecido por seus efeitos analgésicos (Lasagna e De Kornfeld, 1961; Hall e Clarke, 1987). Seu emprego por via intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea, produz bom relaxamento muscular, sem modificar o ritmo cardíaco, aumentando a ventilação pulmonar e dilatando os brônquios (Marcenac e Leroy, 1967). A levomepromazina mostrou ser eficiente como medicação pré-anestésica (MPA) em cães, facilitando a manipulação e reduzindo as reações de dor quando da administração de associação TZ por via intramuscular (IM) (Pompermayer et al., 1998), desempenhando, dessa forma, uma importante finalidade da MPA, segundo Massone (1999), a qual se refere à redução da dor e do desconforto. Conforme Pompermayer et al. (1998), em cães, a levomepromazina além de inibir a sialorréia, mantém a estabilidade cardiorrespiratória e apresenta ação potencializadora dos efeitos analgésicos da associação TZ. Não foram observados inconvenientes em decorrência da administração da levomepromazina e da associação TZ misturadas na mesma seringa (Nishiyama, 2003).

O presente trabalho teve como objetivo testar a associação TZ para anestesia de ratos (*Rattus norvegicus*), associada ou não a levomepromazina, e definir qual a dose mais adequada para intervenções cirúrgicas cruentas nesta espécie.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram empregados 60 ratos Wistar, provenientes do Biotério Central do CCB - UFV, sendo 30 machos e 30 fêmeas, com idade média de 10 semanas, divididos em 6 grupos contendo cinco animais de cada sexo.

Os animais eram recolhidos no Biotério Central e imediatamente pesados em balança analógica e mantidos em gaiolas até o momento do experimento, quando foram submetidos aos seguintes tratamentos:

- GRUPO TZ30- associação tiletamina-zolazepam¹⁰ (associação TZ) na dose de 30mg/kg por via IM.
- GRUPO TZ40- associação TZ na dose de 40mg/kg por via IM.
- GRUPO TZ50- associação TZ na dose de 50mg/kg por via IM.

¹⁰ Zoletil 50 - Virbac do Brasil - Brasil

- GRUPO TZL20- associação TZ na dose de 20mg/kg acrescida de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina¹¹ (LV) misturadas na mesma seringa, por via IM.
- GRUPO TZL30- associação TZ na dose de 30mg/kg acrescida de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (LV) misturadas na mesma seringa, por via IM.
- GRUPO TZL40- associação TZ na dose de 40mg/kg acrescida de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (LV) misturadas na mesma seringa, por via IM.

As doses utilizadas foram estipuladas com base na literatura e teste piloto executado previamente ao presente trabalho. As drogas foram aplicadas com seringas de 1ml e agulhas de 25G na musculatura caudal da coxa do membro pélvico direito. Os fármacos, associados ou não, foram diluídos e acondicionados em frascos vedados e identificados, de maneira a não permitir aos avaliadores a identificação do grupo experimental em estudo. Em todos os animais, os fármacos foram administrados por pessoa que não participou das avaliações.

Variáveis avaliadas

- Temperatura retal (T), mensurada em graus Celsius (°C) por meio de termômetro digital;
- Frequência Respiratória (FR), avaliada pela contagem dos movimentos da parede torácica durante um minuto;
- Analgesia: avaliada de acordo com a resposta ao pinçamento de uma prega cutânea, localizada na face lateral da coxa, abdômen, tórax e pescoço, através de uma pinça de Allis pressionada até alcançar o primeiro dente da cremalheira. A avaliação da analgesia foi complementada com a realização de uma laparotomia de aproximadamente 1,5cm de comprimento, na linha média, e exposição de uma alça de intestino delgado que foi submetida à tração e compressão digital. O grau de analgesia foi classificado por três avaliadores em: ausente (0), leve (1) ou intenso (2).
- Miorrelaxamento: avaliado conforme o grau de relaxamento da musculatura dos membros, musculatura abdominal e cervical, e classificado da mesma forma que a analgesia.

¹¹ Neozine – Rhodia Farma Ltda – Brasil

- Reflexos: palpebral (RP), corneal (RC) e interdigital (RID); classificados em presente (P) ou ausente (A).
- Período de latência: considerado como o intervalo entre a administração da droga e o momento em que o animal entrou em decúbito e permaneceu imobilizado;
- Período hábil: considerado como o tempo compreendido entre o momento em que o animal entrou em decúbito até o aparecimento do primeiro movimento voluntário;
- Período de recuperação: considerado o tempo compreendido entre o primeiro movimento voluntário e a deambulação espontânea.

Os momentos pré-estabelecidos no delineamento experimental para os seis grupos foram os seguintes:

M1 - animal íntegro, sem aplicação de qualquer droga, imediatamente antes da administração da associação TZ ou associação TZ + LV;

M2- imediatamente após o decúbito;

M3- decorridos 15 minutos de M2, imediatamente antes da laparotomia;

M4- decorridos 30 minutos de M2, logo após a laparotomia;

M5- decorridos 45 minutos de M2;

M6- decorridos 60 minutos de M2;

Durante todo o procedimento experimental os animais foram acomodados em estufa com temperatura controlada entre 27 e 30°C, conforme recomendam Harkness e Wagner (1977), Flecknell (1992) e Górska (2000).

A análise estatística foi efetuada após o término da coleta de dados, através do programa estatístico GraphPad InStat¹². As variáveis temperatura, frequência respiratória, período de latência, hábil e de recuperação foram submetidas à análise de variância (ANOVA) para experimento inteiramente casualizado. Ocorrendo significância, as variáveis eram submetidas ao teste de comparação de médias (Tukey). As variáveis analgesia e miorrelaxamento foram avaliadas pela prova não paramétrica de Kruskal-Wallis, para amostras independentes.

¹² GraphPad InStat versão 3.00 para Windows 98, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com.

Para as variáveis temperatura e frequência respiratória, avaliadas em diferentes momentos, foram testadas as seguintes hipóteses de nulidade:

- HO1: não existe diferença entre os grupos em cada momento individualmente, onde se verifica a diferença entre as médias de cada grupo, para cada momento separadamente.
- HO2: não existe diferença entre os momentos dentro de cada grupo, onde se verifica a existência de diferenças ao longo dos momentos em cada grupo individualmente.

Para todos os casos, o grau de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O volume médio de droga injetada nos animais foi de 0,206mL, o que está muito próximo do volume ideal (0,2mL) postulado pela EFPIA/ECVAM (2001). Os animais tiveram em média, dois minutos e 38 segundos de período de latência, não havendo diferença significativa entre os grupos (Tab.1). Nesse período não foi observado nenhum episódio de excitação ou desconforto, que são típicas da anestesia dissociativa (Muir III, 1991b; Lin et al., 1993; Fantoni et al., 2002).

Tabela 1. Valores médios do período de latência (minutos) apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Grupos	Tempo (minutos)
TZ30	2:52 ± 0:46 ^A
TZ40	2:34 ± 0:24 ^A
TZ50	2:36 ± 0:35 ^A
TZL20	2:38 ± 0:36 ^A
TZL30	2:48 ± 0:49 ^A
TZL40	2:15 ± 0:54 ^A

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

Observou-se que a manifestação de dor à aplicação foi menos intensa nos animais que receberam levomepromazina, fato também relatado em cães por Pompermayer et al. (1998) e mencionado em vários outros relatos (Short, 1987; Tracy et al., 1988; Hartsfield em Talking about telazol, 1989; Veado, 1992). Segundo Massone (2002), a levomepromazina apresenta propriedade anestésica local, o que poderia explicar esse

resultado. A causa da dor, conforme sugere Garmer (1969), pode ser devida à excessiva acidez da tiletamina, que apresenta pH em torno de 4,0, quando diluída. Embora reações tissulares leves e moderadas tenham sido histologicamente identificadas em cães e gatos que receberam doses elevadas de associação TZ, via IM, em um mesmo lugar por vários dias consecutivos, Short (1987) pondera ser pouco provável que estas alterações sejam significativas com uma única dose efetiva.

Em relação à frequência respiratória (FR), verificou-se um comportamento semelhante dos grupos ao longo dos momentos, com suaves diferenças entre os momentos e entre os grupos analisados (Tab.2 e Fig.1). O grupo TZL40 manteve os valores de FR sempre menores que os demais, o que, provavelmente, esteja relacionado com a combinação de uma maior dose de associação TZ com a levomepromazina, pois, também em outras espécies, este efeito é notado quando da administração desses fármacos (Short, 1987; Hellyer et al., 1989; Lin et al., 1993). Todos os grupos apresentaram discreta elevação da FR após administração das drogas (M2), o que foi decorrente do stress gerado pela imobilização do animal para possibilitar a injeção do fármaco. Na maioria dos grupos houve redução da FR em M3, com significado estatístico em alguns deles. Este fato pode ser uma resposta fisiológica à queda de temperatura, que também ocorreu nesse momento (Tab.3 e Fig.2), pois a redução da temperatura promove uma diminuição do metabolismo corporal com redução do consumo e, conseqüentemente, da necessidade de oxigênio (Thurmon et al., 1996).

Tabela 2. Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto) apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Grupos	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ30	137 ± 23,9 ^{Aab}	147 ± 11,3 ^{ABa}	140 ± 12,1 ^{Aab}	118 ± 23,9 ^{Ab}	119 ± 22,4 ^{Ab}	122 ± 23,1 ^{Aab}
TZ40	120 ± 20,1 ^{Aa}	152 ± 29,0 ^{Ab}	123 ± 18,5 ^{ABa}	96 ± 12,3 ^{ABa}	102 ± 20,4 ^{Aa}	107 ± 23,1 ^{ABa}
TZ50	119 ± 20,9 ^{Aa}	130 ± 17,6 ^{ABa}	127 ± 12,8 ^{ABa}	108 ± 22,1 ^{ABa}	109 ± 29,9 ^{Aa}	103 ± 17,8 ^{ABa}
TZL20	141 ± 24,6 ^{Aab}	147 ± 25,9 ^{ABa}	142 ± 31,0 ^{Aab}	103 ± 28,2 ^{ABb}	105 ± 43,0 ^{Ab}	106 ± 33,7 ^{ABab}
TZL30	126 ± 25,9 ^{Aa}	128 ± 30,6 ^{ABa}	109 ± 34,8 ^{ABab}	88 ± 25,8 ^{ABb}	92 ± 29,8 ^{Aab}	85 ± 28,9 ^{Bb}
TZL40	119 ± 15,6 ^{Aab}	120 ± 21,3 ^{Ba}	106 ± 29,2 ^{Babc}	87 ± 23,1 ^{Bbc}	97 ± 33,0 ^{Aabc}	86 ± 21,7 ^{Bc}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

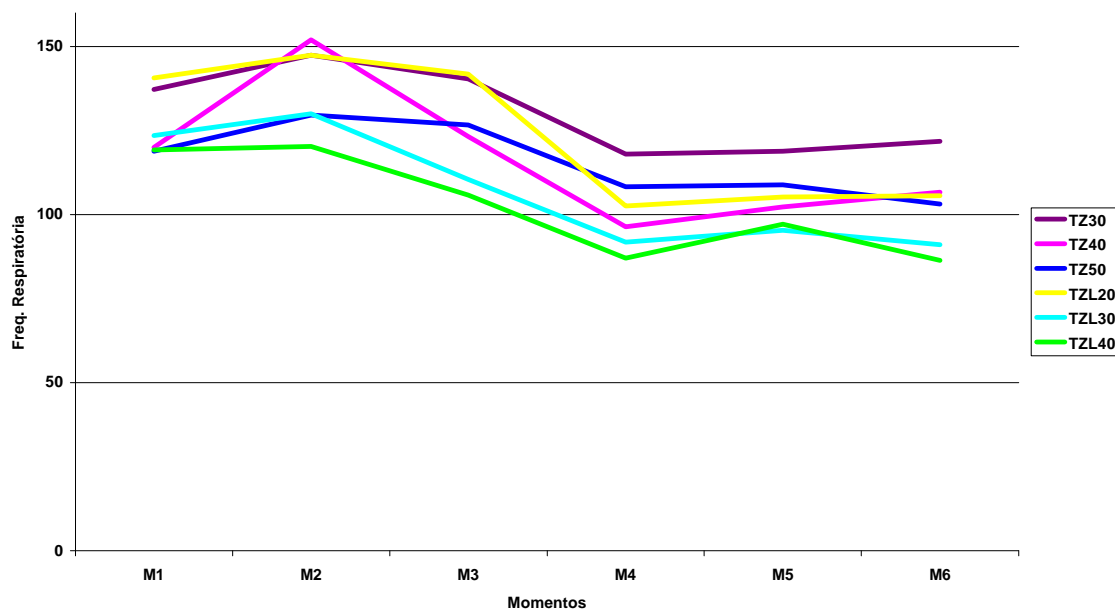


Figura 1. Representação dos valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto) apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Houve redução significativa da temperatura retal de todos os grupos durante os tratamentos (Tab.3 e Fig.2). Antes da anestesia (M1) houve diferença entre grupos, provavelmente devido às dificuldades na aferição da temperatura com o animal acordado, que relutava muito ao manuseio, possibilitando erros no procedimento, o que também é citado por Frank (1976). No M2, imediatamente após a aplicação da droga, houve discreto aumento na temperatura, que é justificado pelo trabalho muscular do animal em resposta à contenção física (Edward, 1993; Andersson e Jonasson, 1996; Guyton e Hall, 1997). Após 15 minutos da aplicação (M3), foi possível observar decréscimo gradativo da temperatura em todos os grupos até M4 e estabilização dos valores até o final do tempo experimental. Os grupos TZ30 e TZ50 mantiveram a temperatura sempre mais alta, que ficou ainda mais notável a partir de M4. A queda brusca de temperatura de M3 para M4 foi devido ao procedimento cirúrgico, quando os animais ficaram expostos à temperatura ambiente, fora do meio com temperatura controlada. Nesse período houve perda de calor tanto por evaporação (anti-sépticos e exposição de vísceras) quanto por irradiação (ar ambiente). Essa perda foi reduzida após a acomodação dos animais em ambiente com temperatura

controlada entre 27 e 30°C, conforme recomendações de Harkness e Wagner (1977), Flecknell (1992) e Górska (2000). Foram observados valores médios considerados hipotérmicos, segundo Hartsfield (1979), que define hipotermia como redução da temperatura de indivíduos homeotérmicos a um valor menor que 35°C. Sabe-se que a associação TZ possui efeito depressor sobre a temperatura corporal (Short, 1987; Genevois et al., 1988; Hatch et al., 1988; Veado, 1992), bem como a levomepromazina deprime a termorregulação por causar depleção das catecolaminas na região do centro termorregulador (Paradis et al., 1959; Massone, 1999; Gleed, 1987). A esses efeitos deve-se acrescentar as características físicas da espécie em estudo, pois, quanto menor o indivíduo, maior é a proporção entre a superfície e a massa corporal (Flecknell, 1992; Edward, 1993) o que contribui para a maior perda de calor. Devido a essa somatória de efeitos, torna-se prudente recomendar medidas que reduzam a perda de calor, como ambiente aquecido, por exemplo, que devem ser adotadas para essa espécie independentemente do protocolo anestésico utilizado.

Tabela 3. Valores médios da temperatura retal (°C) apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Grupos	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ30	38,7 ± 0,7 ^{Aa}	38,9 ± 0,3 ^{Aa}	38,0 ± 0,6 ^{ABab}	36,6 ± 0,9 ^{Ac}	36,8 ± 1,0 ^{Ac}	37,0 ± 1,0 ^{ABc}
TZ40	37,6 ± 0,9 ^{Ba}	38,1 ± 0,5 ^{BCa}	36,9 ± 0,5 ^{Ba}	34,8 ± 1,0 ^{Bb}	35,0 ± 0,9 ^{Bb}	35,2 ± 1,5 ^{Bb}
TZ50	38,6 ± 0,9 ^{ABa}	38,8 ± 0,6 ^{ABa}	38,5 ± 0,3 ^{Aa}	37,1 ± 0,5 ^{Ab}	37,2 ± 0,6 ^{Ab}	37,4 ± 0,5 ^{Ab}
TZL20	38,1 ± 1,2 ^{ABab}	38,3 ± 0,4 ^{ABCa}	36,8 ± 0,7 ^{BCb}	34,5 ± 1,4 ^{Bc}	34,1 ± 1,0 ^{Bc}	34,0 ± 1,1 ^{Bc}
TZL30	39,0 ± 0,4 ^{Aa}	38,3 ± 0,5 ^{ABa}	36,3 ± 1,0 ^{Cb}	34,3 ± 1,0 ^{Bc}	34,0 ± 0,9 ^{Bc}	33,9 ± 1,1 ^{Bc}
TZL40	37,5 ± 0,8 ^{Ba}	37,6 ± 0,8 ^{Ca}	35,8 ± 0,9 ^{Cb}	34,4 ± 1,0 ^{Bc}	33,9 ± 0,9 ^{Bc}	33,9 ± 0,7 ^{Bc}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

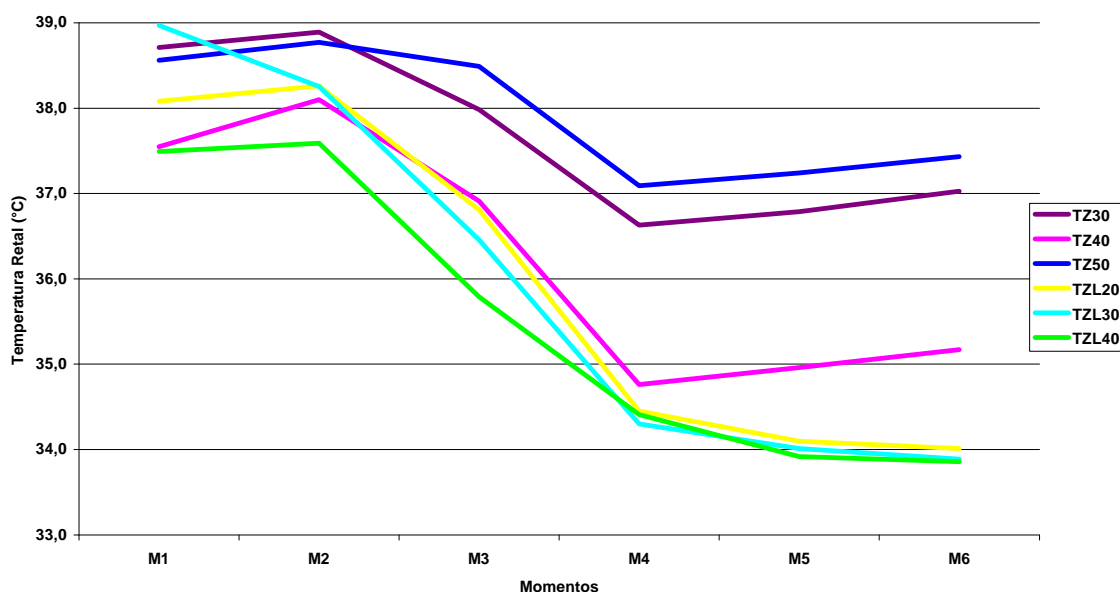


Figura 2. Representação dos valores médios da temperatura retal (°C) apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

A suplementação da anestesia por associação TZ com outras drogas, é justificada por alguns autores que obtiveram desta forma, maior miolorrelaxamento e maior analgesia (Benson em Talking about telazol, 1989; Sanders, et. al., 1989; Holzchuh et al., 1990; Natalini, 1993; Pompermayer et al., 1998) e recomendada por Lin et al. (1993), principalmente para cirurgias que causam grande estímulo doloroso, como as viscerais. Os benefícios da levomepromazina, concernentes ao miolorrelaxamento, foram evidenciados logo depois de instalada a anestesia, tendo os animais que receberam essa droga, um relaxamento muscular que variou de moderado a intenso (Tab.4 e Fig.3). As fenotiazinas, entre outras ações, reduzem a atividade motora por deprimir o tronco cerebral e suas conexões com o córtex (Muir III, 1991a), existindo evidências de que elas interferem com ações da dopamina (Baldessarini, 1991, Muir III, 1991a). Os grupos tratados somente com associação TZ mantiveram, durante todo o tempo experimental, relaxamento muscular considerado apenas como leve.

Tabela 4. Valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

GRUPO	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ30	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,5 ± 0,5 ^{Aba}	1,0 ± 0,0 ^{Abc}	1,3 ± 0,5 ^{ABc}	0,9 ± 0,6 ^{Abc}	0,8 ± 0,4 ^{Abc}
TZ40	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,8 ± 0,4 ^{Ab}	0,8 ± 0,4 ^{Ab}	1,1 ± 0,3 ^{Ab}	1,1 ± 0,3 ^{Ab}	1,1 ± 0,3 ^{Ab}
TZ50	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,3 ± 0,5 ^{Aab}	0,6 ± 0,5 ^{Aabc}	1,1 ± 0,3 ^{Ac}	1,0 ± 0,5 ^{Abc}	0,9 ± 0,3 ^{Abc}
TZL20	0 ± 0,0 ^{Aa}	1,9 ± 0,3 ^{Bb}	1,9 ± 0,3 ^{Bb}	1,9 ± 0,3 ^{BCb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	1,9 ± 0,3 ^{Bb}
TZL30	0 ± 0,0 ^{Aa}	1,3 ± 0,5 ^{ABab}	1,8 ± 0,4 ^{Bb}	1,9 ± 0,3 ^{BCb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	1,9 ± 0,3 ^{Bb}
TZL40	0 ± 0,0 ^{Aa}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Cb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Kruskal-Wallis ($P < 0,05$).

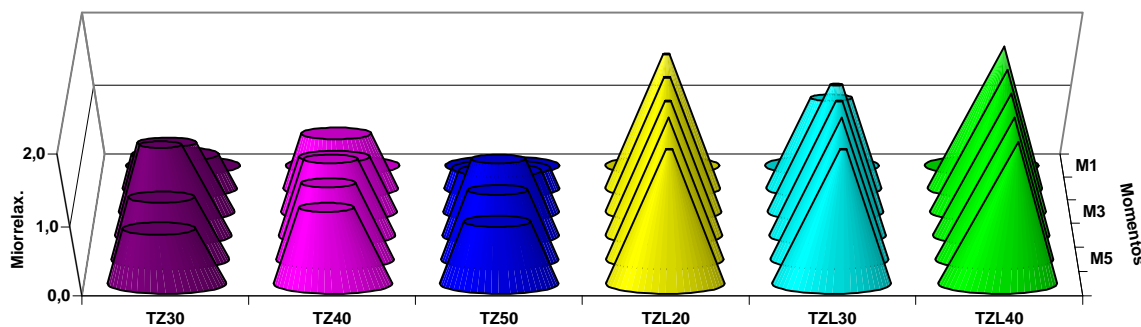


Figura 3. Representação dos valores médios dos scores atribuídos ao miorelaxamento apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Imediatamente após o período de latência até o final do tempo experimental, o grupo TZL40 apresentou grau de analgesia maior que os demais (Tab.5 e Fig.4), tendo permitido a laparotomia em todos os animais, sem manifestação de dor. Em todos os outros grupos, algum sinal de desconforto foi observado, principalmente durante a incisão de pele. Esses resultados mostram, claramente, o efeito potencializador das fenotiazinas que, pela depleção de catecolaminas no SNC, são capazes de aumentar o efeito dos fármacos analgésicos (Fantoni, 2002), o que também é citado por vários autores como “efeito analgésico da levomepromazina” (Lasagna e De Kornfeld, 1961; Paradis, 1962; Soma, 1971; Hall e Clarke, 1987).

Tabela 5. Valores médios dos scores atribuídos a analgesia apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

GRUPO	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TZ30	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,3 ± 0,5 ^{Ab}	1,6 ± 0,5 ^{ABCc}	1,3 ± 0,5 ^{ABc}	1,2 ± 0,4 ^{ABbc}	1,2 ± 0,4 ^{Abc}
TZ40	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,8 ± 0,4 ^{ABab}	1,4 ± 0,5 ^{BCb}	1,4 ± 0,5 ^{ABCb}	1,3 ± 0,5 ^{ABCb}	1,3 ± 0,5 ^{Ab}
TZ50	0 ± 0,0 ^{Aa}	1,0 ± 0,0 ^{ABb}	1,6 ± 0,5 ^{ABCb}	1,0 ± 0,0 ^{Bb}	1,0 ± 0,0 ^{Bb}	1,0 ± 0,0 ^{Ab}
TZL20	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,3 ± 0,5 ^{Ab}	1,2 ± 0,4 ^{Cbc}	1,3 ± 0,5 ^{ABc}	1,3 ± 0,7 ^{ABCc}	1,2 ± 0,6 ^{Abc}
TZL30	0 ± 0,0 ^{Aa}	0,6 ± 0,5 ^{Ab}	1,8 ± 0,4 ^{ABc}	1,8 ± 0,4 ^{ACc}	1,8 ± 0,6 ^{ACc}	1,6 ± 0,7 ^{ABbc}
TZL40	0 ± 0,0 ^{Aa}	1,5 ± 0,5 ^{Bb}	2,0 ± 0,0 ^{Ab}	2,0 ± 0,0 ^{Cb}	2,0 ± 0,0 ^{Cb}	2,0 ± 0,0 ^{Bb}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais, maiúsculas na coluna e minúsculas na linha, não diferem entre si, segundo o teste de Kruskal-Wallis ($P \leq 0,05$).

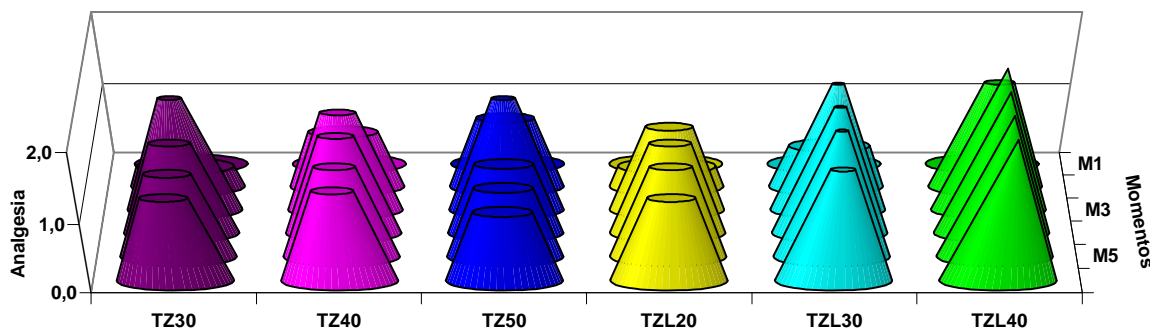


Figura 4. Representação dos valores médios dos scores atribuídos a analgesia apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Os grupos tratados com levomepromazina tiveram um período hábil mais longo (Tab.6 e Fig.5), tendo o grupo TZL40 apresentado um tempo significativamente maior, e os grupos TZ30 e TZ50 o período hábil mais curto, sendo que as fêmeas tiveram um período hábil significativamente maior nos grupos TZ40 e TZL40, coincidindo com as observações de Silverman et al. (1983). Ao comparar o grupo que teve período hábil mais longo (grupo TZL40: 40mg/kg +2mg/kg) com o grupo que recebeu a maior dose da associação TZ (grupo TZ50: 50mg/kg), verifica-se que a levomepromazina proporcionou um aumento significativo no período hábil, resultado também obtido por (Massone e Bernis, 1976). A recuperação mais longa do grupo TZ50 (Tab.7 e Fig.6), provavelmente deve-se ao fato deste ter recebido a maior dose da associação TZ, já que o período hábil e período de

recuperação são dose dependentes (Bree et al., 1972; Ward et al., 1974; Veado, 1992; Lin et al., 1993), e quando a dose da associação TZ é aumentada ou doses adicionais são administradas visando um maior período hábil, o período de recuperação também será aumentado, com o agravante, segundo o fabricante do produto, de que nestes casos as alucinações, incoordenação espástica e hiperexcitabilidade podem ser favorecidos, devido à cinética de eliminação dos componentes ativos ser diferente (Baukema e Glazko, 1975). No presente experimento, esses inconvenientes relacionados à associação TZ não foram observados em nenhum grupo.

Tabela 6. Valores médios do período hábil (minutos) apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Grupos	Tempo (minutos)
TZ30	70,4 ± 26,8 ^A
TZ40	107,7 ± 29,7 ^{AB}
TZ50	106,3 ± 41,3 ^{AB}
TZL20	122,2 ± 40,4 ^{ABC}
TZL30	146,9 ± 59,3 ^{BC}
TZL40	161,5 ± 34,3 ^C

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

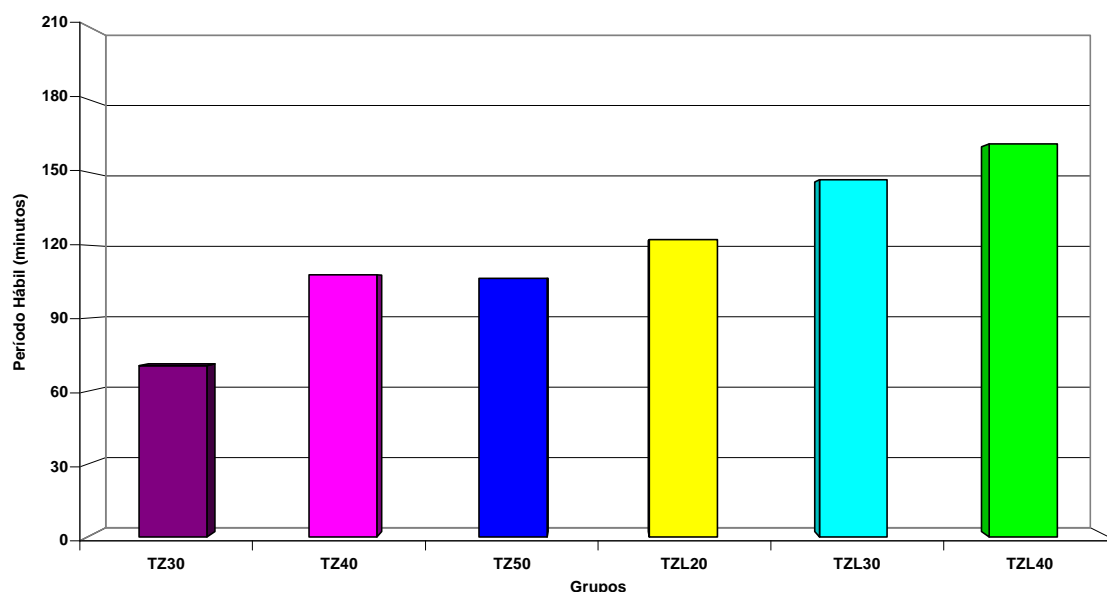


Figura 5. Valores médios do período hábil (minutos) apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Tabela 7. Valores médios do período de recuperação (minutos) apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Grupos	Tempo (minutos)
TZ30	173,9 ± 74,1 ^A
TZ40	192,4 ± 53,1 ^{AB}
TZ50	255,1 ± 82,2 ^B
TZL20	147,4 ± 58,6 ^A
TZL30	219,6 ± 44,6 ^{AB}
TZL40	191,1 ± 40,5 ^{AB}

Valores expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras iguais na coluna, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($P \leq 0,05$).

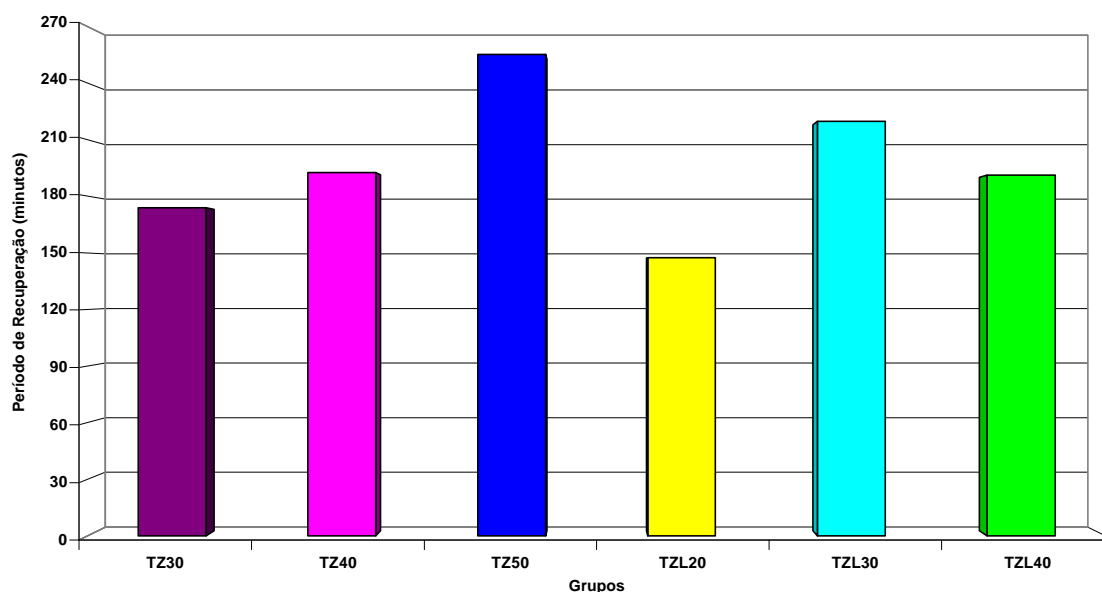


Figura 6. Valores médios do período de recuperação (minutos) apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

Analisando o tempo de imobilização dos animais (período hábil somado ao período de recuperação) verifica-se que o grupo TZ50 apresentou 361,4 minutos e o grupo TZL40 352,6 minutos, ou seja, tempos de imobilização muito próximos. Entretanto as diferenças devem ser avaliadas considerando-se o melhor relaxamento muscular, maior analgesia e maior período hábil conseguidos com o acréscimo da levomepromazina à dose intermediária da associação TZ.

Os reflexos oculopalpebrais apresentados pelos animais (Tab.8) demonstram que, nos grupos que não receberam a levomepromazina, todos os animais tiveram as manifestações que são típicas da anestesia dissociativa, descrito por Muir e Hubbell (1989); Booth (1992); Lin et al. (1993) e Fantoni et al. (2002), ou seja, mantiveram os reflexos, inclusive o interdigital, enquanto a levomepromazina, por sua ação depressora do SNC, através da depleção de catecolaminas (Fantoni, 2002), promoveu depressão adicional, levando, em vários animais, ao desaparecimento de tais reflexos .

Tabela 8. Presença de reflexos palpebral, corneal e interdigital em porcentagem (%), apresentados por ratos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg (Grupos TZ30, TZ40 e TZ50, respectivamente), e tiletamina-zolazepam nas doses de 20, 30 e 40mg/kg acrescidas de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina (Grupos TZL20, TZL30 e TZL40, respectivamente).

	Grupo	M1	M2	M3	M4	M5	M6
	TZ30	100	100	100	100	100	100
REFLEXO	TZ40	100	100	100	100	90	100
PALPEBRAL	TZ50	100	100	100	100	100	100
	TZL20	100	100	100	80	70	90
	TZL30	100	100	90	70	50	80
	TZL40	100	60	50	30	40	50
	TZ30	100	100	100	100	100	100
REFLEXO	TZ40	100	100	100	100	90	100
CORNEAL	TZ50	100	100	100	100	100	100
	TZL20	100	100	100	80	70	90
	TZL30	100	100	100	90	100	100
	TZL40	100	100	100	90	90	90
	TZ30	100	100	100	100	100	100
	TZ40	100	100	100	100	100	100
REFLEXO	TZ50	100	100	100	100	100	100
INTERDIGITAL	TZL20	100	100	100	80	70	80
	TZL30	100	100	90	60	80	60
	TZL40	100	90	80	50	50	50

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente experimento permitem concluir que:

- A associação tiletamina-zolazepam promove anestesia dissociativa em ratos (*Rattus norvegicus*), suficiente para procedimentos pouco dolorosos, e que a dose deve ser adequada em função do procedimento a ser executado.
- Para a contenção desses animais ou quando o tipo de intervenção não exigir analgesia intensa, a dose da associação tiletamina-zolazepam recomendada é de 30 até 50 mg/kg, por via IM.
- A adição de levomepromazina na dose de 2 mg/kg, a qualquer dose testada da associação tiletamina-zolazepam, aumenta o relaxamento muscular, melhora a analgesia e prolonga o período hábil.
- Para procedimentos cruentos, incluindo cirurgias abdominais, a associação tiletamina-zolazepam na dose de 40mg/kg acrescida de 2mg/kg de levomepromazina mostrou-se a combinação adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSSON, B.E.; JONASSON, H. Regulação da temperatura e fisiologia ambiental. In: **Dukes/ Fisiologia dos animais domésticos**, 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.805-813.
- ARRINGTON, L.R. **Introductory Laboratory Animal Science – The breeding, care and management of experimental animals**. Illinois: The Interstate, 1972. 203p.
- BALDESSARINI, R.J. Fármacos e o tratamento de distúrbios psiquiátricos. In: Gilman, A.G.; Rall, T.W.; Nies, A.S. et al. **Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1991. p.253-287.
- BAUKEMA, J.; GLAZKO, A.J. Metabolic disposition of CI-744 in cats and dogs. Dados em arquivo. **Parke-Davis & Co.**, Ann Arbor, Michigan, 1975.
- BOOTH, N.H. Anestésicos Intravenosos e outros parenterais; In: Booth, N.H. & McDonald, L.E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p.168-218.
- BREE, M.M.; COHEN, B.J.; ROWE, S.E. Dissociative anesthesia in dogs and primates: clinical evaluation of CI-744. **Laboratory Animal Science**, v.22, p.878-881, 1972.
- EDWARD, R.N. Termorregulação. In: Cunningham, J.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p.427-435.
- EFPIA/ECVAM paper on good practice in administration of substances and removal of blood. **J. Appl. Toxicol.**, v.21, p.15-23, 2001.
- FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; BERNARDI, M.M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H.S. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.117-128
- FANTONI, D.T. Medicação Pré-Anestésica. In: Fantoni, D.T. e Cortopassi, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 1.ed. São Paulo: Rocca, 2002. p.151-158.
- FLECKNELL, P.A. **Laboratory animal anaesthesia**. 3.ed. San Diego: Academic Press, 1992. 156p.
- FRANK, D.W. Physiological data of laboratory animals. In: MELBY JR, E.C.; ALTMAN, N.H. **Handbook of Laboratory Animal Science**. Vol.III. USA: CRC Press, 1976. p.23-64.
- GARMER, N.L. Effects of 2-ethylamino-2-(2-thienyl) cyclohexanone HCL (CI-634) in cats. **Res. Vet. Sci.**, v.10, p.382-388, 1969.

GENEVOIS, J.P.; AUTEFAGE, A.; FAYOLLE, A. et al. Etude comparée des effets des associations xylazine-kétamine et tiletamina-zolazépam sur quelques grandes fonctions chez le chien. **Rec. Méd. Vet.**, v.164, p.289-296, 1988.

GLEED, R.D. Tranquilizers and Sedatives. In: Short, C.E. **Principles & practice of veterinary anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. p.16-27.

GÓRSKA, P. Principles in Laboratory Animal Research for Experimental Purposes. **Med. Sci. Monit.**, v.6(1), p.171-180, 2000.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Temperatura corporal, regulação térmica e febre. In: **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p.825-835.

HALL, L.W.; CLARKE, K.W. **Anestesia Veterinária**. 8.ed. São Paulo: Manole, 1987. 451 p.

HARKNESS, J.E.; WAGNER, J.E. **The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977. 152p.

HARTSFIELD, S.M. Body temperature variations associated with general anesthesia: a Review. Part I: Hypothermia. **The Southwestern Veterinarian**, v.32(2), p.95-99, 1979.

HATCH, R.C.; CLARK, J.D.; JERNIGAN, A.D. et al. Searching for a safe, effective antagonist to Telazol overdose. **Veterinary Medicine**, v.83, p.112-117, 1988.

HELLYER, P.; MUIR III, W.W.; HUBBEL, J.A.E. et al. Cardiorrespiratory effects of the intravenous administration of tiletamine-zolazepam to dogs. **Veterinary Surgery**, v.18, p.160-165, 1989.

HOLZCHUH, M.P.; FIGUEIREDO, A.C.C.; CREMONESI, E. Uso da anestesia dissociativa associada a neuroleptoanalgesia em cães. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.40 (supl.), p.106, 1990.

LASAGNA, L.; DE KORNFIELD, T.J. Methotrimeprazine, a new phenothiazine derivative with analgesic properties. **Journal of American Medical Association**, v.178, p.887-890, 1961.

LIN, H. C.; THURMON, J. C.; BENSON, G. J.; TRANQUILLI, W. J. Telazol – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.16, p.383-418, 1993.

MARCENAC, L.N.; LEROY, G. **Anesthésiologie vétérinaire**. Paris: Maloine, 1967. 620p.

MASSONE, F.; BERNIS, W.O. Efeitos da pré-medicação com levomepromazina na anestesia pelo pentobarbital sódico em cães. **Arquivo da Escola de Veterinária da UFMG**, v.28(1), p.43-51, 1976.

MASSONE, F. Medicação Pré-Anestésica. In: Massone, F. **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.17-30.

MASSONE, F., Anestesia Local. In: Fantoni, D.T. e Cortopassi, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 1.ed. São Paulo: Rocca, 2002. p.193-211.

MUIR III, W.W.; HUBBELL, J.A.E. Farmacos específicos para anestesia intravenosa. In: **Manual de Anestesia Veterinária**. 1.ed. Zaragoza: Acribia, 1989. p.85-98.

MUIR III, W.W. Standing chemical restraint in horses: tranquilizers, sedatives and analgesics. In: Muir III, W.W.; Hubbel, J.A.E. **Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby, 1991a. p.247-280.

MUIR III, W.W. Intravenous anesthetics and anesthetic techniques in horses. In: Muir III, W.W.; Hubbel, J.A.E. **Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby, 1991b. p.281-309.

NATALINI, C.C. Prática clínica anestésica em cães com a associação levomepromazina e tiletamina-zolazepam. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.23, p.27-30, 1993.

NISHIYAMA, S.M. Associação cetamina-xilazina, tiletamina-zolazepam e tiletamina-zolazepam-levomepromazina na anestesia de capivara (*Hydrochoerus hydrochaeris*). 2003. 82p. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) – Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG.

PARADIS, B.; PLANTE, G.; AUBUT, J. et al. La levomepromazine (Nozinam ou 7044 RP). **Laval Méd.**, v.28, p.433-447, 1959.

PARADIS, B. Analgesic and anaesthetic properties of levomepromazina (Nozinam – RP 7044). **Can. Anaesth. Soc. J.**, v.9, p.153-160, 1962.

POMPERMAYER, L.G.; MASSONE, F.; NUNES, N.; PIROLO, J. Levomepromazina e atropina como medicações pré-anestésicas na anestesia pela associação tiletamina/zolazepam, em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.28, n.1, p.65-70, 1998.

P.R. VADE-MÉCUM 1999. **Compêndio Médico**. Disponível em: CD-ROM, P.R. VADE-MÉCUM 1999.

SANDERS, E.; SHORT, C.E.; KEEGAN, R. et al. Measuring how dogs respond to Telazol-xylazine combinations. **Veterinary Medicine**, v.84, p.222-227, 1989.

SILVERMAN, J.; HUHNDORF, M.; BALK, M.; SLATER, G. Evaluation of a combination of Tiletamine and Zolazepam as an anesthetic for laboratory rodents. **Laboratory Animal Science**, v.33(5), p.457-460, 1983.

SHORT, C.E. Dissociative Anesthesia. In: **Principles & Practice of Veterinary Anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. p.158-169.

SOMA, L.R. Preanesthetic medication. In: **Textbook of veterinary anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971. p.121-155.

TALKING about telazol. **Veterinary Medicine**, v.84, p.867-874, 1989.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Injectable anesthesia. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p.210-240.

TRACY, C.H.; SHORT C.E. CLARK B.C. Comparing the effects of intravenous and intramuscular administration of Telazol. **Veterinary Medicine**, v.83, p.104-111, 1988.

VEADO, J.C.C. Estudo comparativo da associação tiletamina-zolazepam na anestesia dissociativa em cães. 1992. 70p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

WARD, G.S.; JOHNSEN, D.O.; ROBERTS, C.R. The use of CI-744 as anaesthetic for laboratory animals. **Laboratory Animal Science**, v.24, p.737-742, 1974.

WINTERS, W.D.; FERRER-ALLADO, T.; GUZMAN-FLORES, C. The cataleptic state induced by ketamine: a review of the neuropharmacology of anesthesia. **Neuropharmacology**, v.11, p. 303-315, 1972.

CONCLUSÕES GERAIS

Após utilização da associação tiletamina-zolazepam acrescida ou não da levomepromazina para anestesia de animais de laboratório conclui-se que:

- A associação tiletamina-zolazepam não é capaz de promover anestesia cirúrgica em camundongos (*Mus musculus*) e nem em hamsters (*Mesocricetus auratus*), entretanto, a contenção pode ser conseguida com a dose de 40 - 80mg/kg para camundongos e de até 180mg/kg para hamsters.
- Em gerbils (*Meriones unguiculatus*) e ratos (*Rattus norvegicus*) a associação tiletamina-zolazepam na dose de 50 a 70mg/kg e de 30 a 50mg/kg respectivamente, promove anestesia dissociativa, suficiente para procedimentos pouco dolorosos.
- A adição de levomepromazina a qualquer dose testada da associação tiletamina-zolazepam aumenta o relaxamento muscular, melhora a analgesia e prolonga o período hábil em todas as espécies testadas.
- Para procedimentos cruentos, incluindo as cirurgias abdominais, a associação tiletamina-zolazepam acrescida da levomepromazina nas doses de 40mg/kg e 3mg/kg respectivamente, em camundongos; 30mg/kg e 2mg/kg respectivamente, em gerbils; 120mg/kg e 4mg/kg respectivamente, em hamsters e 40mg/kg e 2mg/kg respectivamente, em ratos mostraram-se as combinações adequadas.

Tabela 1. Doses da associação tiletamina-zolazepam (TZ) e associação tiletamina-zolazepam acrescida de levomepromazina (TZ+LV), em mg/kg, adequadas para contenção, cirurgias superficiais e cirurgias abdominais, em quatro espécies de animais de laboratório. A TZ e a LV são administradas na mesma seringa.

ESPÉCIE	DROGAS	CONTENÇÃO	CIRURGIAS SUPERFICIAIS	CIRURGIAS ABDOMINAIS
Camundongo	TZ*	60,0	-----	-----
	TZ + LV**	30,0 + 3,0	30,0 + 3,0	40,0 + 3,0
Rato	TZ	30,0	30,0	-----
	TZ + LV	20,0 + 2,0	30,0 + 2,0	40,0 + 2,0
Hamster	TZ	Até180	-----	-----
	TZ + LV	120,0 + 4,0	120,0 + 4,0	120,0 + 4,0
Gerbil	TZ	50,0	70,0	-----
	TZ + LV	20,0 + 2,0	20,0 + 2,0	30,0 + 2,0

*TZ= associação tiletamina-zolazepam; **LV= cloridrato de levomepromazina