

TILETAMINA-ZOLAZEPAM E LEVOMEPRIMAZINA NA ANESTESIA DE RATOS (*RATTUS NORVEGICUS*)

Douglas do Carmo Alonso¹
Luiz Gonzaga Pompermayer¹
Felipe Vasconcelos Zeymer¹
Gabriela Zorzal Biancardi¹
Camila C. Almeida Dias¹
Lukiya B. S. Campos Mata¹

RESUMO

Foram avaliados os efeitos da anestesia produzida pelas associações de tiletamina-zolazepam e de tiletamina-zolazepam-levomepromazina, administradas em ratos (*Rattus norvegicus*). Sessenta animais foram distribuídos em seis grupos iguais, cada um com cinco machos e cinco fêmeas. Três grupos foram submetidos à administração de tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50mg/kg, por via intramuscular. Os três outros grupos receberam, pela mesma via, 20, 30 e 40mg/kg de tiletamina-zolazepam e 2mg/kg levomepromazina na mesma seringa. Avaliaram-se os períodos de latência, de decúbito e de recuperação, a postura e as variáveis clínicas e fisiológicas. A associação tiletamina-zolazepam, mesmo na dose de 50mg/kg, não promoveu analgesia e miorelaxamento adequados para cirurgia abdominal. Quando associada à levomepromazina, a dose de 40mg/kg resultou em anestesia adequada à execução de laparotomia. 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 abdominais.

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

ABSTRACT

ANESTHESIA IN RATS (*RATTUS NORVEGICUS*) WITH THE ASSOCIATION OF TILETAMINE/ZOLAZEPAM AND LEVOMEPRIMAZINE

This study evaluated the effects of anesthesia produced by the administration in rats (*Rattus norvegicus*) of the association tiletamine/zolazepam and of tiletamine/zolazepam plus levomepromazine. Sixty animals were distributed in six equivalent groups, each one with five males and five females. Three groups were submitted to the tiletamine/zolazepam treatment in the doses of 30, 40 and 50 mg/kg, using the intramuscular route. Three other groups received, by the same route, 20, 30 and 40 mg/kg of tiletamine-zolazepam plus 2 mg/kg of levomepromazine, administered in the same syringe. Onset and duration of anesthesia, recovery time, posture and other physiological and clinical changes were evaluated. The association tiletamine/zolazepam, even at the higher dose of 50 mg/kg, did not promote analgesia and appropriate muscular relaxation for abdominal surgery. When associated to levomepromazine, the dose of 40 mg/kg resulted in appropriate anesthesia for the execution of laparotomy. For anesthesia in rats, the dose of 40 mg/kg of tiletamine/zolazepam plus 2 mg/kg of levomepromazine proved to be effective. This dosage promotes analgesia and enough muscular relaxation for abdominal surgeries.

Keywords: anesthesia, laboratory animals, rat, tiletamine-zolazepam, levomepromazine.

¹Departamento de Veterinária – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa MG. E-mail: lgonzaga@ufv.br

INTRODUÇÃO

O rato Wistar pertence à ordem Rodentia, família Muridae, gênero *Rattus* e espécie *norvegicus*. Os machos adultos dessa espécie apresentam peso médio de 450 a 500g e as fêmeas, 250 a 330g, 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.

A anestesia dissociativa com cetamina em ratos é freqüente e, geralmente, associa-se alfa-2-agonistas, fenotiazinas, benzodiazepínicos e/ou opióides (Fantoni *et al.*, 2002; Flecknell, 1992). A associação tiletamina-zolazepam (associação TZ) apresenta a vantagem de ser mais potente como anestésico e promover maior período hábil que a cetamina e, por isso, vem sendo utilizada em diversas espécies, associada ou não a outros fármacos (Lin *et al.*, 1993). Tanto a cetamina como a associação TZ são efetivas para administração intramuscular ou intravenosa, havendo manifestação de dor na administração intramuscular (Winters *et al.*, 1972). Silverman *et al.* (1983) avaliaram a associação TZ em ratos nas doses de 20mg/kg e 40mg/kg e observaram que a intensidade da analgesia é dose-dependente.

A levomepromazina (LV) administrada pelas vias intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea produz bom relaxamento muscular, não modifica o ritmo cardíaco, aumenta a ventilação pulmonar e dilata os brônquios (Marcenac & Leroy, 1967). Em cães, facilita a manipulação, reduz as reações de dor durante a administração de associação TZ por via IM, inibe a sialorréia, mantém a estabilidade cardiorrespiratória e potencializa os efeitos analgésicos da associação tiletamina-zolazepam (Pompermayer *et al.*, 1998).

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

MATERIAL E MÉTODOS

Foram empregados 60 ratos, linhagem Wistar, provenientes do Biotério Central do CCB – Universidade Federal de Viçosa, sendo 30 machos e 30 fêmeas, com idade média de 10 semanas e peso médio de 258g,

distribuídos em seis grupos (TZ30, TZ40, TZ50, TZL20, TZL30, TZL40), cada um composto por cinco animais de cada sexo.

Os animais dos grupos TZ30, TZ40 e TZ50 receberam associação tiletamina-zolazepam¹ (associação TZ) na dose de 30, 40 e 50mg/kg, respectivamente, por via IM; os grupos TZL20, TZL30, TZL40 receberam associação TZ na dose de 20, 30 e 40mg/kg, respectivamente, acrescida de 2mg/kg de cloridrato de levomepromazina² na mesma seringa, por via IM.

As drogas foram administradas na musculatura caudal da coxa do membro pélvico direito, por pessoa que não participou das avaliações. Os fármacos, associados ou não, foram diluídos e acondicionados em frascos, de maneira a não permitir aos avaliadores a identificação do grupo experimental em estudo.

Registraram-se a temperatura retal (°C) com termômetro digital; a frequência respiratória (FR), pelos movimentos da parede torácica; a analgesia, avaliada em resposta ao pinçamento cutâneo, na face lateral da coxa, do abdômen, do tórax e do pescoço, bem como em resposta a uma celiotomia de aproximadamente 1,5cm de extensão, seguida de exposição parcial do intestino delgado. A alça intestinal foi submetida à tração e compressão digital e a analgesia foi classificada como ausente (0), moderada (1) e intensa (2). O miorelaxamento foi avaliado nos membros, no abdômen e na região cervical, e classificado como na analgesia. Foi também registrada a presença ou ausência do reflexo palpebral (RP), corneal (RC) e interdigital (RID), bem como o período de latência (intervalo de tempo entre a administração da droga e o decúbito), período de imobilização (intervalo de tempo entre o decúbito do primeiro movimento voluntário) e o período de recuperação (intervalo de tempo entre o primeiro movimento voluntário e a deambulação espontânea).

Os momentos estabelecidos para a mensuração das variáveis nos seis grupos foram: M1 - antes da aplicação dos fármacos; M2 - em seguida ao decúbito; M3, M4, M5 e M6, respectivamente a cada 15 minutos após M2.

Durante o experimento, os animais foram acomodados em estufa com temperatura controlada entre 27 e 30°C. Na análise estatística, usou-se o GraphPad InStat³ para a análise de variância (Anova) dos dados relativos à temperatura, à frequência

¹Zoletil 50 - Virbac do Brasil – Brasil.

²Neozine – Rhodia Farma Ltda – Brasil.

³GraphPad InStat versão 3.00 -GraphPad Software, San Diego California USA.

respiratória e ao período de latência, de decúbito e de recuperação. O teste de Tukey foi utilizado para comparar as médias entre si ($p < 0,05$).

Nas 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 há diferença entre os momentos dentro de cada grupo, onde se verifica a existência de diferenças ao longo dos momentos em cada grupo individualmente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a administração das drogas, o período de latência foi de 2,63 minutos, sem diferença estatística entre grupos, e ocorreu sem excitação ou desconforto em todos os animais. Observou-se que, comparativamente, a dor da aplicação era menos intensa nos animais que receberam levomepromazina, o que pode estar relacionado, segundo Massone (2002), com a propriedade anestésica local desta droga. Por outro lado, a excessiva acidez da tiletamina pode ser responsável pela dor no local da aplicação (Garmer, 1969).

Os resultados da frequência respiratória (FR) estão apresentados na Tabela 1. Houve elevação da FR após administração das drogas em todos os grupos, prevalecendo até os 15 minutos (M3). Este efeito pode ser verificado na maioria das espécies tratadas com a associação TZ (Lin *et al.*, 1993). Verificou-se, porém, redução significativa da FR, a partir de 30 minutos (M4),

nos animais tratados com a associação TZ+LV, podendo este efeito ser atribuído à levomepromazina, que, segundo Lin (1996), reduz a hipertonicidade muscular e permite maior eficiência respiratória.

Os dados da temperatura estão apresentados na Tabela 2. A dificuldade na aferição da temperatura com o animal acordado, por reagir muito ao manuseio, possibilitou erros no procedimento e conseqüentes diferenças estatísticas entre grupos antes da anestesia, o que também é citado por Frank (1976). No M2, imediatamente após o decúbito, houve discreto aumento na temperatura, possivelmente por efeito do trabalho muscular em resposta à contenção física (Anderson, 1996; Edward, 1993; Guyton & Hall, 1997). Quando os animais ficaram expostos à temperatura ambiente, fora do meio com temperatura controlada, durante o procedimento cirúrgico, a temperatura corporal diminuiu bruscamente (M3 para M4) inclusive pela exposição visceral. Principalmente nos grupos tratados com levomepromazina, os valores médios foram considerados hipotérmicos, segundo critérios de Hartsfield (1979). A associação TZ possui efeito depressor sobre a temperatura corporal (Genevois *et al.*, 1988; Hatch *et al.*, 1988; Short, 1987; Veado, 1992) e a levomepromazina deprime a termorregulação pela depleção das catecolaminas no centro termorregulador (Gleed, 1987; Massone 1999; Paradis *et al.*, 1959). A esses efeitos, devem-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 (Edward, 1993; Flecknell, 1992). Assim, é prudente a adoção de medidas para a redução da perda de calor para essa espécie, independente do protocolo

Tabela 1. 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 ($P \leq 0,05$).