

Tiletamina-zolazepam e levomepromazina como anestésico em camundongos (*Mus musculus*)

Douglas do Carmo Alonso¹
Luiz Gonzaga Pompermayer^{1*}
Taciana Pereira¹
Felipe Vasconcelos Zeymer¹
André Lang¹
Lukiya Birungi Silva Campos Mata¹

RESUMO

Foram avaliados os efeitos da anestesia produzida pela administração, em camundongos (*Mus musculus*), das associações de tiletamina-zolazepam e de tiletamina-zolazepam-levomepromazina. 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 40, 60 e 80 mg/kg, por via IM. Os três outros grupos receberam, pela mesma via, 30, 40 e 50 mg/kg de tiletamina-zolazepam e 3 mg/kg de levomepromazina, na mesma seringa. Avaliaram-se os períodos de latência, de decúbito e de recuperação, miorelaxamento, analgesia, a postura e algumas variáveis clínicas e fisiológicas, como temperatura e frequência respiratória. A associação tiletamina-zolazepam, mesmo na dose de 80 mg/kg, não promoveu analgesia e miorelaxamento adequados para a cirurgia abdominal. Quando associada à levomepromazina, a dose de 40 mg/kg resultou em anestesia adequada à execução de celiotomia. Para anestesia em camundongos, a dose de 40 mg/kg de tiletamina-zolazepam, associada a 3 mg/kg de levomepromazina, é eficaz e promove analgesia e miorelaxamento suficiente para a realização de celiotomia.

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

ABSTRACT

Tiletamine/zolazepam and levomepromazine for anesthesia in mices (*Mus musculus*)

Aiming to assess the combination tiletamine/zolazepam with or without levomepromazine as an anesthetic protocol for painful surgery in mice (*Mus musculus*), 60 animals were divided into six groups, with five males and five females each. Three groups were treated with tiletamine/zolazepam at the doses of 40, 60 and 80mg/kg, by intramuscular route. Other three groups received, by the same route, 30, 40 and 50 mg/kg of tiletamine/zolazepam and 3mg/kg of levomepromazine chloride in the same syringe. Onset and duration of anesthesia, recovery time, muscular relaxation, analgesia, posture and other physiological and clinical changes, such as temperature and respiratory rate were evaluated. The association of tiletamine/zolazepam, even at the dose of 80 mg/kg, did not produce adequate analgesia and muscular relaxation in abdominal surgery. The association of 40 mg/kg tiletamine/zolazepam with levomepromazine produced adequate anesthesia in celiotomy. In mice, 40 mg/kg tiletamine-zolazepam associated with 3 mg/kg of levomepromazine produced adequate analgesia and muscular relaxation in celiotomy.

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

Recebido para publicação em março de 2007 e aprovado em maio de 2008.

¹ Departamento de Veterinária da UFV. Av. Peter Henry Rolfs, sn - 36570-000 Viçosa - MG

* Autor para correspondência - lgonzaga@ufv.br

INTRODUÇÃO

O camundongo pertence à ordem Rodentia, família Muridae, gênero *Mus* e espécie *musculus*. Apresenta elevada frequência cardíaca (média de 600 batimentos por minuto), alto consumo de oxigênio (1,7 ml/g/h), frequência respiratória em média de 163 movimentos por minuto e temperatura corporal entre 35,7 e 37,7 °C (Farris, 1950; Arrington, 1972; Harkness & Wagner, 1977).

A anestesia dissociativa com cetamina em camundongos é freqüente e, geralmente, associa-se a ela, alfa-2-agonistas, fenotiazinas, benzodiazepínicos e/ou opióides (Flecknell, 1992; Fantoni, 2002). A associação tiletamina-zolazepam (associação TZ) apresenta a vantagem de ser mais potente como anestésico e por promover maior período hábil que a cetamina, 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 em administração intramuscular ou intravenosa, havendo manifestação de dor à administração intramuscular (Winters *et al.*, 1972). Esta associação, na dose de 80 mg/kg, não promoveu analgesia, mas apenas rápida imobilização em camundongos. Nas doses de 100 a 160 mg/kg, causou dificuldades respiratórias, provocando morte de e muitos animais (Silverman *et al.*, 1983).

A levomepromazina (LV), administrada pelas vias IM, 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). Não foram observados inconvenientes na utilização da LV como diluente da fração liofilizada da associação TZ (Nishiyama, 2003).

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a associação TZ para anestesia de camundongos (*Mus musculus*), associada ou não a LV, bem como definir qual a dose adequada para intervenções cirúrgicas invasivas nesta espécie.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram empregados 60 camundongos (*Mus musculus*), sendo 30 machos e 30 fêmeas, com idade média de 10 semanas e peso médio de 34,5 g, separados em seis grupos (TZ40, TZ60, TZ80, TZL30, TZL40, TZL50), com cinco animais de cada sexo.

Os animais dos grupos TZ40, TZ60 e TZ80 receberam associação tiletamina-zolazepam² (associação TZ) na dose de 40, 60 e 80 mg/kg, respectivamente, por via IM; os dos grupos TZL30, TZL40 e TZL50 receberam associação TZ na dose de 30, 40 e 50 mg/kg, respectivamente, acrescida de 3 mg/kg de cloridrato de levomepromazina³, na mesma seringa, por via IM.

Os fármacos foram administrados na musculatura caudal da coxa do membro pélvico direito em 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.

Avaliaram-se as seguintes variáveis: temperatura retal (°C) com termômetro digital; frequência respiratória (FR), pelos movimentos da parede torácica; grau de analgesia, avaliado em resposta ao pinçamento cutâneo, na face lateral da coxa, do abdômen, tórax e pescoço, bem como em resposta a uma celiotomia de aproximadamente 1,5 cm de extensão, seguida de exposição parcial do intestino delgado, que foi submetido à tração e compressão digital, sendo a analgesia classificada como ausente (0), moderada (1) e intensa (2). O miorelaxamento avaliado nos membros, no abdômen e na região cervical foi classificado conforme o grau de analgesia. Foram também registradas a presença ou ausência do reflexo palpebral (RP), corneal (RC) e interdígital (RID), bem como os períodos de latência, representados pelo intervalo entre a administração da droga, e o decúbito, de imobilização, este mostrado pelo reaparecimento do primeiro movimento voluntário e de recuperação, representado pela 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 mantidos em ambiente com temperatura controlada entre 27 e 30 °C, conforme recomendações de Harkness & Wagner (1977), Flecknell (1992) e Górska (2000).

Na análise estatística usou-se o GraphPad InStat⁴ para a análise de variância (ANOVA) dos dados relativos à temperatura, frequência respiratória e período de latência, decúbito e deambulação. O teste de Tukey foi utilizado para comparar as médias entre si ($p < 0,05$), e para as variáveis analgesia e miorelaxamento foi aplicada a prova não paramétrica de Kruskal-Wallis, para amostras independentes ($p < 0,05$).

² Zoletil 50 - Virbac do Brasil - Brasil

³ Neozine - Grupo Sanof-Aventis - Brasil

⁴ GraphPad InStat versão 3.00 - GraphPad softWare, San Diego California USA

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a administração dos fármacos, o período de latência médio foi de um minuto e 16 segundos, não havendo diferença significativa entre os grupos. Tal período ocorreu sem excitação ou desconforto em todos os animais avaliados. Observou-se que, comparativamente, a dor com a aplicação nos grupos com associação TZ e LV foi igual, diferindo dos achados em cães relatados por Pompermayer *et al.* (1998), os quais citam que a LV reduziu a dor à aplicação da associação TZ. Segundo Garmer (1969), a excessiva acidez da tiletamina seria a responsável pela dor.

Os resultados da frequência respiratória (FR) estão apresentados na Tabela 1. Houve discreta elevação da FR após administração (M2) da associação TZ, que permaneceu por menos de 15 minutos (M3). Segundo Lin *et al.* (1993), esse efeito pode ser verificado na maioria das espécies tratadas com essa associação.

Houve redução significativa da temperatura retal em cinco dos seis grupos estudados (Tabela 2). As dificuldades na aferição da temperatura com o animal acordado, por reagir muito ao manuseio, produziram erros no procedimento e conseqüente diferença estatística entre grupos antes da anestesia. Esse tipo de erro experimental foi citado também por Frank (1976). No TZ40 não houve queda significativa da temperatura retal, o que provavelmente esteja ligado à ausência de relaxamento muscular observada neste grupo. Nos grupos tratados com levomepro-

mazina, os valores médios foram considerados hipotérmicos, com temperatura menor que 35 °C, segundo critérios de Hartsfield (1979). A associação TZ possui efeito depressor sobre a temperatura corporal (Short, 1987; Genevois *et al.*, 1988; Hatch *et al.*, 1988; Veado, 1992), e a levomepromazina deprime a termorregulação pela depleção das catecolaminas no centro termorregulador (Gleed, 1987; Massone, 1999). A esses efeitos devem-se acrescentar as características físicas da espécie em estudo, pois quanto menor o indivíduo maior a proporção entre a superfície e a massa corporal (Flecknell, 1992; Edward, 1993). Assim, é prudente a adoção de medidas para a redução da perda de calor para essa espécie, independentemente do protocolo anestésico utilizado.

A utilização de outros agentes anestésicos em associação à TZ é relatada como responsável por maior miolorrelaxamento e melhor analgesia (Sanders, 1989; Talking, 1989; Holzchuh *et al.*, 1990; Natalini, 1993; Pompermayer *et al.*, 1998) e recomendada por Lin *et al.* (1993), principalmente em cirurgias que causam grande estímulo doloroso, como as viscerais. O miolorrelaxamento promovido pela LV foi evidente logo depois de instalada a anestesia, e variou de moderado a intenso, enquanto nos grupos tratados apenas com TZ o miolorrelaxamento foi classificado de ausente a leve. As fenotiazinas, entre outras ações, reduzem a atividade motora, por deprimir o tronco cerebral e suas conexões com o córtex (Muir III, 1991).

Tabela 1. Valores médios da frequência respiratória (movimentos por minuto) apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80 mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente) e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50 mg/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<0,05).

Tabela 2. Valores médios da temperatura retal (°C) apresentados por camundongos anestesiados pela associação tiletamina-zolazepam nas doses de 40, 60 e 80 mg/kg (Grupos TZ40, TZ60 e TZ80, respectivamente) e tiletamina-zolazepam nas doses de 30, 40 e 50 mg/kg, acrescidas de 3 mg/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 ^{Aab}	36,7 + 1,4 ^{Abc}	35,2 + 1,7 ^{Acd}	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 ^{Acd}	35,0 + 1,0 ^{Ad}	34,5 + 0,9 ^{Ad}
TZL30	38,2 + 0,8 ^{ABa}	37,8 + 0,7 ^{Aab}	36,6 + 1,0 ^{Abc}	32,8 + 0,7 ^{Bd}	34,2 + 2,3 ^{Acd}	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 ^{Aab}	35,4 + 1,4 ^{Aabc}	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<0,05).

Imediatamente após o período de latência até o final do tempo experimental, os grupos tratados com LV apresentaram grau de analgesia maior que os demais, e a celiotomia ocorreu sem manifestação de dor. Nos outros grupos, alguns sinais de desconforto, como elevação súbita da frequência respiratória e movimentos de membros e mandíbula, foram observados durante todo o tempo, principalmente na incisão de pele, resultados esses, semelhantes aos obtidos por Silverman *et al.* (1983), que obtiveram rápida imobilização, sem analgesia, na dose de 80 mg/kg. Doses mais elevadas, de 100 a 160 mg/kg, provocaram dificuldades respiratórias, causando a morte de muitos animais razão pela qual, no presente experimento, não foram testadas doses maiores que 80 mg/kg. 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).

A Tabela 3 contém dados sobre o período de imobilização e de recuperação dos animais, mostrando que os tratados com a associação TZ e levomepromazina apresentaram tempo de imobilização e de recuperação significativamente maior que os demais. Pela comparação dos dois grupos que receberam a mesma dose da associação TZ (TZ40 e TZL40), deduz-se que a levomepromazina na dose de 3 mg/kg foi capaz de quadruplicar o tempo de imobilização e duplicar o de recuperação. Essa capacidade da levomepromazina de potencializar o efeito de fármacos anestésicos foi também relatada por Massone & Bernis (1976).

Os reflexos oculopalpebrais estiveram presentes em todos os grupos e foram considerados como manifestações típicas da anestesia dissociativa, conforme citadas por Muir III & Hubbell (1989), Booth (1992), Lin *et al.* (1993) e Fantoni *et al.* (2002).

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

Grupos	Período de imobilização	Período de recuperação
TZ40	23,5 + 3,0 ^A	41,7 + 19,3 ^A
TZ60	33,7 + 9,3 ^A	56,3 + 15,1 ^{ABC}
TZ80	28,2 + 8,5 ^A	48,4 + 9,7 ^{AC}
TZL30	65,5 + 9,4 ^B	90,9 + 18,7 ^{BC}
TZL40	97,1 + 32,9 ^C	99,7 + 51,9 ^{BD}
TZL50	90,9 + 18,5 ^C	141,2 + 63,2 ^D

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

CONCLUSÕES

A associação tiletamina-zolazepam isoladamente não promoveu anestesia cirúrgica em camundongos (*Mus musculus*), e a dose de 40 até 80 mg/kg, por via IM, foi suficiente para proporcionar boa contenção desses animais.

A associação tiletamina-zolazepam na dose de 40 mg/kg, acrescida de 3 mg/kg de levomepromazina, foi a combinação mais adequada para a realização de celiotomia exploratória, quando comparada ao uso isolado da associação TZ em camundongos.

AGRADECIMENTO

À FAPEMIG, pelo apoio financeiro.

COMITÊ DE ÉTICA

O presente trabalho foi aprovado pela comissão de ética do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa.

REFERÊNCIAS

- Arrington LR (1972) Introductory Laboratory Animal Science – The breeding, care and management of experimental animals. Illinois, The Interstate. 203p.
- Booth NH (1992) Anestésicos Intravenosos e outros parenterais. In: Booth NH & McDonald LE (Eds.) Farmacologia e Terapêutica em Veterinária. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. p.168-218.
- Edward RN (1993) Termorregulação. In: Cunningham JG (Ed.) Tratado de Fisiologia Veterinária. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. p.427-435.
- Fantoni DT, Cortopassi SRG, Bernardi MM (2002) Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: Spinosa HS (Ed.) Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. p.117-128.
- Fantoni DT (2002) Medicação Pré-Anestésica. In: Fantoni DT & Cortopassi SRG (Eds.) Anestesia em Cães e Gatos. São Paulo, Rocca. p.151-158.
- Farris EJ (1950) The Care and Breeding of Laboratory Animals. New York, John Wiley & Sons. 515p.
- Flecknell PA (1992) Laboratory Animal Anaesthesia, 3th ed. San Diego, Academic Press. 156p.
- Frank DW (1976) Physiological data of laboratory animals In: Melby Jr. EC & Altman NH (Eds.) Handbook of Laboratory Animal Science, vol.III. USA, CRC Press. p.23-64.
- Garmer NL (1969) Effects of 2-ethylamino-2-(2-thienyl)cyclohexanone HCL (CI-634) in cats. Research in Veterinary Science, 10:382-388.
- Genevois JP, Autefage A, Fayolle A, Cazieux A, Combes F (1988) Etude comparée des effets des associations xylazine-kétamine et tiletamina-zolazepam sur quelques grandes fonctions chez le chien. Recueil Medecine Veterinaire, 164:289-296.
- Gleed RD (1987) Tranquilizers and Sedatives. In: Short CE (Ed.) Principles & practice of veterinary anesthesia. Baltimore, Williams & Wilkins. p.16-27.

- Górska P (2000) Principles in Laboratory Animal Research for Experimental Purposes. Medical Science Monitor, 6:171-180.
- Harkness JE & Wagner JE (1977) The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents. Philadelphia, Lea & Febiger Ed. 152p.
- Hartsfield SM (1979) Body temperature variations associated with general anesthesia: a Review. Part I: Hypothermia. The Southwestern Veterinarian, 32:95-99.
- Hatch RD, Clark JD, Jernigan AD, Tracy CM (1988) Searching for a safe, effective antagonist to Telazol overdose. Veterinary Medicine, 83:112-117.
- Holzchuh MP, Figueiredo ACC, Cremonesi E (1990) Uso da anestesia dissociativa associada a neuroleptoanalgesia em cães. Revista Brasileira de Anestesiologia, 40:106.
- Lin HC, Thurmon JC, Benson, GJ, Tranquilli WJ (1993) Telazol – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 16:383-418.
- Marcenac LN & Leroy G (1967) Anestésiologie vétérinaire. Paris, Maloine. 620p.
- Massone F & Bernis WO (1976) Efeitos da pré-medicação com levomepromazina na anestesia pelo pentobarbital sódico em cães. Arquivo da Escola de Veterinária da UFMG 28:43-51.
- Massone F (1999) Medicação Pré-Anestésica. In: Massone F (Ed.) Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. p.17-30.
- Muir III WW & Hubbell JAE (1989) Fármacos específicos para anestesia intravenosa. In: Muir III WW (Ed.) Manual de Anestesia Veterinária. Zaragoza, Acribia. p.85-98.
- Muir III WW (1991) Standing chemical restraint in horses: tranquilizers, sedatives and analgesics. In: Muir III WW & Hubbell JAE (Eds.) Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy. St. Louis, Mosby. p.247-280.
- Natalini CC (1993) Prática clínica anestésica em cães com a associação levomepromazina e tiletamina-zolazepam. Ciência Rural, 23:27-30.
- Nishiyama SM (2003) Associação cetamina-xilazina, tiletamina-zolazepam e tiletamina-zolazepam-levomepromazina na anestesia de capivara (*Hydrochoerus hydrochaeris*). Tese de Mestrado. Viçosa, Universidade Federal de Viçosa. 82p.
- Pompermayer LG, Massone F, Nunes N, Pirolo J (1998) Levomepromazina e atropina como medicações pré-anestésicas na anestesia pela associação tiletamina/zolazepam, em cães. Ciência Rural, 28:65-70.
- Sanders E, Short CE, Keegan R, Tracy C (1989) Measuring how dogs respond to telazol-xylazine combinations. Veterinary Medicine, 84:222-227.
- Silverman J, Huhndorf M, Balk M, Slater G (1983) Evaluation of a combination of Tiletamine and Zolazepam as an anesthetic for laboratory rodents. Laboratory Animal Science, 33:457-460.
- Short CE (1987) Dissociative Anesthesia. In: Short CE (Ed.) Principles & practice of veterinary anesthesia. Baltimore, Williams & Wilkins. p.158-169.
- Talking about telazol (1989) Veterinary Medicine, 84:867-874.
- Veado JCC (1992) Estudo comparativo da associação tiletamina-zolazepam na anestesia dissociativa em cães. Tese de Mestrado. Belo Horizonte, UFMG, Escola de Veterinária. 70p.
- Winters WD, Ferrer-Allado T, Guzman-Flores C (1972) The cataleptic state induced by ketamine: a review of the neuropharmacology of anesthesia. Neuropharmacology, 11:303-315.