

EFEITO HIPNÓTICO DO ETOMIDATO ASSOCIADO À CLORPROMAZINA E À XILAZINA EM *Rattus norvegicus*¹

Vania Maria Trajano Silva MOREIRA²
Ruth Helena Falesi P. M. BITTENCOURT³
Antônio Horta MOREIRA⁴
Raimundo Kleber Alves de SOUZA⁴
Conceição de Maria Almeida VIEIRA⁵
Moacir Cerqueira da SILVA⁶
Sinerey Karla da Costa SALIM⁷
Reinaldo Amorin de CARVALHO⁸

RESUMO: Nas duas últimas décadas, as técnicas anestésicas para animais de laboratório (camundongos, ratos, cobaias e coelhos) têm se restringido ao uso de pentobarbital a 3% (hipnótico barbitúrico) associado ou não à medicação pré-anestésica, como clorpromazina, levomepromazina ou flunitrazepam, drogas tranqüilizantes, ou a anestésico dissociativo, como quetamina combinada à atropina (anticolinérgico) e xilazine (sedativo, analgésico e relaxante muscular). Estudos revelam a descoberta de novos agentes farmacológicos usados como anestésicos ou indutores da anestesia intravenosa ou inalatória. O etomidato, hipnótico não-barbitúrico recentemente introduzido no meio veterinário, vem sendo empregado em cães e gatos. O objetivo desse trabalho foi determinar a dose efetiva hipnótica do etomidato (DE50) em ratos e avaliar essa dose em associação a pré-anestésicos, como clorpromazina ou atropina e xilazine. Para tanto, grupos de 10 e 15 ratos receberam por via intraperitoneal 3 a 7 mg/kg e a dose efetiva hipnótica do etomidate foi estimada em 4,19 mg/kg (3,59 – 4,88), sendo que o tempo de hipnose durou em média $2,41 \pm 0,36$ minutos nessa espécie animal. Avaliação da injeção intraperitoneal da DE50 do etomidate em ratos previamente tratados com clorpromazina (5 mg/kg, IP) ou atropina (0,44 mg/kg, SC) e xilazine (20mg/kg, IP) mostrou que ambas associações produziram um tempo de hipnose mais duradouro, em média $7,18 \pm 0,22$ e $20,20 \pm 1,44$ minutos, respectivamente. O tempo de hipnose foi maior para associação atropina + xilazine + etomidato, sugerindo, assim, um maior efeito sinérgico entre estas drogas. Esses estudos sugerem que o etomidate associado a clorpromazina ou atropina e xilazine pode ser considerado como uma nova opção farmacológica para procedimentos anestésicos rotineiros de curta duração em ratos.

TERMOS PARA INDEXAÇÃO: Atropina, Clorpromazina, Xilazine, Etomidate, Anestesia, Ratos.

¹ Aprovado para publicação em 08.02.2001

² Farmacêutica Bioquímica, Dra., Professora Adjunta da FCAP.

³ Médica Veterinária, Especialista, Professora Auxiliar da FCAP.

⁴ Médico Veterinário, Especialista, Professor Adjunto da FCAP.

⁵ Farmacêutica Bioquímica, M.Sc., Professora Adjunta da FCAP

⁶ Médico Veterinário, M.Sc., Professor Adjunto da FCAP.

⁷ Médica Veterinária, Especialista, Serviço Médico Veterinário da FCAP.

⁸ Médico Veterinário, Dr., Pesquisador do Instituto Evandro Chagas – IEC.

HYPNOTIC EFFECT OF THE ASSOCIATION ETOMIDATE CHLORPROMAZINE OR XILAZINE IN *Rattus norvegicus*

ABSTRACT: In the last two decades the anesthetic techniques for laboratory animals (mice, rats, guinea-pigs and rabbits) have been limited to the use of phenobarbital associated or not with pre-anesthetic medication such as chlorpromazine, levomepromazine, flunitrazepam (tranquilizers) or dissociate anesthetics such as quetamine associated with atropine (anticholinergic) and xilazine (sedative, analgesic and muscle relaxant). Etomidate, a non-barbiturate hypnotic recently introduced in veterinary, has been used in dogs and cats. The objective of this work was to determine the hypnotic dose of the etomidate (DE50) in rats and to evaluate that dose in association with pre-anesthetics such as chlorpromazine or atropine and xilazine. Groups of 10 and 15 rats received intraperitoneal 3 to 7 mg/kg of etomidate. Time of hypnosis was 2.41 ± 0.36 minutes. The intraperitoneal injection of DE50 (4,19 mg/kg) from etomidate in rats previously treated with chlorpromazine (5mg/kg, IP) or atropine (0,44 mg/kg, SC) and xilazine (20 mg/kg, IP) showed that both associations produced a long hypnosis, $7.18 \pm 0,22$ and $20,20 \pm 1,44$ minutes, respectively. Hypnosis was long with the association atropine + xilazine + etomidate, suggesting a better synergic effect among these drugs. These studies suggest that the etomidate associated with chlorpromazine or atropine and xilazine can be considered a new anesthetic option for procedures of short duration in rats.

INDEX TERMS: Atropine, Anesthesia, Rats.

1 INTRODUÇÃO

Os animais de laboratório são espécies que se tornaram, principalmente pela praticidade de manipulação, um dos mais empregados em experimentação científica. Em função de cada delineamento experimental, as espécies menores, como camundongos, ratos, cobaias e coelhos, tornam-se mais práticas de ser manipuladas e usadas em diferentes estudos biológicos (Massone, 1999). Nesse sentido, vale ressaltar que, na prática do dia-a-dia, tem sido grande a necessidade didático-científica de se estudar, para fins de usos rotineiros, drogas com propriedades anestésicas utilizando animais (camundongos, ratos, cobaias e coelhos).

As técnicas anestésicas em animais de laboratório disponíveis atualmente, segundo descrito por Massone (1999), se restringem basicamente ao uso do pentobarbital a 3% (hipnótico barbitúrico) associado ou não à

medicação pré-anestésica, como clorpromazina, levomepromazina, ou flunitrazepam, ou à quetamina associado à atropina e xilazina.

Estudos revelam a descoberta de novos agentes farmacológicos empregados como anestésicos, ou indutores da anestesia geral intravenosa ou inalatória. Assim, o etomidato, uma droga hipnótica não-barbitúrica, foi recentemente introduzido no meio veterinário para uso em cães e gatos (Muir & Mason, 1989, Natalini & Campello, 1991). Desse modo, considerando os aspectos apresentados anteriormente, o objetivo desse trabalho foi determinar a dose hipnótica efetiva do etomidato (DE50) em ratos e avaliar essa dose em associação a pré-anestésicos, como clorpromazina, ou atropina e xilazina, visando obter uma nova opção farmacológica para procedimentos anestésicos de uso rotineiro em animais de laboratório.

3 RESULTADOS

Os resultados alcançados com a injeção intraperitoneal do etomidato demonstraram que, em ratos, a relação dose – resposta para a determinação da dose hipnótica efetiva (DE50) foi obtida a partir de 3,0; 3,5; 4,0; 5,0 e 6,0 mg/kg. Assim, os efeitos evidenciados com essas doses de etomidato foram caracterizados por uma ação hipnótica dose dependente e de curta duração com despertar tranquilo. Esses efeitos podiam ser acompanhados de movimentos mioclônicos com a maioria das doses testadas (3,0 a 6,0 mg/kg). Com a maior dose, 7 mg/kg, essas manifestações desapareceram completamente, e a hipnose foi mais profunda e duradoura, e de retorno suave. A Tabela 1 apresenta os efeitos da administração intraperitoneal do etomidato. Os dados contidos nessa tabela mostram que a dose hipnótica efetiva do etomidato e seu limite de confiança foi estimado em 4,19 mg/kg (3,59 – 4,88). O tempo de hipnose com essa dose para esses animais foi em média de $2,41 \pm 0,36$ minutos.

Por outro lado, quando foi avaliada a dose hipnótica efetiva do etomidato (4,19 mg/kg) em associação prévia com clorpromazin, observou-se que o tempo

de duração de hipnose aumentou, significativamente, quando comparados com os animais tratados com 4,19 mg/kg de etomidato. O padrão de hipnose observado com a associação clorpromazina + etomidato durou em média $7,18 \pm 0,22$ minutos (Tabela 1). Efeitos catalépticos que ocorrem com o uso isolado de clorpromazina puderam ser evidenciados antes mesmo da injeção de etomidato.

Em relação à injeção intraperitoneal da dose hipnótica efetiva (4,19 mg/kg) em associação prévia à atropina e xilazina, verificou-se que o tempo de hipnose também aumentou significativamente quando comparado com os animais que receberam, apenas, 4,19 mg/kg de etomidato. Neste caso, o tempo médio foi de $20,20 \pm 1,44$ minutos. Ao contrário do que ocorreu com associação clorpromazina + etomidato, efeitos adversos caracterizados pelo aumento da micção foram observados após a injeção do etomidato em combinação com atropina + xilazina. Contudo, houve redução destes efeitos quando previamente à injeção de xilazina foi usado 0,44 mg/kg de atropina ao invés de 0,044 mg/kg, dose esta inicialmente testada nos experimentos.

Tabela 1 – Tempo de hipnose do etomidato em ratos submetidos previamente à injeção intraperitoneal de clorpromazina ou atropina e xilazina.

Droga	Dose (mg/kg)	Tempo de hipnose (minutos)
Etomidato	4,19	$2,41 \pm 0,36$
Clorpromazina + Etomidato	5,0 + 4,19	$7,18 \pm 0,22^*$
Atropina + Xilazina + Etomidato	0,44 + 20,0 + 4,19	$20,20 \pm 1,44^*$

Nota: * O teste de comparação múltipla de Tukey mostrou haver diferença significativa (* $p = 0,0001$) entre os grupos. Os dados representam a média \pm erro padrão.

4 DISCUSSÃO

De um modo geral, as doses anestésicas do etomidato para animais de pequeno porte podem variar. Para cães e gatos, essas doses são basicamente similares. Segundo Ko et al. (1994), cães sob medicação pré-anestésica, ou não, são induzidos com etomidato em doses de $0,9 \pm 0,3$ a $1,3 \pm 0,2$ mg/kg de peso corporal. Já para Nagel et al. (1979) e Natalini & Campello (1991), a dose utilizada em caninos varia de 1,5 a 3,0 mg/kg, mas doses entre 0,5 e 2,0 mg/kg são também eficazes na indução anestésica em animais de pequeno porte, de acordo com Natalini (1990).

Os resultados do estudo da relação dose – resposta para determinação da dose hipnótica efetiva do etomidato em ratos revelaram que esta droga foi efetiva em produzir essa atividade de maneira dose dependente. Esses resultados demonstram que para esta espécie as doses necessárias para desencadear essa ação foram maiores que as encontradas para animais de pequeno porte, como anteriormente indicadas. Desta maneira, esses dados estão de acordo com o fato que nessas espécies o metabolismo é alto e, assim, geralmente necessitam de doses anestésicas mais elevadas (Massone, 1999).

Sabe-se que o etomidato é um hipnoindutor anestésico que atua sobre a substância reticular mesencefálica, não produz analgesia, possui potente ação hipnótica com indução e recuperação rápidas. É indicado por induzir anestesia de curta duração em seres humanos e animais, ou para manter a sedação através de injeção

de bolus simples, ou de infusão venosa contínua, servindo para manutenção de sedação (Castiglia et al., 1984; Cremosi et al., 1989; Wertz et al., 1990; Natalini & Campello, 1991; Moon, 1994). Da mesma forma, os resultados obtidos com a injeção intraperitoneal em ratos demonstram uma ação hipnótica de curta duração e despertar tranquilo que muito se assemelha àqueles achados com o uso do etomidato em pequenas doses (1,5 mg/kg) para induzir anestesia em cães ou, então, como outros agentes indutores, como o tiopental sódico 2,5% (hipnótico barbitúrico), que pode causar de 2 a 3 minutos até 25 a 30 minutos de hipnose, dependendo, em parte, da velocidade e da quantidade de droga injetada (Booth & McDonald, 1992). Em ratos, a injeção da dose hipnótica efetiva do etomidato (4,19 mg/kg) causou um tempo de sono anestésico em torno de 2,41 minutos. Assim, os valores obtidos para o etomidato corroboram àqueles encontrados para outras espécies animais.

De acordo com Pederneiras et al. (1987), movimentos mioclônicos e presença de dor no local de aplicação do etomidato são considerados como os principais efeitos indesejáveis observados com o emprego deste agente farmacológico. Esses movimentos mioclônicos podem ser registrados e não estão associados com o padrão epilético no eletroencefalograma. Essas mioclonias ocorrem devido ao desacoplamento de estruturas cerebrais e medulares, resultante de desinibição a nível cortical, e podem ser diminuídas ou eliminadas pela utilização de medicação pré-

anestésica, como diazepam, fentanil ou droperidol (Katayama, 1984; Natalini, 1990).

De fato, os resultados dos estudos do etomidato em ratos corroboram com esses achados, uma vez que em quase todas as doses testadas os animais apresentavam efeitos mioclônicos. Mas estes efeitos eram suprimidos quando o etomidato era usado em doses a partir de 7 mg/kg, ou em associação com agentes pré-anestésicos empregados nesses experimentos. O etomidato, tanto combinado à clorpromazina quanto à atropina e xilazina, não produziu manifestações mioclônicas nas doses testadas de cada pré-anestésico, sugerindo, desse modo, que este efeito colateral foi prevenido pela administração prévia das citadas drogas. Ressalta-se o aparecimento de crises convulsivas generalizadas apenas para o uso do etomidato em ratos previamente atropinizados e submetidos à injeção intraperitoneal de 50mg/kg de xilazina, motivo pelo qual foi escolhido a dose de 20mg/kg deste agente pré-anestésico.

Na busca de novas associações farmacológicas úteis para procedimentos anestésicos em animais de laboratório, foi avaliado não somente o emprego da clorpromazina, como, também, da atropina e xilazina com etomidato, um agente hipnótico não-barbitúrico, e observado que os resultados destes estudos mostraram que ambas as associações produziram um tempo de hipnose mais duradouro que aquele induzido pelo etomidato usado isoladamente, como demonstrado na Tabela 1.

O emprego de 50 mg/kg de clorpromazina por via intramuscular,

seguido de 50 mg/kg de pentobarbital sódico (hipnótico barbitúrico) ou 80 mg/kg, ambos por via intraperitoneal em ratos, mostra que o uso deste pré-anestésico reduz a mortalidade, mas não evita, entretanto, a recuperação tardia que o pentobarbital aufere nessa espécie (Massone, 1999). Nesta pesquisa foi verificado que, além de serem observados um tempo de hipnose mais prolongado, não houve ocorrência de óbitos nas associações empregadas.

5 CONCLUSÃO

A injeção intraperitoneal do etomidato em ratos produziu efeito hipnótico dose dependente e de curta duração com despertar tranquilo, permitindo ainda ser estimada a dose efetiva hipnótica para esses animais em 4,19 mg/kg.

A injeção intraperitoneal da dose hipnótica efetiva do etomidato associado previamente à clorpromazina, ou atropina e xilazina, desencadeia tempo de hipnose mais duradouro, sendo esse tempo maior para associação atropina + xilazina + etomidato.

O etomidato associado à clorpromazina ou à atropina e xilazina pode ser uma nova opção farmacológica para procedimentos anestésicos de uso rotineiro de curta duração em ratos.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Evandro Chagas, pela permissão de realização deste trabalho. Aos funcionários da Seção do Biotério deste Instituto. Ao Prof. Dr. Waldenei Travassos de Queiroz da Faculdade de Ciências do Pará, pela análise estatística dos resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOOTH, N.H., McDONALD, L.E. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p. 182-185.
- CASTIGLIA, Y.M.M., VIANA, P.T.G., LEMÔNICA, L., CURI, P.R. Efeitos hemodinâmicos do etomidato, tiopental sódico e alfatesin durante indução anestésica e pós-intubação traqueal. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 34, n. 6, p. 413-417, 1984.
- CREMOSI, E., MIZUMOTO, N., RODRIGUES, I.J. Ação do etomidato administrado por injeção única e infusão contínua nas pressões intracranianas e de perfusão cerebral de cães. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.39, n. 1, p. 3-8, 1989.
- KATAYAMA, M. Etomidato: Uma nova opção na indução anestésica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.34, n.6, p. 379-380, 1984.
- KO, J.C.H., THURMON, J.C., BENSON, G.J., TRANQUILI, W.J., OLSON, W. Hemodynamic and anesthetic effects of etomidate infusion in medetomidine-premedicated dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 55, n. 6, p. 842-846, 1994.
- LITHFIELD JUNIOR, J.T., WILCOXON, F. A simplified method of evaluating dose-effects experiments. *Journal Pharmacology*, v. 96, p. 99-113, 1949.
- MASSONE, F. *Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 18-193.
- MOON, P.F. Acute toxicosis in two dogs associated with etomidate – propyleneglycol infusion. *Laboratory Animal Science*, v. 44, n.6, p.590-594, 1994.
- MUIR, W.W., MASON, D.E. Side effects of etomidate in dogs. *Journal American Veterinarian Medicine Animal*, v. 194, n. 10, p. 1430-1434, 1989.
- NAGEL, M.L., MUIR, W.W., NGUYEN, K. Comparison of the cardiopulmonary effects of etomidate and thiamilal in dogs. *American Journal Veterinariy Research*, v. 40, n. 2, p. 193-196, 1979.
- NATALINI, C.C. Profilaxia das mioclonias induzidas pelo etomidato em caninos. *Arquivos da Faculdade de Veterinária da UFRGS*, v.18, p. 85-88, 1990.
- , CAMPELLO, R.V. Anestesia geral intravenosa em caninos com a associação etomidato e fentanil. *A Hora Veterinária*, v. 10, n. 59, p. 38-42, 1991.
- PEDERNEIRAS, S.G., LINHARES, S.F., TEIXIRA FILHO, N., DUARTE, D.F. Estudo comparativo do etomidato com o tiopental como agente de indução anestésica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 37, n. 5, p. 311-319, 1987.
- WERTZ, E.M., BENSON, G.J., THURMON, J.C., TRANQUILLI, W.J., DAVIS, L.E., KORTZ, G.D. Pharmacokinetics of etomidate in cats. *American Journal of Veterinariy Research*, v. 51, n. 2, p. 281-284, 1990.