

ESTUDO HEMATOLÓGICO E CARDIORRESPIRATÓRIO EM CADELAS ANESTESIADAS COM CETAMINA-S/XILAZINA E TILETAMINA/ZOLAZEPAM E SUBMETIDAS A OVÁRIO-HISTERECTOMIA

HEMATOLOGICAL AND CARDIO-RESPIRATORY STUDY IN FEMALES DOGS ANESTHETIZED WITH CETAMINE-S/XILAZINE AND TILETAMINE/ZOLAZEPAM SUBMITTED TO OVARIOHYSTERECTOMY

Moacir Santos de LACERDA¹; Renato Linhares SAMPAIO¹; Thiago Cunha NUNES³

1. Professor, Doutor, Curso de Medicina Veterinária, Hospital Veterinário de Uberaba, Universidade de Uberaba - UNIUBE/FAZU/ABCZ - Uberaba, MG, Brasil. moacir.lacerda@uniube.br; 2. Médico-Veterinário, Curso Medicina Veterinária, Hospital Veterinário de Uberaba - UNIUBE

RESUMO: Avaliou-se o efeito de dois protocolos anestésicos dissociativos sobre o perfil do hemograma e cardiorrespiratório utilizando-se 20 cadelas admitidas para o tratamento cirúrgico de ovário-histerectomia. Os animais foram distribuídos em dois grupos (G). Os do GI administraram-se 0,1 mg/kg de acepromazina e 20 minutos após, 10 mg/kg de tiletamina/zolazepam, ambos via intramuscular; no GII, 0,044 mg/kg de sulfato de atropina e, 20 minutos após, 15 mg/kg de cetamina-S e 1 mg/kg de xilazina na mesma seringa, ambos administrados via intramuscular, em estudo duplo-cego. Foi monitorada a pressão arterial sistólica, saturação periférica de hemoglobina, frequência cardíaca e respiratória e temperatura. Mensuraram-se os parâmetros 30 minutos antes da anestesia, imediatamente antes da anestesia (M0), 15 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos após M0. Para o hemograma coletou-se amostras 30 minutos antes da anestesia, final do estudo (T60) e 24 horas após o término do estudo (T24). Os resultados demonstraram que os valores de hematimetria, hemoglobina, hematócrito, volume globular médio e leucócitos totais diminuíram no tempo 60 (T60) e voltaram a normalizarem após 24 horas. Os fármacos em teste não atuaram significativamente sobre os valores de SpO₂, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e respiratória. O emprego de acepromazina, no pré-tratamento à tiletamina/zolazepam promoveu a redução da temperatura corporal. As associações anestésicas em estudo são protocolos viáveis para anestesia em cadelas submetidas a ovário-histerectomia quanto ao perfil hematológico e cardiorrespiratório.

PALAVRAS-CHAVE: Cão. Anestesia. Hemograma.

INTRODUÇÃO

A associação de fármacos anestésicos tem sido bastante utilizada na prática anestésica com o objetivo de promover a somatória das vantagens, bem como diminuir as desvantagens inerentes à ação isolada dos fármacos. O grupo de substâncias anestésicas formado pela cetamina e tiletamina produz um tipo de anestesia classificada como dissociativa, caracterizada pela interrupção do fluxo de informações para o córtex sensitivo, deprimindo seletivamente alguns centros cerebrais (TRANQUILLI, THURMON, GRIMM, 2007). A anestesia dissociativa é caracterizada por analgesia somática, manutenção dos reflexos oculares (palpebral e corneal), faríngeo e laríngeo, associado ao aumento do tônus muscular (catalepsia), nistagmo, sialorréia e lacrimejamento (MUIR III, HUBBELL, 1995).

Recentemente a forma racêmica da cetamina foi purificada encontrando-se disponível no mercado sob a forma do isômero S(+), a que permite maior analgesia trans e pós-operatório, com menor

incidência de efeito alucinogênico e sobre a frequência cardíaca, além de propiciar uma curta duração com recuperação mais rápida (ADAMS, WERNER, 1997; PFENNINGER, HIMMELSER, 1998; FANTONI, CORTOPASSI, 2002).

Thurmon (1996), Fantoni, Cortopassi, (2002), Morais et al., (2005) e Massone, (2008) sugerem que a cetamina não deve ser aplicada como agente anestésico isolado. Várias substâncias podem inibir ou reduzir os efeitos adversos dos agentes dissociativos, dentre eles os agonistas dos receptores α -adrenérgicos como a xilazina. Os principais benefícios obtidos da associação da cetamina com o grupo de α 2-agonistas estão relacionados com a produção de bradicardia, miorelaxamento de ação central e analgesia, diminuindo ou prevenindo, o efeito estimulante da cetamina sobre o sistema cardiovascular e a instalação da hipertonicidade muscular. Além disso, a analgesia causada pelos α 2-agonistas é principalmente visceral (MASSONE, 2008). A ação simpatomimética da cetamina eleva a frequência cardíaca e produz vasoconstrição periférica, aumentando a pressão arterial

(MASSONE, 2008). Fantoni e Cortopassi (2002) indicam um aumento na temperatura e salivação em gatos submetidos à cetamina.

O uso de cetamina em pequenos animais leva a episódios de hipotermia (pela depressão do centro termorregulador) e hipertemia, provavelmente, decorrente do aumento da atividade muscular ou da recuperação hiperativa (PADDLEFORD, 2001).

Desenvolveu-se a associação tiletamina/zolazepam, nos anos 60, como agente útil para anestesia em várias espécies animais, visando a melhora do relaxamento muscular esquelético, à redução de episódios convulsivos e à melhor analgesia visceral. O seu potencial depressor cardiopulmonar é pequeno, apresentando longa duração de ação e propriedades analgésicas mais satisfatórias que a cetamina (SPINOSA et al., 2006; TRANQUILLI, THURMON, GRIMM, 2007).

O emprego de fenotiazínicos, no pré-tratamento à associação de tiletamina/zolazepam, tem sido contra-indicado pelos fabricantes do anestésico. Ao contrário, Pompermayer et al., (1998) indicam o uso de fenotiazínico previamente à administração de tiletamina/zolazepam.

Os compostos fenotiazínicos, por apresentarem ação sedante, simpatomolítica e antiespasmódica, causam uma ação antagonista às características indesejáveis da associação tiletamina/zolazepam (VERSTEGEN, 1996, ALMEIDA et al, 2000, MASSONE, 2008). Reações idiossincráticas com acepromazina são raras (MEYER, 1997).

Segundo Booth (1992), a acepromazina causa alterações acentuadas na frequência respiratória dos caninos, mas sem alterações na pressão parcial de dióxido de carbono do sangue arterial (PaCO₂) e de oxigênio (PaO₂), na saturação de oxigênio da hemoglobina (SpO₂) e pH.

Este trabalho teve o objetivo de avaliar os efeitos da associação cetamina-S/xilazina e tiletamina /zolazepam sobre os valores do hemograma e possíveis alterações cardiorrespiratórias em cães.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 20 animais, fêmeas da espécie canina, com peso e idades variadas provenientes do Projeto de Extensão junto à Sociedade Protetora de Animais de Uberaba, admitidas para o tratamento cirúrgico de ovário-histerectomia no Centro Cirúrgico de Pequenos Animais do Hospital Veterinário de Uberaba.

Todos os animais foram submetidos a exame clínico geral e laboratorial com o objetivo de obter espécimes clinicamente uniformes aptos a participarem do experimento.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de dez animais cada. O grupo I foi pré tratado com 0,1 mg/kg de acepromazina¹ via intramuscular seguido após 20 minutos da administração de 10 mg/kg da associação de tiletamina/zolazepam², pela mesma via. O grupo II, foi utilizado 0,044 mg/kg de sulfato de atropina³ como medicação pré-anestésica seguida, após 20 minutos da administração de 15 mg/kg de cetamina-S⁴ e 1 mg /kg de xilazina⁵ em uma mesma seringa, em estudo duplo-cego na mesma via protocolado para o grupo I.

A veia cefálica foi canulada após a administração da medicação pré-anestésica e iniciou-se a infusão de Ringer lactato⁶ em bomba de infusão⁷ na taxa de 10 mL/kg/hora durante todo o protocolo.

Durante todo o procedimento cirúrgico foi monitorada a pressão arterial sistólica com doppler vascular⁸, os valores de saturação periférica de hemoglobina com oxímetro de pulso⁹, além das frequências cardíaca com estetoscópio clínico¹⁰ e respiratória pela movimentação do abdome. A temperatura foi aferida pelo uso de termômetro digital¹¹.

Os parâmetros foram mensurados 30 minutos antes da medicação pré-anestésica (controle), imediatamente antes da aplicação das associações anestésicas (M0), 15 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos após a administração.

Para o estudo do hemograma foram coletadas amostras de sangue venoso 30 minutos antes da medicação pré-anestésica (controle), 60

¹ Acepran 0,2% - Univet S.A. Indústria Veterinária – São Paulo

² Zoletil 50 – Virbac do Brasil – São Paulo

³ Sulfato de Atropina 0,5% - Eurofarma Laboratórios Ltda – São Paulo

⁴ Cetamin S - Laboratório Cristália de Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.- Itapira – São Paulo

⁵ Rompum – Bayer Schering Pharma – São Paulo

⁶ Ringer Lactato – Aster Produtos Médicos Ltda – Sorocaba – São Paulo

⁷ Lifmed 200 – Lifemed Industrial de Equipamentos e Artigos Médicos e Hospitalares Ltda – São Paulo

⁸ Doppler Microem – Microem Produtos Médicos Ltda – Ribeirão Preto – São Paulo

⁹ Oxímetro de Pulso Emai Modelo 300 – Transmai Equipamentos Médicos Hospitalares Ltda – São Paulo

¹⁰ Estetoscópio – Littmann – 3M do Brasil Ltda – Sumaré – São Paulo

¹¹ Termômetro Clínico BD – Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda – Juiz de Fora – Minas Gerais

minutos (T60) e 24 horas (T24) após a aplicação das associações anestésicas.

Os valores obtidos foram avaliados pela análise de variância, seguida do teste Tukey para a comparação das médias dentro do mesmo grupo de tratamento e entre os dois grupos experimentais foi utilizado o teste t de Student. Todos os testes foram realizados em nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os animais, de ambos os grupos, não apresentaram vômitos, convulsões, hemorragias

extensas ou outras intercorrências. Os reflexos palpebrais e o tônus mandibular reduzido foram mantidos durante o protocolo experimental

O valor de hemácias, hematócrito e hemoglobina diminuíram no tempo 60 (T60) e voltaram ao normal 24 horas após o estudo. Este fato decorreu provavelmente pela perda sanguínea durante o procedimento cirúrgico (Tabela 1) e o mesmo pode ser observado em relação ao valor de leucócitos totais (Tabela 2). Nesse caso, a resposta aumentada após 24 horas foi atribuída pela necessidade de defesa do organismo em resposta ao ato cirúrgico.

Tabela 1. Valores médios e desvio padrão ($x \pm s$) de hemácias (milhões/ mm^3), hematócrito (%), hemoglobina (g/dl) e de cadelas submetidas a ovário-histerectomia sob anestesia com cetamina-S/xilazina (GI) e tiletamina/zolazepam (GII).

PARÂMETRO	GRUPOS	CONTROLE	T60	T24
HEMÁCEA	GI	5,7 \pm 0,9 ^a	4,1 \pm 1,1 ^{a*}	5,1 \pm 1,32 ^a
	GII	7,3 \pm 0,8 ^b	5,8 \pm 0,9 ^{b*}	7,0 \pm 1,4 ^b
HEMATÓCRITO	GI	35,8 \pm 5,8 ^a	26,8 \pm 8,2 ^a	34,2 \pm 8,3
	GII	45 \pm 4,2 ^b	35,8 \pm 5,6 ^b	44,2 \pm 3,9
HEMOGLOBINA	GI	12,1 \pm 2,5	9,12 \pm 2,5 ^a	11,66 \pm 2,03
	GII	15,6 \pm 2,6	12,42 \pm 1,9 ^{b*}	15,16 \pm 1,6

CONTROLE - antes da medicação pré-anestésica; T60 – 60 minutos após a aplicação das associações anestésicas; T24 - 24 horas após o término do estudo; * diferença significativa com controle dentro do grupo $p < 0,05$; ^{ab} diferença significativa entre os grupos nos tempos estudados $p < 0,05$

Tabela 2. Valores médios e desvio-padrão ($x \pm s$) de leucócitos (mil/mm^3) de cadelas submetidas a ovário-histerectomia sob anestesia com cetamina-S/xilazina (GI) e tiletamina/zolazepam (GII).

GRUPO	CONTROLE	T60	T24
I	12424 \pm 2605,8	6258 \pm 1448,5*	17940 \pm 7240,6
II	9480 \pm 3510,8	8080 \pm 2030,17	17520 \pm 4737,67

CONTROLE - antes da medicação pré-anestésica; T60 – 60 minutos após a aplicação das associações anestésicas; T24 - 24 horas após o término do estudo; * diferença significativa com controle dentro do grupo $p < 0,05$

A análise clínica paramétrica de saturação de oxigênio no sangue arterial (SpO_2) mostrou uniforme durante todo o procedimento e sem diferença estatística em ambos os grupos e tempos. Os achados relativos à oximetria coincidem com os resultados de Almeida et al., (2000) e Veado, (2001), que com o uso de tiletamina/zolazepam e a acepromazina não alteraram significativamente a SpO_2 . Pode sugerir que o nível de queda de hemácias no T60 não foi suficiente para diminuir o carreamento de oxigênio aos tecidos.

Nos dois grupos a pressão arterial sistólica permaneceu sem alterações até o final do período de observação. Não se evidenciaram alterações significativas nas comparações entre os grupos em nenhum dos momentos estudados. Os dados estão de acordo com Almeida et al., (2000) que usaram a acepromazina como medicação pré-anestésica à tiletamina/zolazepam não alterando significativamente a pressão arterial.

A frequência cardíaca aumentou em ambos os grupos quando comparado com o controle. No

grupo I o aumento deve-se ao uso da atropina no período pré-anestésico, inibindo os efeitos parassimpáticos da xilazina (MASSONE, 2008) e estão em desacordo com Morais et al., (2005) que encontraram uma diminuição da frequência cardíaca com o uso de atropina, cetamina-S e xilazina em felinos domésticos.

Os fenotiazínicos exercem bloqueio α -adrenérgico, o qual é importante por causar hipotensão, podendo desencadear taquicardia reflexa (NUNES et al., 1999; MASSONE, 2008), ou mesmo bradicardia. Como neste experimento o grupo pré tratado com acepromazina não apresentou queda na pressão arterial, justifica-se a não-ocorrência de taquicardia reflexa ou devido a ação adrenolítica dos fenotiazínicos atenuando os valores elevados da frequência cardíaca (MASSONE, 2008).

A frequência respiratória manteve-se dentro de parâmetros normais ou ligeiramente elevados devido ao pouco efeito depressor dos agentes dissociativos cetamina e tiletamina. Estes achados estão de acordo com Valadão e Pacchini, (2001).

A frequência respiratória menor no grupo II, quando comparado com a do grupo I, pode ter ocorrido devido aos efeitos dos fenotiazínicos sobre a frequência respiratória (STEPIEN et al., 1995) (Tabela 3). Entretanto, a redução na frequência é normalmente compensada por aumento do volume corrente (MUIR III e HUBBELL, 1995). Os resultados confirmam os achados de Farver et al. (1986), que, associando a acepromazina à cetamina, encontraram diminuição significativa da frequência respiratória após a administração de ambas os fármacos (BOOTH, 1992). Embora os valores sejam menores encontram-se dentro dos valores normais ou pouco aumentados.

Tabela 3. Valores médios ($\bar{x}\pm s$) de frequência respiratória (mov/min) de cadelas submetidas a ovário-histerectomia sob anestesia com cetamina-S/xilazina (GI) e tiletamina/zolazepam (GII).

GRUPO	CONTROLE	M15	M30	M45	M60
I	24 \pm 9,38	33,2 \pm 14,94	39,4 \pm 13,26 ^a	37,4 \pm 12,35 ^a	46,6 \pm 21,88 ^a
II	39,2 \pm 11,77	30,8 \pm 5,3	26 \pm 3,09 ^b	23 \pm 3,22 ^b	23 \pm 1,67 ^b

T15 – 15 minutos após a aplicação das associações anestésicas; T30 – 30 minutos após a aplicação das associações anestésicas; T45 – 45 minutos após a aplicação das associações anestésicas; T60 – 60 minutos após a aplicação das associações anestésicas; ^{ab} diferença significativa entre os grupos nos tempos estudados $p < 0,05$

Os valores médios da temperatura corporal no grupo I mantiveram-se normais, mas diminuíram quando comparados com o controle. No tempo M45 houve um ligeiro aumento e os resultados estão de acordo com Fantoni e Cortopassi (2002) que referem um aumento na temperatura com o uso de cetamina, decorrente do aumento da atividade muscular ou da recuperação hiperativa (PADDLEFORD, 2001) (Tabela 4).

No grupo II a temperatura corporal decresceu significativamente quando comparada com o controle e esta hipotermia pode ser determinada pela depressão do centro termorregulador (PADDLEFORD, 2001) ou o uso de fenotiazínico no pré-operatório (ALMEIDA et al., 2000) (Tabela 4).

Tabela 4. Valores médios ($\bar{x}\pm s$) de temperatura ($^{\circ}\text{C}$) de cadelas submetidas a ovário-histerectomia sob anestesia com cetamina-S/xilazina (GI) e tiletamina/zolazepam (GII).

GRUPO	CONTROLE	M15	M30	M45	M60
I	39,0 \pm 0,71	37,88 \pm 0,63*	37,26 \pm 0,6*	36,8 \pm 0,64*	37,08 \pm 0,95*
II	39,22 \pm 0,2	38,44 \pm 0,24*	37,6 \pm 0,24*	37 \pm 0,32*	36,66 \pm 12,23*

T15 – 15 minutos após a aplicação das associações anestésicas; T30 – 30 minutos após a aplicação das associações anestésicas; T45 – 45 minutos após a aplicação das associações anestésicas; T60 – 60 minutos após a aplicação das associações anestésicas; * diferença significativa com controle dentro do grupo $p < 0,05$

Na análise paramétrica os animais do grupo I obtiveram resultados mais lineares e comportamento transanestésico mais uniforme em relação ao grupo II, sugerindo uma melhor analgesia para este grupo. Baseia-se este fato com os dados de Thurmon (1996) e Pompermayer et al., (1998) que relatam o uso de associações de fármacos com a cetamina e tiletamina para melhorar a qualidade anestésica.

A presente pesquisa não estudou os efeitos analgésicos das associações, a interferência, de maneira isolada, dos fármacos na hematimetria, qualidade da recuperação anestésica, ficando aqui perspectivas para novas pesquisas e possível desenvolvimento de linhas de pesquisa.

CONCLUSÃO

As associações anestésicas cetamina-S/xilazina e tiletamina/zolazepam são protocolos viáveis para anestesia em cadelas submetidas a ovário-histerectomia quanto ao perfil hematológico e cardiorrespiratório.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Estudos Avançados em Medicina Veterinária "José Caetano Borges" e PIBIC/UNIUBE pelo apoio financeiro concedido a esta pesquisa.

A Médica Veterinária, Lidiani Mara Araújo Assis que colaborou na condução desta pesquisa.

ABSTRACT: The effect of two dissociative protocols relating to hemogram and cardio-vascular profiles was assessed, using twenty females dogs admitted for surgical treatment of ovariohysterectomy. The animals were divided into two groups (G). To G1, 0.1 mg/kg of acepromazine was administered and twenty minutes later, 10 mg/kg of tiletamine-zolazepam, both via intramuscular; to G2, 0.044 mg/kg of atropine sulfate and, twenty minutes later, 15 mg/kg of cetamine-s and 1 mg/kg of xylazine in the same syringe, both via intramuscular, in a double blind study. The arterial systolic blood pressure, peripheral hemoglobin saturation, heart rate, respiratory rate and temperature were monitored. These parameters were measured thirty minutes before the anesthetic, immediately before the anesthetic (M0), 15 (M1), 30 (M2), 45 (M3) and 60 (M4) minutes after M0. For the hemogram, samples were collected 30 minutes before the anesthetic, at the end of the study (T60) and 24 hours after the end of the study (T24). The results showed that the value for the erythrocyte, hemoglobin, hematocritus, mean globular volume and total leucocytes, diminished at the time 60 (T60) and were normalized again after 24 hours. The substances undergoing tests did not react significantly on the SpO₂ values, systolic blood pressure, heart beats and respiratory frequency. The use of acepromazine in the pre-treatment for tiletamine/zolazepam led to a diminishment of the body temperature. The anesthetic associations under study are viable protocols for anesthesia in females dogs submitted to ovariohysterectomy, when relating to the hematological and cardio-respiratory profiles.

KEYWORDS: Dog. Anaesthesia. Hemogram.

REFERÊNCIAS

ADAMS, H. A.; WERNER, C. Vom razemat zum eutomer: (S)-ketamin?. *Anaesthesist*, v. 46, n. 12, p. 1026-1042, 1997.

ALMEIDA, E. M. P.; NUNES, N.; FANTINATTI, A. P.; SANTOS, P. S. P.; BOLZAN, A. A.; REZENDE, M. L. Efeitos cardiorrespiratórios da associação de tiletamina/zolazepam em cães (*Canis familiaris*) pré tratados ou não pela acepromazina. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 00-00, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/> acesso em: 22 jul. 2009.

BOOTH, N. H. Agentes psicotrópicos. In: BOOTH, N. H, McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara & Koogan, 1992. Cap. 17, p. 289-314.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Rocca, 2002, p. 389.

FARVER, T. B.; HASKINS, S. C.; PATZ, J. D. Cardiopulmonary effects of acepromazine and the subsequent administration of ketamine in the dog. *American Journal Veterinary Research*, v. 47, n. 3, p. 631-41, 1986.

TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. USA: Blackwell Publishing, 2007, p. 1096.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 89-93.

MEYER, E. K. Rare, idiosyncratic reaction to acepromazine in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 210, n. 8, p. 1114-15, 1997.

MORAIS, M. C. B.; PAULA, V. V.; JÚNIOR ALVES, R. B. Avaliação das associações anestésicas: atropina/cetamina-S/xilazina e acepromazina/cetamina-S/midazolam em felinos domésticos (*Felis domestica*). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 98-104, 2005.

MUIR III, W. W.; HUBBEL, J. A. E. **Handbook of veterinary anesthesia**. 2.ed. St. Louis : Mosby, 1995. p. 19-38.

NUNES, N.; MASSONE, F.; POMPERMAYER, L. G.; PIROLO, J. Estudo da atividade antiarritmogênica da levomepromazina em cães submetidos à anestesia pela quetamina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 29, n. 2, p. 291-5, 1999.

PADDLEFORD, R. R. **Manual de anestesia em pequenos animais**. 2 ed. São Paulo:Rocca, 2001, p. 423.

PFENNINGER, E.; HIMMELSER, S. The clinical use of S (+) – ketamine, a determination of its place. **Anaesthesiol. Intensivmed Notfallmed Schmerzther**, v. 37, n. 12, p. 764-70, 1998.

PLUMB, D. **Veterinary drug handbook**. 2 ed. Iowa: Iowa State University, 1995. 790p.

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.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 897.

STEPIEN, R. L.; BONAGURA, J. D.; BEDNARSKI, M.; MUIR III, W. W. Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. **American Journal Veterinary Research**, v. 56, n. 1, p. 78-84, 1995.

THURMON, J. C. Injectable anesthetic agents and techniques in ruminant and swine. **Veterinary Clinical North America**, v. 2, p. 567-91, 1996.

VALADÃO, C. A. A.; PACCHINI, C. E. Efeitos cardiorrespiratórios da tiletamina-zolazepam em cães hipovolêmicos. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 53, n. 1, p. 44-51, 2001.

VEADO, J. C. Associação tiletamina-zolazepam na anestesia dissociativa de cães. Protocolo original de utilização. **Revista Brasileira de Saúde Produção Animal**, Salvador, v. 1, n. 1, p. 19-26, 2001.

VERSTEGEN, J.; DELEFORGE, J.; DEMBLON, D.; ROSILLON, D. Non-linear relationship between bioavailability and dose after oral administration of four single doses of acepromazine in dogs and cats. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 23, n. 2, p. 47-51, 1996.