

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

EFEITOS DO PROPOFOL
NA DOSE DE 20 mg/kg VIA INTRACELOMÁTICA EM
RÃS TOURO *Lithobates catesbeianus* SHAW, 1802

Jerônimo Luiz Cardoso

Médico Veterinário

UBERLÂNDIA – MINAS GERAIS – BRASIL

Maio - 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

EFEITOS DO PROPOFOL
NA DOSE DE 20 mg/kg VIA INTRACELOMÁTICA EM
RÃS TOURO *Lithobates catesbeianus* SHAW, 1802

JERÔNIMO LUIZ CARDOSO

Orientador: Prof. Dr. André Luiz Quagliatto Santos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – UFU – como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias (Saúde Animal)

UBERLÂNDIA – MINAS GERAIS – BRASIL

Maio – 2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

C268a Cardoso, Jerônimo Luiz, 1956-

2012 Efeitos do Propofol na dose de 20 mg/kg via intracelomática em rãs touro *Lithobates Catesbeianus* Shaw, 1802 / Jerônimo Luiz Cardoso. -- 2012.

42 f. : il.

Orientador: André Luiz Quagliatto Santos.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

Inclui bibliografia.

1. Veterinária - Teses. 2. Anestesia veterinária - Teses. 3. Propofol - Teses. 4. Anfíbio - Teses. I. Santos, André Luiz Quagliatto. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. III. Título.

CDU: 619

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

JERÔNIMO LUIZ CARDOSO – Uberlândia, 14 de novembro de 1956. Iniciou o curso de Medicina Veterinária na Faculdade Federal de Uberlândia – UFU – no segundo semestre de 1979 e graduou-se em julho de 1983. Em 28 de fevereiro de 1984, inaugurou a Clínica Veterinária Annimais e Cia em sociedade com dois colegas de profissão, da qual atualmente é o único proprietário. No ano de 1987 esteve presente como participante no Congresso Brasileiro da Anclivepa - Associação de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais – em Guarujá/SP. Em maio de 1998 participou de um curso no laboratório Fort Dodge sobre vacinas e medicamentos para animais, realizado na cidade Fort Dodge, no estado de Iowa, nos Estados Unidos da América - EUA. No mês de agosto do ano de 2009, iniciou a Pós Graduação em Medicina Veterinária na UFU.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

A Deus Pai Todo Poderoso, que na sua infinita sabedoria e amor, me permitiu esta oportunidade e experiência, e por me guiar e proteger em todos os momentos. O Senhor é minha força.

A minha esposa, Fabiana, e às minhas filhas, Karine e Camilla, por toda ajuda, apoio, força e incentivo que me deram ao longo desse curso e pela paciência que tiveram comigo em todos os momentos.

Aos meus pais, Léto e Jassy, por seu amor e seus conselhos em todas as decisões ao longo da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

Ào Prof. Dr. André Luiz Quagliatto Santos pela amizade, apoio, ensinamentos e orientações ao trabalho;

À colega Angelita Honorato pela ajuda e atenção com a confecção deste trabalho;

À Dra. Anna Monteiro Correia Lima Ribeiro, Dr. Duvaldo Eurides, Dr. Frederico Ozanam Carneiro e Silva e demais professores, amigos, colegas do curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias e do LAPAS (Laboratório de Pesquisas em Animais Silvestres) pelos ensinamentos, apoio e ajuda durante todo o curso de mestrado;

À Universidade Federal de Uberlândia – UFU – pois me possibilitou participar do Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias.

SUMÁRIO

	Página
I.INTRODUÇÃO.....	12
II.REVISÃO DA LITERATURA.....	14
III.MATERIAL E MÉTODO.....	19
IV.RESULTADOS.....	24
V.DISCUSSÃO.....	29
VI.CONCLUSÕES.....	33
VII.REFERÊNCIAS.....	34

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Fotografia da aplicação de Propofol via intracelomática na região do abdômen ventral próximo a linha mediana em uma rã-touro, espécie <i>Lithobates catesbeianus</i> .	18
Figura 2 Fotografia do uso do Doppler para aferir os batimentos cardíacos em uma rã-touro, espécie <i>Lithobates catesbeianus</i> .	18
Figura 3 Fotografia do pinçamento da falange do membro torácico direito com pressionamento no periósteo, como teste para avaliação da sensibilidade dolorosa em uma rã-touro, espécie <i>Lithobates catesbeianus</i> .	20
Figura 4 Fotografia do pinçamento cutâneo da membrana interdigital do membro pélvico direito, como teste para avaliação da sensibilidade dolorosa em uma rã da espécie <i>Lithobates catesbeianus</i> .	20
Figura 5 Média dos escores de locomoção nos diferentes tempos em anfíbios da espécie <i>Lithobates catesbeianus</i> anestesiados com Propofol.	22
Figura 6 Média dos escores de manipulação nos diferentes tempos em <i>Lithobates catesbeianus</i> anestesiados com Propofol.	23
Figura 7 Média das freqüências cardíacas em anfíbios da espécie <i>Lithobates catesbeianus</i> anestesiadas com Propofol.	24
Figura 8 Fotografia de uma rã da espécie <i>Lithobates catesbeianus</i> na posição de relaxamento muscular em escore três.	25
Figura 9 Média dos escores de relaxamento muscular nos diferentes tempos em <i>Lithobates catesbeianus</i> anestesiados com Propofol.	26

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1 Tempo aproximado de perda e retorno da reação postural de endireitamento (RPE), nas rãs-touro analisadas neste estudo	25

EFEITOS DO PROPOFOL
NA DOSE DE 20 mg/kg VIA INTRACELOMÁTICA EM RÃS TOURO
Lithobates catesbeianus, SHAW 1802)

RESUMO - Este trabalho foi executado no intuito de avaliar os efeitos do anestésico propofol em anfíbios, no caso rãs-touro (*Lithobates catesbeianus*). Utilizou-se dez exemplares da espécie, com peso médio de $157,5 \pm 9,67$, gramas, observando-se durante o experimento, temperaturas e umidades médias ambientes de $25,6 \pm 0,03$ °C e de $59,70 \pm 0,01$ % respectivamente. Aplicou-se o anestésico propofol na dose de 20mg/kg/IC na região abdominal ventral, próximo a linha mediana. As frequências cardíacos dos animais foram monitorados com auxílio do Doppler Vascular Eletrônico. Durante o período trans-anestésico, utilizou-se escores subjetivos com relação aos parâmetros estipulados: locomoção, relaxamento muscular, manipulação, estímulos dolorosos nos membros torácicos e pélvicos, freqüência cardíaca, perda da reação postural de endireitamento (RPE) e retorno da RPE ou deambulação. Todos os animais mantiveram resposta aos estímulos dolorosos nos membros. Esse fármaco demonstrou-se ser ideal para execução de procedimentos clínicos, coleta de amostras biológicas, realização de contenção e auxiliar em anestesia balanceada nessa espécie, porque promoveu relaxamento muscular, facilidade de manipulação e com alta margem de segurança no retorno da sedação, não apresentando efeito analgésico. Não houve nenhum significante decréscimo nos batimentos cardíacos desses animais.

Palavras-chave: anfíbios, contenção farmacológica , sedação

EFFECTS OF PROPOFOL
THE DOSE OF 20 mg/kg INTRACELOMATIC VIA IN BULL FROGS
Lithobates catesbeianus, SHAW 1802

SUMMARY - This work was executed in order to evaluate the effects of Propofol anesthetic in bull frogs amphibians (*Lithobates catesbeianus*). It was used ten exemplares of species, with average weight of 157,5 grams, staying, at the moment of the experiment, at ambient temperature and humidity of 25,6°C and 59,70%, respectively. Anesthetic was applied with Propofol 20 mg/kg/IC in the ventral abdomen. The heart frequency of the animals was monitored with the Electronic and Vascular Doppler. During transanesthetic period, it was used subjective scores in relation of the stipulate parameters: locomotion, muscle relaxation, manipulation, painful stimulus at thoracic and pelvic members, cardiac frequency, loss the reaction straightening postural (RSP) and return of the RSP or ambulation. All the animals maintained response to the painful stimuli in the limbs. This drug demonstrated being ideal for the execution of clinical procedure, biology sample collection, contention and assistant in balanced anesthesia on that species, because promoted muscle relaxation and facility of manipulation, with high security margin in the return of the sedation, no presentation analgesic result. There wasn't any significant decrease at the cardiac beats of these animals.

Keywords: amphibians, containment farmacologyc, sedation

I. INTRODUÇÃO

Os animais silvestres estão sendo criados para fins comerciais e é uma atividade recente no criatório brasileiro. Dessa forma os recursos naturais estão sendo valorizados e utilizados de maneira sustentável, gerando uma fonte de proteína animal dentro das condições ambientais no trópico sul-americano (SÁ et al. 2004).

A rã-touro (*Lithobates catesbeianus*, Shaw 1802), anfíbio da ordem Anura (CRAWSHAW, 1993), pertencente à família Ranidae, é animal heterotérmico, cujo metabolismo depende da temperatura ambiente (ORR, 1986; BRAGA & LIMA, 2001), e é uma predadora aquática (WERNER & ANHOLT, 1996). Essa espécie originou-se na América do Norte sendo introduzida no Brasil mais precisamente no estado do Rio de Janeiro, na década de 1930, onde conseguiu adaptar-se ao clima brasileiro, sendo inicialmente direcionada para a criação exótica (AFONSO, 2004; CASTRO et al. 2008). É um animal de alta prolificidade, tornando-se uma boa opção para os criadores, pois tem elevada qualidade biológica, com excelente ganho de peso em curto espaço de tempo quando comparadas com as espécies nativas brasileiras (AGOSTINHO, 1995).

Atualmente há um aumento no interesse pelas áreas da clínica e cirurgia em anfíbios, dentro da prática na Medicina Veterinária. Várias drogas têm sido usadas como anestésicos, dentre estas incluem ketamina por injeção sistêmica (GREEN, 1979) e outras ciclohexanones, tais como tiletamina combinada a zolazepam (LETCHER & DURANTE, 1995); benzocaína (VANABLE, 1985; WRIGHT, 1996, GUÉNETTE & LAIR, 2006); anestésicos voláteis: metoxiflurano, halotano, e isoflurano administrados por via tópica ou imersão em água (WASS & KAPLAN, 1974; STETTER et al. 1996; WRIGHT, 1996; SMITH & STUMP, 2000); injeção intracelomática de medetomidina ou barbituratos (VON ESSE & WRIGTH, 1974; GREEN, 1979; LAFORTUNE; MITCHELL & SMITH, 2001); e uso de óleo de cravo da índia ou eugenol em forma de banhos nesses animais (LAFORTUNE; MITCHELL & SMITH, 2001; GUÉNETTE & LAIR, 2006; GUÉNETTE et al. 2007). Outra substância é o Metanosulfato de tricaina (MS222), usada comumente há vários anos como agente para induzir a anestesia em rãs (LETCHER, 1992; DOWNES, 1995; MADER, 1996).

A contenção farmacológica para realização de exames físicos de rotina com procedimentos diagnósticos e terapêuticos são frequentemente necessários em

instituições zoológicas, nos animais selvagens e exóticos de vida livre (BIENZLE & BOYD, 1992). Segundo CRAWSHAW (1993), a mesma é necessária em procedimentos prolongados e dolorosos. Entretanto, são escassos os estudos farmacocinéticos realizados nesses anuros, sendo a eficácia e a segurança de muitos destes métodos ainda desconhecidas (HEATLEY, 2000). Existem algumas investigações e outras já citadas acerca da anestesia e contenção farmacológica de anfíbios, entre essas o uso de tiletamina e zolazepam em rã-touro e rã-leopardo (LETCHER & DURANTE, 1995); tiopental em rã-touro (DOWNES et al. 1999); isoflurano, halotano, cloridrato de cetamina, cloreto de benzalcônio e metanosulfato de tricaina (MS-222) em espécies variadas de anfíbios (LETCHER, 1992; WRIGHT, 2006) e etomidato em sapos do gênero *Bufo* (DENADAI et al. 2005; BOSSO et al. 2006).

Outro anestésico, o propofol, componente do grupo dos alqui-fenóis, é encontrado na fórmula de 2,6-diisopropifeno (MASSONE, 1999), com pouca solubilidade aquosa, lipossolúvel, unido às proteínas plasmáticas em torno de 97 a 98%, e é rapidamente depurado e distribuído pelo organismo (FANTONI; CORTOPASSI & BERNARDI, 1999). De acordo com MASSONE (1999), ele apresenta-se em emulsão aquosa a 1%, incluindo 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,2% de fosfolipídeo de ovo purificado, em coloração branacenta, estéril, já preparada para uso, com peso molecular de 178 e pH de 6 a 8,5. Tem propriedades hipnóticas em animais, sendo apropriado para indução e manutenção da anestesia (REVES & GLASS, 1993), pois age como um agente anestésico geral injetável, segundo SCHUMACHER & YELEN (2006). Com essas características farmacocinéticas, tanto a indução quanto a recuperação anestésicas, ocorrem em um curto espaço de tempo (FANTONI; CORTOPASSI & BERNARDI, 1999).

A esse fármaco associam-se alta incidência de movimentos mioclônicos, efeitos relacionados à atividade no tronco encefálico ou em estruturas cerebrais profundas (REVES & GLASS, 1993). Ele pode ocasionar alguns efeitos colaterais como queda na pressão arterial (VALLE et al. 1991), diminuição do débito cardíaco e mínima alteração da frequência cardíaca (ALVES; DOREA & ANDRADE, 2002).

Com a escassez de informações sobre o uso de analgésicos e anestésicos usados em *Lithobates catesbeianus* e com o aumento da criação destes, objetivou-se, no presente trabalho, avaliar os efeitos do propofol na dose 20 mg/kg, via intracelomática (IC), para avaliação da profundidade de cada quadro apresentado e na determinação do estado de anestesia pela observação de várias e distintas fases.

II. REVISÃO DA LITERATURA

A rã-touro é um anfíbio da espécie *Lithobates catesbeianus* Shaw (1802) pertencente à classe Amphibia, ordem Anura e família Ranidae. Produtores rurais interessados em diversificar a propriedade têm usado esse animal devido ao seu bom preço de mercado e baixo custo de produção (CASTRO et al. 2008).

Segundo WERNER & ANHOLT (1996), o ambiente da rã-touro é basicamente aquático. A pele é úmida e bem vascularizada, recebe ramificações da artéria pulmonar e realizando a principal tomada de oxigênio. Ela serve como órgão de osmorregulação, onde ocorre um influxo osmótico de água (NIELSEN, 2002).

Os anfíbios têm seu metabolismo inteiramente dependente da temperatura ambiente, característica de um animal ectotérmico (ORR, 1986; BENNETT, 1991; BRAGA & LIMA, 2001; RANDALL; BURGGREN & FRENCH, 2002; CUBAS & BAPTISTOTTE, 2007). Apresentam baixa metabolização corporal e por isso precisam de calor vindo do meio ambiente (RANDALL; BURGGREN & FRENCH, 2002). Segundo BRAGA & LIMA (2001), os melhores resultados no desempenho de uma rã-touro nas condições de laboratório, foram obtidos quando o controle de temperatura ambiente ficou entre 25,1°C e 30,4°C (graus Celsius).

Segundo BENNETT (1996) e BENNETT, SCHUMACHER & HEDJAZI-HARING (1998), a anestesia pode ser dividida em: indução, anestesia, anestesia cirúrgica e recuperação. A indução anestésica é abrangida no período entre o uso do fármaco e a perda da reação postural de endireitamento (RPE). Anestesia é o tempo que vai da perda ao retorno do RPE. Anestesia cirúrgica ocorre quando há perda de resposta a qualquer estímulo nos membros, pescoço e na cauda em animais que a possui. Recuperação abrange o tempo entre o retorno de RPE e das condições pré-anestésicas.

STEFFEY (2003) relatou em seu estudo que o objetivo primário da anestesia é fazer com que o animal não sinta dor, pois, caso contrário, não seria uma ação anestésica ideal. Para CRAWSHAW (1993), usa-se anestésico na contenção farmacológica em longos e dolorosos procedimentos em anfíbios. Segundo BENNETT (1991), pode ocorrer lenta metabolização e demorada excreção desse fármaco.

O propofol apresenta algumas características como efeitos rápidos de indução anestésica e recuperação (FANTONI; CORTOPASSI & BERNARDI, 1999; SCHILLIGER,

2000; BRANSON, 2003), e ausência de analgesia (BRANSON, 2003; MEDEIROS et al. 2004). Conforme WRIGHT (1994) e WRIGHT (2006), esse fármaco demonstra uma incoerência na ligação entre os tempos de indução e de recuperação, e na profundidade anestésica. Ao atuar no sistema cardiovascular, ele não abala a sensibilidade dos barorreceptores (FANTONI; CORTOPASSI & BERNARDI, 1999), reduz levemente a pressão arterial ao diminuir a resistência vascular periférica (WHITWAM et al. 2000; NISHIMORI et al. 2005), provoca os efeitos de vasodilatações arterial e venosa e debilita as contrações do miocárdio (FANTONI, 2002; EVER & CROWDER, 2005; FANTONI, 2009). Esse agente reduz o débito cardíaco, o fluxo sanguíneo e o consumo metabólico de oxigênio no encéfalo, contudo, com leve alteração da freqüência cardíaca (ALVES; DOREA & ANDRADE, 2002).

De acordo com MIRENDA & BROYLES (1995), o propofol possui alto grau lipofílico transpõe ligeiramente a barreira hematoencefálica. THURMON & TRANQUILLI (1996) e PAIN et al. (2002), afirmam que esse agente deprime o sistema nervoso central (SNC) ao aumentar os efeitos inibitórios do neurotransmissor ácido gama aminobutírico (GABA) em receptores GABAérgicos e diminuir a ação metabólica cerebral (BRANSON, 2003). Ele é biotransformado principalmente no fígado através de glicuronização e sulfoxidação em metabólitos pouco funcionais, expelidos por via renal pela urina (FANTONI; CORTOPASSI & BERNARDI, 1999). Porém sua purificação transpõe o fluxo sanguíneo hepático e ocorre no plasma e em outras vias extra-hepáticas (ZORAN., RIEDESEL & DYER, 1993; FRANGEN, 1996; TREVOR & MILLER, 2002).

É um fato a presença e a severidade da dor nestes animais, que podem não ser adequadamente reconhecidas, segundo MACHIN (1999) e GREENACRE et al. (2005), pois os anfíbios possuem os componentes neurológicos para os mecanismos da dor diferentes do que em outros vertebrados (MACHIN, 2001). Segundo MAMA (1998), o propofol tem ação analgésica limitada, portanto faz-se necessário associá-lo a um analgésico. No entanto, de acordo com ÁVILA JÚNIOR (2005), mesmo administrando-se o propofol associado ao butorfanol e a fentanila em tartarugas da espécie *Podocnemis expansa* não foi possível obter aumento na analgesia.

Ainda é pequeno o número de estudos referentes ao uso de fármacos em anfíbios, apesar do crescente interesse na área. Rãs da espécie *Xenopus laevis* na imersão em solução de propofol na dose de 88 mg/L por 15 minutos apresentaram uma breve e superficial anestesia e uma analgesia com duração mínima de 30 minutos, enquanto que

em altas concentrações (175 e 350 mg/L) causou a morte dos animais (GUÉNETTE; BEAUDRY & VACHON, 2008). Esse mesmo anestésico na dose de 10 mg/kg, quando injetado de forma perivasicular no plexo sublingual da espécie *Rana pipiens* levou a sedação, mas apenas 58% das rãs testadas demonstraram presença do fármaco, não obtendo eficiência necessária para procedimentos cirúrgicos (HUTCHISON; WHITFORD & KOHL, 1968).

Em outro experimento, o propofol foi administrado via intracelomática em rãs da espécie *Pelodryas caerulea*, na dose de 30 mg/kg e resultou em uma adequada anestesia (VON ESSE & WRIGHT, 1974). Recentemente, esse anestésico foi administrado para os animais *Xenopus laevis* através do banho de imersão na dose de 88 mg/L, e obteve-se deste uma ação anestésica curta e superficial como já citado, dessa forma mostrou-se pouco efetivo nesses animais (GUÉNETTE; BEAUDRY & VACHON, 2008).

Segundo CAKIR & STRAUCH (2005), os sistemas cardiovascular e respiratório dos animais heterotérmicos são sensíveis à ação depressiva dos agentes anestésicos. ALVES, DOREA & ANDRADE (2002), afirmam que com a administração do propofol, os animais conseguem manter uma regular estabilidade cardiovascular. No entanto, GOODCHILD & SERRÃO (1989), MAGELLA & CHEIBUB (1990) e EVERS & CROWDER (2005) ressaltam que quanto maior for a dose dessa droga maior será a sua influência na depressão do aparelho cardiovascular.

O propofol é um anestésico geral que aumenta a função dos receptores ácidos gama-aminobutíricos (GABA) (HALES & LAMBERT, 1991; ORSER et al. 1994). Esta substância, unida a esses receptores, leva à depressão do sistema nervoso central, promovendo, em seguida, inconsciência e imobilidade (NELSON et al. 2002; WILLIAMS & AKABAS, 2002). No cérebro da rã-touro, a droga age em mais células imunorreativas GABA do que no de *Xenopus laevis* (HOLLIS & BOYD, 2005). Esta ação farmacológica característica sugere níveis diferentes de anestesia, numa mesma concentração do agente, nos anfíbios (GUÉNETTE, BEAUDRY & VACHON, 2008). COTTEN et al. (2009) administrando etomidato-metoxicarbonil, produziu um acréscimo de potencial na função destes receptores e perda do reflexo de endireitamento em girinos.

Ao se anestesiar rãs da espécie *Rana pipiens* através de banho de imersão em óleo de cravo na concentração de 315 mg/L alcançou-se o resultado anestésico esperado na maioria dos animais (LAFORTUNE; MITCHELL & SMITH, 2001; GUÉNETTE & LAIR, 2006). A molécula ativa do óleo de cravo, o eugenol, foi utilizada na concentração

de 350 mg/ml para anestesiá rãs por 15 minutos (GUÉNETTE et al. 2007), obtendo-se anestesia para a cirurgia em torno de 30 minutos e recuperação em uma a duas horas (GUÉNETTE, BEAUDRY & VACHON, 2008).

Os relatos de DENADAI et al. (2005) e BOSSO et al. (2006), nos experimentos com etomidato em sapos do gênero *Bufo*, mostram que ocorreu perda da capacidade de locomoção, relaxamento muscular satisfatório e facilidade de manipulação nesses animais. O mesmo foi constatado por DE SIMONE et al. (2010) ao administrarem esse fármaco em rãs-touro com diferentes doses.

De acordo com DOWNES et al. (1999), com o uso do tiopenal em rãs-touro há a perda da RPE com manutenção de respostas nociceptivas e alta mortalidade desses animais. Eles propõem a exclusão desse fármaco em prática anestésica de anfíbios.

Em anfíbios, consegue-se uma boa ação anestésica com os seguintes fármacos: benzocaína, eugenol e tricaína metano sulfonato (MS222), (GUÉNETTE; BEAUDRY & VACHON, 2008). A tricaína metano sulfonato também tem sido usada com eficiência para imobilizar (WAYSON et al. 1976). Ela causa perda da reação postural de endireitamento (RPE) (WATT et al. 2008; COTTEN et al. 2009), e é encontrado como um sal ácido hidrossolúvel presente na forma não ionizada (LETCHER, 1992; CRAWSHAW, 1993; DOWNES, 1995; WRIGHT, 2001). Esse agente, que é um indutor anestésico, quando dissolvido na água em concentrações apropriadas para anestesia de 10 a 20 minutos, apresenta um pH de aproximadamente três, sendo esta a razão de se preparar uma solução tampão. No entanto, ainda assim, eritemas em áreas de pele clara, como no ventre do abdômen, podem ocorrer durante a indução anestésica com este fármaco. Além disso, a manipulação deve ser feita com cautela devido a sua toxicidade. (GUÉNETTE et al. 2007).

Benzocaína (1% álcool) em solução de 0,02% a 0,03% foi usada nos anfíbios e alcançou a etapa de anestesia cirúrgica (VANABLE, 1985; WRIGHT, 2001) com recuperação em torno de 60 minutos. O creme de benzocaína a 20% ao ser utilizado em uso tópico imobilizou as rãs e a anestesia ocorreu em 50% dos animais por aproximadamente 15 minutos (GUÉNETTE & LAIR, 2006).

Anestesia breve, de 10 a 30 minutos, ocorreu em pequena porcentagem nos animais da espécie *Xenopus laevis* pela administração tópica de isoflurano (SMITH & STUMP, 2000).

Nos anfíbios, o uso de barbitúricos se faz com muita precaução devido à pequena margem de segurança desse fármaco (WRIGHT, 2001). Doses menores de cetamina ou Tiletamina em associação com o Zolazepam, por meio de injeções intramusculares, não induziram anestesia e o aumento dessas doses ocasionou elevados índices de mortalidade em rãs-touro e leopardo (WRIGHT, 1994; LETCHER & DURANTE, 1995; WRIGHT, 2006).

III. MATERIAL E MÉTODO

Utilizaram-se dez rãs-touro adultas hígidas, de ambos os sexos, sendo cinco machos e cinco fêmeas sem patologias aparentes, provenientes do ranário da própria instituição, de acordo com parecer favorável número 167/10 da CEUA (Comissão Ética na Utilização de Animais) para por em prática o referido protocolo anestésico, sendo realizado no Laboratório de Pesquisa em Animais Silvestres, da Universidade Federal de Uberlândia (LAPAS/UFU).

Os espécimes foram lavados, pesados e conferidos em uma balança simples (Modelo 9094, Toledo, São Bernardo do Campo, SP, Brasil). Apresentaram peso médio de $157,5 \pm 9,66$ gramas, sendo esse resultado corporal compatível com seus tamanhos e idades. Em seguida, foram identificadas individualmente por meio de uma fita adesiva numerada e ficaram alojadas em tanques com água na temperatura média de 28 °C (graus Celsius).

A pesquisa foi realizada no mês de dezembro de 2011, tendo como condições climáticas um tempo quente e úmido, onde a temperatura diária oscilou em media $26,5 \pm 0,50$ graus Celsius. A quantidade de calor existente no ambiente foi acompanhada e registrada no início e final de cada experimento com a utilização de termohigrômetro (marca/modelo CE/ABS) disposto no local, onde a média desta foi de $25,6 \pm 0,03$ °C, considerada dentro da faixa de conforto térmico para a espécie, e a da umidade relativa do ar de $59,70 \pm 0,01\%$, sem diferenças significativas.

A contenção das rãs-touro foi feita manualmente, posicionando-as em decúbito ventro - dorsal para facilitar a repressão física, sujeitas a limpeza e prévia antisepsia com gaze embebida em álcool-iodo-álcool na região abdominal. O anestésico propofol, com nome comercial propovan, na concentração de 10 mg/ml, foi administrado pelo manipulador em um animal de cada vez, para que fosse possível acompanhar seus efeitos, por meio da penetração de uma agulha hipodérmica com medida de 13x4,5 mm, acoplada em seringa estéril e descartável de um mL (Med-Hut, Curitiba, PR, Brasil), via direta na parte abdominal ventral próximo a linha mediana, na dose de 20mg/kg, via intracelomática. O tempo zero foi o momento da aplicação deste fármaco. (Figura 1).

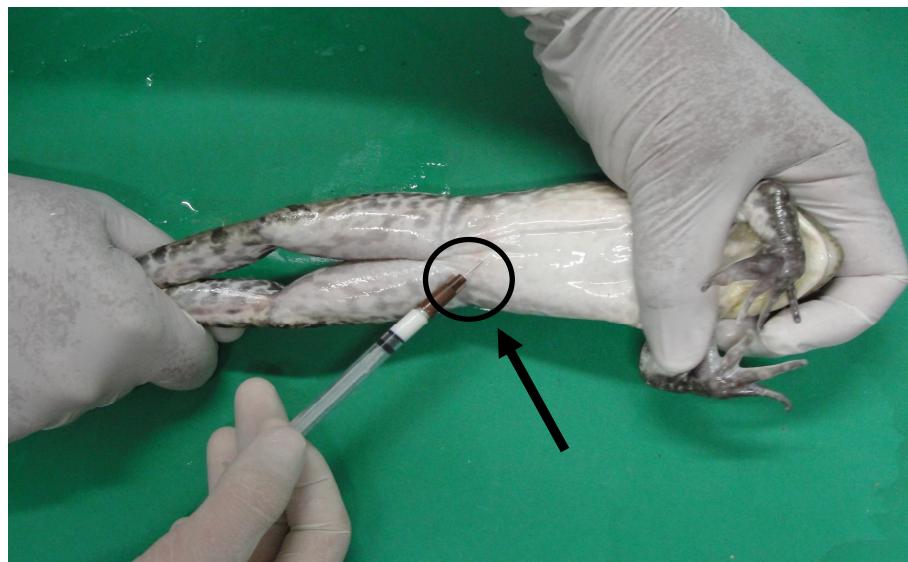


Figura 1: Fotografia da aplicação de propofol via intracelomática na região do abdômen ventral próximo a linha mediana em rã-touro, *Lithobates catesbeianus*. Uberlândia-MG, 2011.

Os batimentos cardíacos de todos os exemplares foram aferidos com o aparelho Doppler Vascular Eletrônico (Modelo DV-2001, Microem, Ribeirão Preto, SP, Brasil), sobre os vasos da base do coração na posição de decúbito, citado acima, nos tempos zero (imediatamente após a aplicação do fármaco), 10, 30, 60, 90, 120 minutos após aplicação do anestésico (Figura 2).

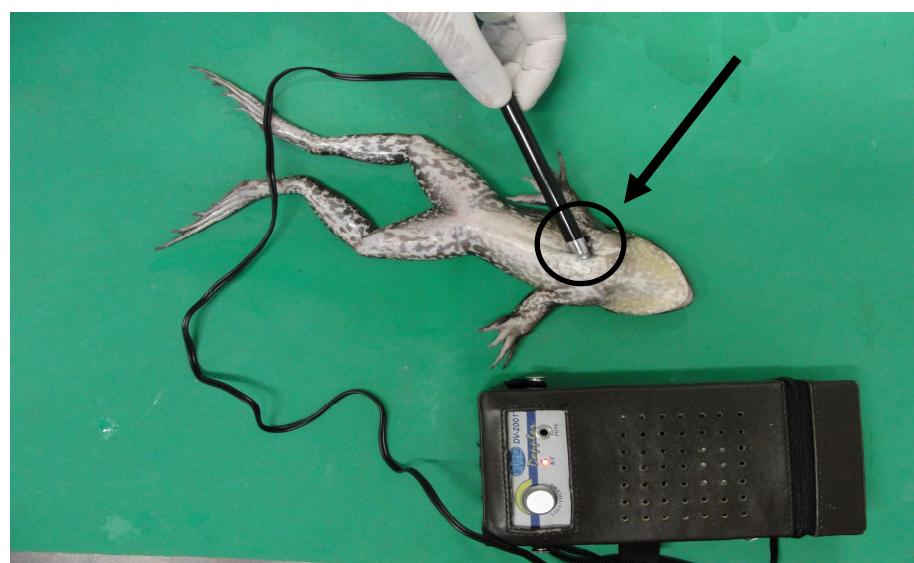


Figura 2: Fotografia do uso do Doppler para aferir os batimentos cardíacos em *Lithobates catesbeianus*. Uberlândia- MG, 2011.

Concluída a aplicação do propofol, os animais foram mantidos em contato com compressas úmidas, a fim de evitar a rápida perda de água por evaporação devido às suas peles serem finas e sem escamas (CURTIS, 1997).

Os animais foram avaliados e os dados anotados, com assistência de uma ficha anestésica e pinça hemostática Kelly curva de 16 centímetros (cm) durante o período trans-anestésico, nos tempos decorridos em zero, cinco, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 minutos pelos seguintes parâmetros: atividade locomotora, relaxamento muscular, estímulos dolorosos nos membros torácicos e pélvinos, facilidade de manipulação, freqüência cardíaca, perda da reação postural de endireitamento (RPE) e retorno da reação postural de endireitamento (RPE).

Os escores subjetivos adotados foram de *um* para efeito ausente, *dois* para intermediário e *três* para profundo. Quanto ao teste de estímulos dolorosos nos membros torácicos e pélvinos, o escore zero refletia presença de resposta ao pinçamento e o um significava ausência a esse ato.

Conforme a metodologia empregada por BIENZLE & BOYD (1992), no seu experimento em tartarugas da espécie *Chelydra serpentina*, os parâmetros acima foram avaliados da seguinte forma:

- a) Locomoção:** (um) animal com capacidade normal para se mover, (dois) dificuldade de locomoção, e (três) ausência de movimento;
- b) Relaxamento muscular:** (um) animal mantido com a cabeça para cima ou retraída, e certa dificuldade do avaliador de estender os membros torácicos e pélvicos, (dois) uma situação intermediária, e (três) cabeça e membros descontraídos;
- c) Manipulação:** (um) dificuldade de flexão e extensão da cabeça, membros torácicos e pélvinos e na abertura da boca do animal manualmente pelo avaliador, (dois) situação intermediária, e (três) nenhuma resistência ao manuseio da cabeça, membros e abertura da boca;
- d) Estímulos dolorosos nos membros torácicos:** pinçamentos cutâneos através da pinça hemostática Kelly curva, de 16 cm, com ponto de pressão na sua primeira trava, nas membranas interdigitais (dor superficial) e nas falanges destes membros pressionando o periosteio (dor profunda), com retração destes, obtendo como resposta (zero) e ausência (um) (Figura 3);



Figura 3: Fotografia do pinçamento da falange do membro torácico direito com pressionamento no periósteo, como teste para avaliação da sensibilidade dolorosa em *Lithobates catesbeianus*. Uberlândia-MG, 2011.

e) Estímulos dolorosos nos membros pelvinos: procedimento semelhante ao do item acima (letra d), com as pinças sendo aplicadas nas membranas interdigitais e nas falanges desses membros (Figura 4);



Figura 4: Fotografia do pinçamento cutâneo da membrana interdigital do membro pelvino direito, como teste para avaliação da sensibilidade dolorosa em *Lithobates catesbeianus*. Uberlândia-MG, 2011.

- f) Freqüência cardíaca:** número de batimentos cardíacos por minuto, nos tempos pré-anestésicos: zero (imediatamente após a aplicação do fármaco), 10, 30, 60, 90, 120 minutos;
- g) Perda da reação postural de endireitamento (RPE):** avaliado por um minuto, quanto à dificuldade de retornar espontaneamente à posição dorso-ventral;
- h) Retorno da RPE ou deambulação:** quando readquire a capacidade de retorno espontâneo à posição dorso-ventral.

Aferiram-se os três primeiros parâmetros anestésicos descritos acima nos tempos pré-estabelecidos. Os animais foram considerados anestesiados quando o somatório dos escores máximos para locomoção, relaxamento muscular e manipulação foi igual a nove, e considerados recuperados, quando suas atividades se aproximavam as de antes da administração da droga. Considerou-se o efeito, também, em todas as rãs que apresentaram redução máxima da atividade locomotora, relaxamento muscular e facilidade de manipulação, simultaneamente.

A análise estatística considerou o tempo, em minutos, que os animais permaneceram em escore um, dois, três para os parâmetros locomoção, relaxamento muscular e manipulação, e a freqüência cardíaca dentro dos 120 minutos avaliados. Utilizou-se o método descritivo para determinar as médias dos períodos de locomoção, relaxamento muscular, manipulação e estímulos dolorosos nos membros pelvinos e torácico direito. Para verificar a existência de diferenças significativas entre os tempos aferidos e as médias das frequências cardíacas, foi aplicado o teste de Tukey (FONSECA & MARTINS, 2006) com nível de significância de 5%. Dessa forma, os dados podem ser considerados estatisticamente significativos quando os valores são menores de 0,05.

As fotografias apresentadas ao longo do trabalho foram obtidas com uso da máquina fotográfica digital “Samsung Pró 815”.

IV. RESULTADOS

Todos os animais presentes neste estudo obtiveram escore três, grau máximo do efeito anestésico, para os parâmetros: locomoção, relaxamento muscular e manipulação, após aplicação do propofol com o tempo de até cinco minutos. A estatística foi realizada em relação ao tempo que as rãs-touro permaneceram nos coeficientes dois e três, em cada parâmetro.

A ação do propofol foi percebida, em média, até $80,0 \pm 9,30$ e $81,5 \pm 8,02$ minutos para manipulação e locomoção, respectivamente, nos escores dois e três dentre os animais deste trabalho (Figuras 5 e 6).

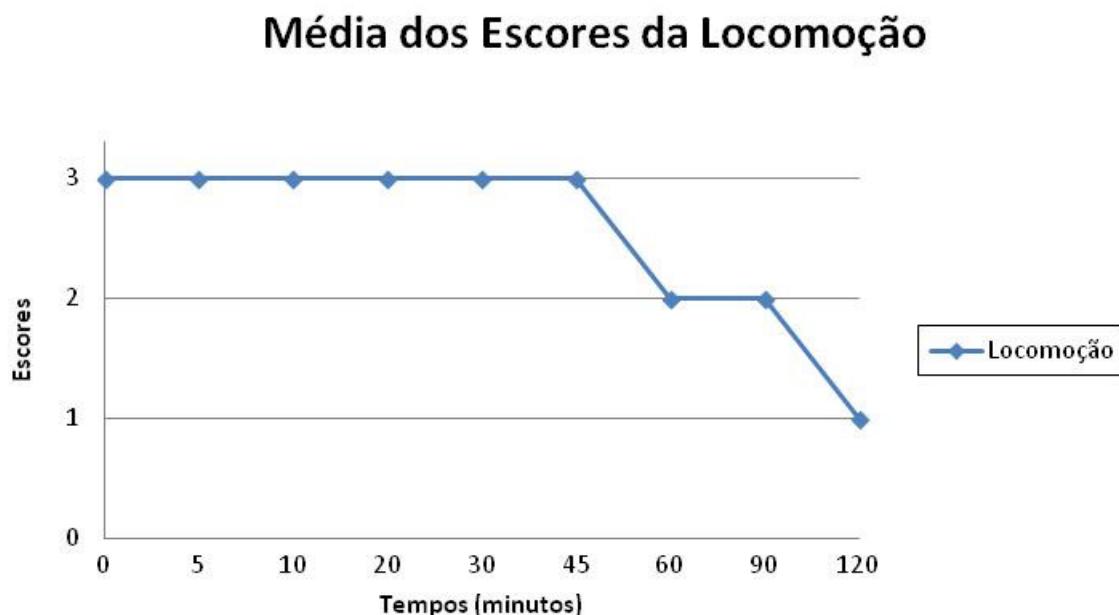


Figura 5: Média dos escores de locomoção nos diferentes tempos em *Lithobates catesbeianus*, após administração do propofol. Uberlândia-MG, 2011.

Média dos Escores da Manipulação

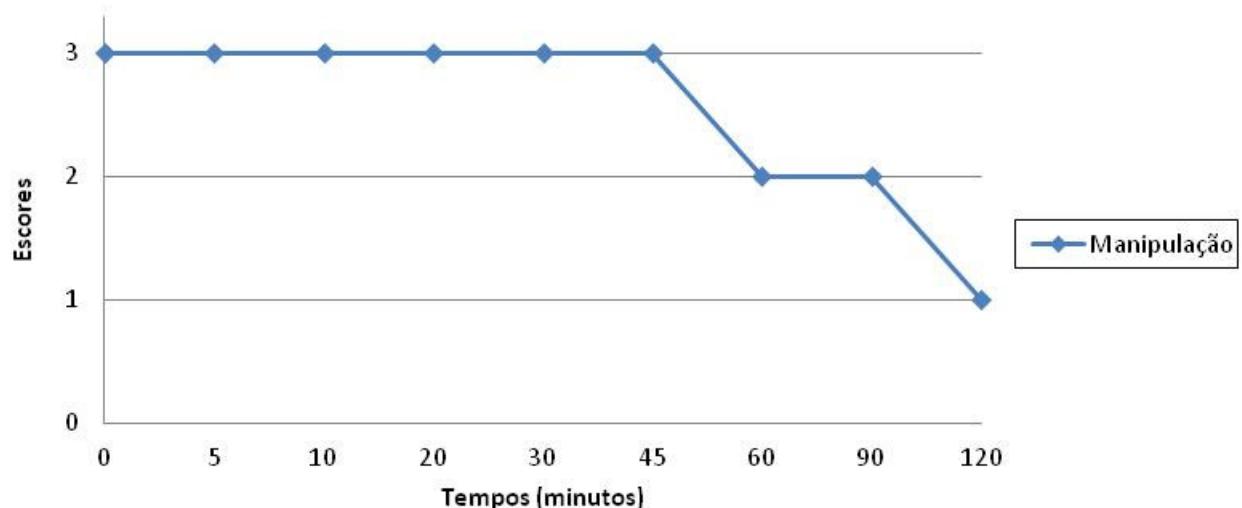


Figura 6: Média dos escores de manipulação nos diferentes tempos em *Lithobates catesbeianus* após administração do propofol. Uberlândia-MG, 2011.

Os batimentos cardíacos verificados tiveram um ligeiro aumento provocado pelo estresse de manejo no tempo pré-anestésico e zero, ficando em média de $72,3 \pm 2,40$ batimentos por minuto (BPM), respectivamente, e permanecendo entre 64,5 e 68,9 BPM, durante aproximadamente $50,0 \pm 2,33$ minutos, correspondentes à duração dos efeitos anestésicos. Após a diminuição destes efeitos, na média de $90,0 \pm 6,67$ min., os batimentos voltaram a subir aos valores anteriores à aplicação do fármaco em todos os animais (Figura 7).

Médias da Frequência Cardíaca em Relação ao Tempo

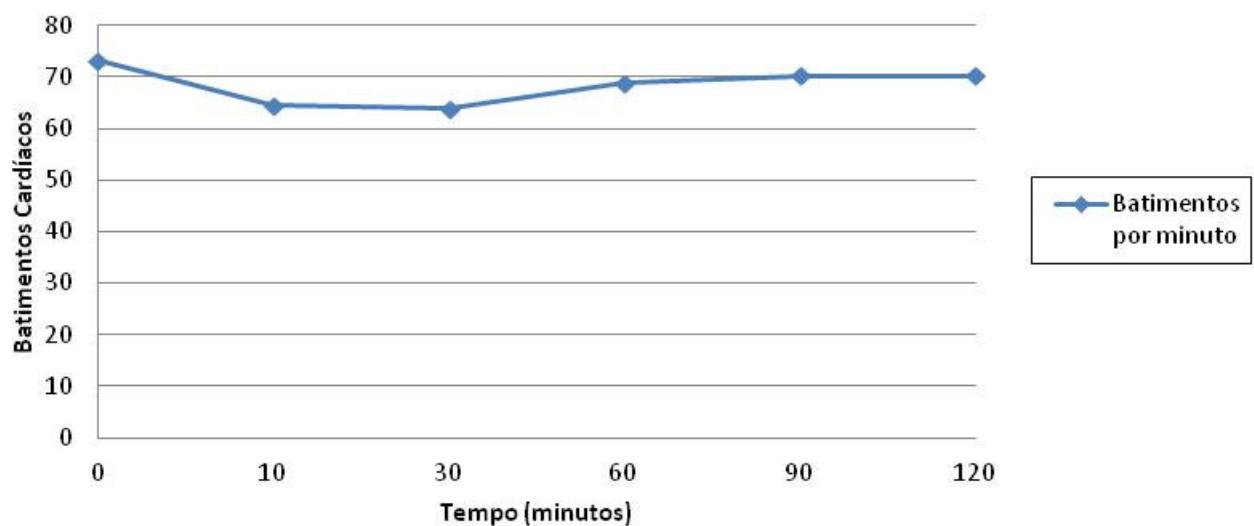


Figura 7: Médias das freqüências cardíacas em *Lithobates catesbeianus* após administração do propofol. Uberlândia-MG, 2011.

Conforme os resultados do teste Tukey, com significância de 5%, não se encontrou diferença estatisticamente significante nos valores das frequências cardíacas obtidas entre zero e 120 minutos.

Quanto à reação postural de endireitamento, a sua perda ocorreu em média aos $3,30 \pm 1,08$ minutos da aplicação do fármaco, sendo que o retorno do reflexo de endireitamento se deu na equivalência de $87,30 \pm 7,85$ minutos, sem diferenças significativas entre os animais (Tabela1).

Tabela 1: Tempo aproximado de perda e retorno da reação postural de endireitamento (RPE), nas rãs-touro analisadas neste estudo. Uberlândia-MG, 2011.

Tempo de Perda e Retorno da RPE		
Animal	Perda da RPE (minutos)	Retorno da RPE (minutos)
1	5	98
2	4	90
3	5	96
4	2	77
5	4	95
6	4	90
7	3	82
8	3	87
9	2	75
10	3	85
Média	$3,30 \pm 1,08$	$87,30 \pm 7,85$

No que tange ao relaxamento muscular, atingiu-se o escore três em 100% dos indivíduos, no tempo médio de $40,0 \pm 5,66$ minutos, e com a média de $96,0 \pm 8,0$ minutos, foi registrada a recuperação total dos animais avaliados, sem diferenças significativas (Figuras 8 e 9).



Figura 8: Fotografia de uma rã da espécie *Lithobates catesbeianus* na posição de relaxamento muscular em escore três. Uberlândia-MG, 2011.

Média dos Escores do Relaxamento Muscular

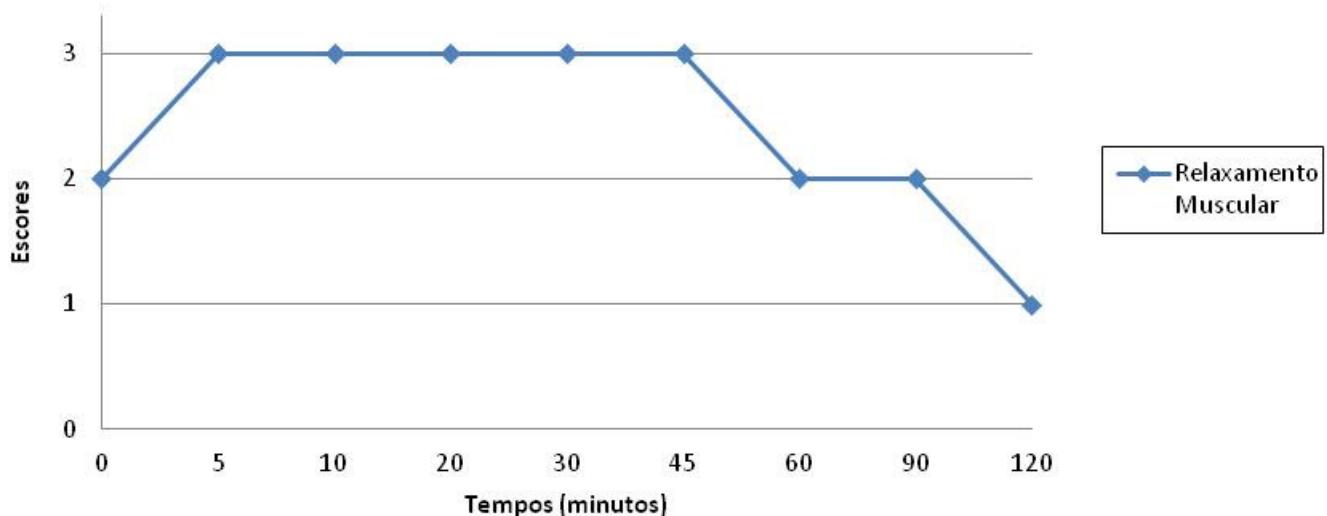


Figura 9: Média dos escores de relaxamento muscular nos diferentes tempos em *Lithobates catesbeianus* após aplicação do propofol. Uberlândia-MG, 201

A totalidade dos indivíduos estudados responderam aos estímulos dolorosos quando submetidos ao pinçamento, durante todo o tempo do efeito anestésico.

A via de administração adotada e a dosagem utilizada no protocolo foram consideradas seguras, uma vez que não ocorreram óbitos. De modo geral, todos os animais foram considerados sedados, mas mantiveram a sensibilidade dolorosa ao pinçamento.

Os resultados obtidos foram interpretados sob a probabilidade absoluta, com a finalidade de aferir os efeitos provocados pelo tratamento na variação de freqüência cardíaca, no relaxamento muscular e na perda da reação postural de endireitamento.

V. DISCUSSÃO

Segundo BENNETT, SCHUMACHER & HEDJAZI-HARING (1998), a indução anestésica é compreendida no período entre o uso do fármaco e a perda da reação postural de endireitamento (RPE). O tempo de recuperação varia nos anfíbios, devido às alterações no seu metabolismo relacionado à temperatura ambiente (BENNETT, 1991; BRAGA & LIMA, 2001). Nos animais pesquisados, a indução ocorreu no tempo médio de três minutos e 30 segundos e a recuperação em média de 87 minutos e trinta segundos, as quais foram observadas como rápidas comparando com o uso do anestésico etomidato, sendo uma das propriedades do propofol de acordo com FANTONI; CORTOPASSI & BERNARDI (1999) e BRANSON (2003).

De acordo com ORR (1986), BENNETT (1991), BRAGA & LIMA (2001) e CUBAS & BAPTISTOTTE (2007), sendo os animais de sangue frio, seres ectotérmicos, ao serem anestesiados devem estar em local com temperatura ambiente entre 25 e 30°C, o que ocorreu neste experimento com média desta em $25,6 \pm 0,50^\circ\text{C}$, favorecendo o funcionamento metabólico do animal em relação ao efeito padrão da droga utilizada.

Ao considerar que todos os espécimes avaliados conservaram a sensibilidade dolorosa aos estímulos provocados nos membros, fica evidente a ausência de analgesia, característica do Propofol, concordando com BRANSON (2003) e MEDEIROS et al. (2004). Segundo ÁVILA JÚNIOR (2005), ao anestesiar cágados *P. expansa* com o propofol associado ao butorfanol e a fentanila não obteve aumento na analgesia. Isto também ocorreu neste estudo, em relação a dor, corroborando com esse último autor, mesmo sendo em espécies diferentes.

Para STEFFEY (2003), o ponto primário da anestesia é tornar o animal insensível à dor, logo, ante a essa consideração, estes animais da pesquisa não entraram em plano anestésico cirúrgico, uma vez que houve sensibilidade aos estímulos provocados nos membros.

De acordo com CRAWSHAW (1993), a contenção farmacológica é usada para procedimentos prolongados e dolorosos em anfíbios, o que também não se aplica a esse experimento, devido à ausência analgésica, pois essas rãs têm vários componentes neurológicos para mecanismos da dor diferentes de outros vertebrados como os répteis (MACHIN, 2001) e pelo rápido efeito anestésico do propofol, segundo os autores

SCHILLIGER (2000) e TREVOR & MILLER (2002) o que ocorreu nos animais aqui relatados.

Observou-se então, que o período de recuperação foi prolongado quando se compara com mamíferos, conforme afirmou BENNETT (1991) terem os répteis uma lenta metabolização e demorada excreção de fármacos.

O propofol alcançou em todos os animais avaliados a somatória nove nos escores máximos de acordo com a metodologia de BIENZLE & BOYD (1992), sendo causa a reconhecida depressão da atividade metabólica cerebral.

A dose de propofol de 20 mg/kg que foi testada é recomendada para procedimentos clínicos e coletas de amostras biológicas em *Lithobates catesbeianus*, visto que os animais apresentaram perda da capacidade de locomoção, relaxamento muscular satisfatório e facilidade de manipulação, concordando com os relatos de DENADAI et al. (2005) e BOSSO et al. (2006) nos experimentos com etomidato nos sapos do gênero *Bufo*.

Este anestésico, na mesma dose e espécie acima citadas, apresentou uma ação anestésica mediana, sendo diferente em *Rana pipiens* que com a dose de 10mg/kg, causou sedação leve e curta (LAFORTUNE; MITCHELL & SMITH, 2001).

WRIGHT (1994) e WRIGHT (2006) afirmaram que este fármaco apresenta significativa diferença entre os tempos de indução e recuperação, o que não foi percebido com os animais estudados, devido à proximidade observada entre eles.

WRIGHT (1994), LETCHER & DURANTE (1995) e WRIGHT (2006) sugerem a inapropriação da associação tiletamina e zolazepam intramuscular como anestésico em anuros, devido à variação de profundidade anestésica e duração dos efeitos em rã-touro e rã-leopardo, justificando, assim, a pesquisa de um protocolo adaptado à espécie, como o que foi usado neste estudo, o qual manteve certa uniformidade entre os animais.

Na pesquisa realizada por DOWNES et al. (1999) com o uso do tiopental, em rãs-touro, constatou-se a presença de perda da RPE com manutenção de respostas nociceptivas, como foi observado com o propofol neste trabalho. Porém, causou alta mortalidade nesses animais, o que não foi verificado no tocante a este experimento. De acordo com WRIGHT (2001), ao usar barbitúricos em anfíbios é necessária muita precaução devido a sua pouca margem de segurança, ao contrário do ocorrido neste experimento, no qual com a administração do anestésico e protocolo propostos se manteve livre de qualquer risco para os animais.

Os sistemas cardiovascular e respiratório dos animais heterotérmicos são sensíveis a ação depressiva dos agentes anestésicos (CAKIR & STRAUCH, 2005). Entretanto, após a administração do propofol na dose testada, os animais sofreram leves alterações estatisticamente não significativas na frequência cardíaca, assim como afirmaram ALVES, DOREA & ANDRADE (2002) que observaram uma estabilidade cardiovascular. As rãs permaneceram estáveis durante a ação do medicamento em relação a essa frequência, respondendo como um procedimento seguro. Fato esse, diferente do relatado em mamíferos por GOODCHILD & SERRÃO (1989), MAGELLA & CHEIBUB (1990) e EVERSON & CROWDER (2005), ao observarem que com aumento da dose de propofol, obtiveram maior influência na depressão do aparelho cardiovascular.

O propofol não causou analgesia nos animais estudados, mas no mergulho de *Xenopus laevis* em solução deste fármaco na dose de 88 mg/l, foi possível alcançar esse estado em torno de 30 minutos, e obtendo leve profundidade na anestesia (GUÉNETTE; BEAUDRY & VACHON, 2008). Ficou demonstrado que essa droga pode ser usada para imobilização e não como anestésico cirúrgico em anfíbios. Doses superiores de 175 até 350mg/l, administradas por imersão nesta mesma espécie, ocasionaram sua morte (GUÉNETTE; BEAUDRY & VACHON, 2008).

A administração do propofol na dose de 30mg/kg injetável via intracelomática causou uma boa anestesia em *Pelodryas caerulea* (VON ESSE & WRIGHT, 1974), diferente deste experimento, no qual não ocorreu analgesia nos animais, que é o ponto primário da anestesia, de acordo com STEFFEY (2003).

A maioria das rãs da espécie *Rana pipiens* quando imersas em óleo de cravo em 315 mg/l foram anestesiadas (LAFORTUNE; MITCHELL & SMITH, 2001; GUÉNETTE & LAIR, 2006), enquanto neste experimento ela foi alcançada em todos os animais. O uso de eugenol na concentração de 350 mg/ml num meio próximo a 250 ml em imersão por 15 minutos (GUÉNETTE et al. 2007) obteve anestesia cirúrgica por 30 minutos e recuperação no prazo de uma a duas horas (GUÉNETTE; BEAUDRY & VACHON, 2008). O tempo de retorno dos animais referidos nesse experimento foi semelhante ao encontrado pelos autores acima citados.

Os autores VANABLE (1985) e WRIGHT (2001), usando a solução de benzocaína (álcool 1%) entre 0,02% e 0,03% obtiveram anestesia cirúrgica em anfíbios com recuperação ocorrendo dentro de 60 minutos, diferentemente do obtido neste protocolo, cujo tempo foi maior.

De acordo com WAYSON et al. (1976), utilizando o agente MS-222 em rãs, COTTEN et al. (2009) o etomidato-metoxicarbonil, e WATT et al. (2008) usando o Propofol intra-venoso em girinos, obtiveram a perda da reação de endireitamento, sendo considerados anestesiados conforme constatou WRIGHT (1996), da mesma forma do que foi encontrado nesta pesquisa, mas com outra metodologia.

Conforme DE SIMONE et al. (2010) ao administrar o anestésico etomidato em rãs-touro com diferentes doses, ocorreu perda da capacidade de locomoção, relaxamento muscular satisfatório e facilidade de manipulação nesses animais, o que constatamos neste trabalho, onde encontramos as mesmas respostas.

HUTCHISON, WHITFORD & KOHL (1968) injetando propofol na dose de 10mg/kg no plexo sublingual nos animais da espécie *Rana pipiens* conseguiram sedação em 58% desses, enquanto a obtivemos em todas as rãs-touro com outra forma de administração deste agente.

VI. CONCLUSÕES

O protocolo empregado na temperatura e umidade ambientes observadas foi considerado seguro, porque não ocorreram óbitos.

A dose utilizada de 20 mg/kg/ic de propofol não promoveu analgesia suficiente em *Lithobates catesbeianus* para realização de cirurgias, sendo indicada para execução de procedimentos clínicos, coleta de amostras biológicas e contenção nessa espécie.

O retorno sedativo foi considerado satisfatório, sem reações adversas, caracterizando um procedimento confiável e evitando riscos para a integridade física dos animais.

VII. REFERÊNCIAS

- AFONSO, A. F. **Efeito do acetato de buserelina na indução à reprodução de rã-touro (*Rana castebeiana* - Shaw 1802), naturalmente portadora de micobacteriose.** 2004. 86 p. Dissertação (Mestrado em patologia e reprodução animal) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2004.
- AGOSTINHO, C. A. **Manejo da reprodução.** In: Encontro nacional de ranicultura, 8, 1995, Viçosa. Academia Brasileira de Estudos Técnicos em Ranicultura, p. 29-42.
- ALVES, T. C. A.; DOREA, E. M. L.; ANDRADE, R. F. Anestésicos Gerais Int ravenosos. In: SILVA, P. **Farmacologia.** 6 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A., 2002. p. 391-403.
- ÁVILA JUNIOR, R.H. **Efeitos anestésicos do Propofol e do etomidato isolados e associados com butorfanol e fentanila em tartaruga-da amazônia (*Podocnemis expansa*-Schweigger, 1812).** 2005. 31 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2005.
- BENNETT, R. A. A review of anesthesia and chemical restrain in reptiles. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Philadelphia, n°. 22, p. 282-303, 1991.
- BENNETT, R. A. Anesthesia. In MARDER, D.R. **Reptile Medicine and Surgery.** Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. p. 241-247.
- BENNETT, R. A.; SCHUMACHER, J.; HEDJAZI – HARING, K. Cardiopulmonary and anesthetic affects of Propofol administered intraosseously to green iguanas. **Journal of American Veterinary Medicine Association.** 1998. 212(1): 93-98.
- BIENZLE, D.; BOYD, C. J. Sedative effects of ketamine and midazolam in snapping turtles (*Chelydra serpentina*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine.** v. 23, n°. 2, p. 201-204, 1992.
- BOSSO, A. C. S.; BRITO, F. M. M.; PEREIRA, H. C.; SILVA JÚNIOR, L. M.; GOMES, D. O.; VIEIRA, L. G.; SANTOS, A. L. Q. Estudo do uso de etomidato para contenção farmacológica de sapo-cururu (*Bufo marinus*) (LINNAEUS, 1758) (ANURA, BUFONIDAE).

Anais do 15º Encontro da associação brasileira de veterinários de animais selvagens, São Pedro, SP, 2006, p. 127. (Resumo)

BRAGA, L. G. T.; LIMA, S. L. Influência da temperatura ambiente no desempenho da rã-touro, *Rana catesbeiana* (Shaw 1802), na fase de recria. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 30, p. 1659-1663, 2001.

BRANSON, K. R. Anestésicos injetáveis. In: Adams, H.R. (Ed.) **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 179-223.

CAKIR, Y.; STRAUCH, S. M. Tricaine (MS-222) is a safe anesthetic compound compared to benzocaine and pentobarbital to induce anesthesia in leopard frogs (*Rana pipiens*). **Pharmacological Reports**, 2005. 57(4): 467-474.

CASTRO, J. C.; LIMA, S. L. L; GUSTAVO, G. T.; AZEVEDO, R. V.; PINTO, C. L. L.; SILVA, A. R. Anátomo-histologia do esôfago da rã-touro (*Rana catesbeiana* Shaw, 1802). **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 9, n°. 1, p. 130-139, jan/mar, 2008.

COTTEN, J. F.; HUSAIN, S. S.; FORMAN, S. A.; MILLER, K. W.; LELLY, E. W.; NQUYEN, H. H.; RAINES, D. E **Methoxycarbonyl-etomidate: a novel rapidly metabolized and ultra-short-acting etomidate analogue that does not produce prolonged adrenocortical suppression**. Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA. **Anesthesiology**. Aug, 2009; 111(2): 240-9. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19625798>>. [PubMed] Acesso em: 12 fev 2012.

CRAWSHAW, G. J. Amphibian medicine. In: Fowler M. E. (Ed), **Zoo and Wild Animal Medicine: Current Therapy** 3. 3 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. p.131-139.

CUBAS, P.H.; BAPTISTOTTE, C. Chelonia (tartaruga, cágado, jabuti). In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L., **Tratado de Animais Selvagens - Medicina Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. p.86-119.

CURTIS, H. **Biologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, p.359-390

DE SIMONE, S. B. S.; SANTOS, A. L. Q.; BORGES, K. M.; ANDRADE, M. B.; HIRANO, L. Q. L. **Avaliação dos efeitos de diferentes doses de etomidato em rãs-touro.** 2010, comunicação verbal.

DENADAI, J.; MARQUES, F. K.; SANTOS, A.L.Q.; CARVALHO, S.F.M.; ANDRADE, M.B.; ÁVILA JÚNIOR, R. H.; MORAES, F. M.; OLEGÁRIO, M. M. M.; Borges, K. M. Uso de etomidato em sapos do gênero *Bufo*. In: SECIVET, 17. MOSTRA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS, 2. 2005, Uberlândia. **Anais...** Uberlândia, MG, 2005.

DOROTHEE BIENZLE, D. V. M.; CHRISTIE, J. B. Sedative effects of ketamine and midazolam in snapping turtles (*Chelydra serpentina*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, 1992; 23(2):201-204.

DOWNES, U. **Tricaine methanesulfonate in amphibian: a review.** Bull Assoc Rept Amph Vet 5:11–16. 1995.

DOWNES, H.; KOOP, D. R.; KLOPFENSTEIN, B.; LESSOV, N.; Retention of nociceptor responses during deep barbiturate anesthesia in frogs. **Comparative biochemistry and physiology part C: Pharmacology, toxicology and endocrinology**, 1999. 124(2): p. 203-210.

EVERS, A. S.; CROWDER, C. M. Anestésicos gerais. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica.** 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill Interamericana, 2005. Cap. 14, p. 257-278.

FANTONI, D. T. Anestesia no cardiopata. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos.** São Paulo: Roca, 2002. Cap. 30, p. 294-320.

FANTONI, D. T. Anestesia no Cardiopata. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos.** São Paulo: Roca, 2009. Cap. 32, p. 464-494.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S.; GORNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária.** 2.ed. Rio de Janeiro: Editora Gunabara Koogan S.A., 1999. p. 113-124.

FONSECA, J. S.; MARTINS, G. A. **Curso de estatística**. 6.ed. São Paulo: Atlas, 2006.

FRANGEN, R. J. **Drug infusions in anesthesiology**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. 283p.

GOODCHILD, C. S.; SERRÃO, J. M. Cardiovascular effects of Propofol in the anaesthetized dog. **British Journal of Anesthesia**, v.63, n.1, p. 87-92, 1989.

GREEN, C. J. **Classes amphibia, reptilia and aves**. Animal anesthesia, Laboratory animal handbook 8. London: Laboratory Animals Ltd. 1979. p. 111–113.

GREENACRE, C.; PAUL-MURPHY, J.; SLADKY, K. K.; STORMS, T.; KLAPHAKE, E. Reptile and Amphibian Analgesia. **Journal of Herpetological Medicine and Surgery**, 2005; 15(1):24-30.

GUÉNETTE, S. G.; BEAUDRY, F.; VACHON, P. Anesthetic properties of Propofol in African clawed frogs (*Xenopus laevis*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, vol. 7, n. 5, p. 35-38, set. 2008.

GUÉNETTE, S. A.; HÉLIE, P.; BEAUDRY, F.; VACHON, P. **Eugenol for anesthesia of African clawed frogs (*Xenopus laevis*)**. Vet Anaesth Analg 34:164–170. 2007. [PubMed]

GUÉNETTE, S. A.; LAIR, S. **Anesthesia of the leopard frog, *Rana pipiens*: a comparative study between four different agents**. J Herpetol Med Surg 16:38–44. 2006.

HALES, T. G.; LAMBERT, J. J. **The action of Propofol on inhibitory aminoacid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones**. Br J Pharmacol 104:619-628. 1991.

HEATLEY, J. J. Medication Administration in Amphibia, a Clinical Review. **Journal of Herpetological Medicine and Surgery**, 10(1): 30-33. 2000.

HOLLIS, D. M.; BOYD, S. K. **Distribution of GABA-like immnoreactive cell bodies in the brain of two amphibians, *Rana catesbeiana* and *Xenopus laevis***. Brain Behav Evol 65:127–142. 2005. [PubMed]

HUTCHISON, V.; WHITFORD, W.; KOHL, M. **Relation of body size and surface area to gas exchange in anurans.** *Physiol Zool* 41:65-85. 1968.

LAFORTUNE, M.; MITCHELL, M.A.; SMITH, J.A. **Evaluation of medetomidine, clove oil, and Propofol for anesthesia of leopard frogs, *Rana pipiens*.** *J Herpetol Med Surg* 11:13–18. 2001.

LETCHER, J. **Intracelomic Use of Tricaine Methanesulfonate for Anesthesia of Bullfrogs (*Rana Catesbeiana*) and Leopard Frogs (*Rana Pipiens*).** *Zoo Biology*, 11(4):243-251. 1992.

LETCHER, J.; DURANTE, R. Evaluation of use of tiletamine/zolazepam for Anesthesia of Bullfrogs and Leopard Frogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, 1995; 207(1): 80-82.

MACHIN, K. L.; Amphibian Pain and Analgesia. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, 1999; 30(1): 2-10.

MACHIN, K. L. Fish, amphibian, and reptile analgesia. **Veterinary Clinics of North America: exotic animal practice**, 2001. 4(1): p. 19 -33.

MADER, D. R. **Amphibian husbandry and medicine.** Mader DR, editor. Reptile medicine and surgery. Philadelphia (PA): WB Saunders. 1996. p 436-459.

MAGELLA, H. A.; CHEIBUB, Z. B. Propofol: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 1990. v.40, n.4, p.289-294.

MAMA, K. New drugs in feline anesthesia. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian.** Trenton, v.20, n.2, p.124-139. 1998.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária. farmacologia e técnicas.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 252p.

MEDEIROS, C. G. S.; PONTES, J. C. D. V.; GOMES, O. M.; SILVA, L. P. R. G. Análise comparativa dos efeitos do diazepam, midazolam, Propofol e etomidato na contratilidade miocárdica e no fluxo coronariano: estudo em corações isolados de ratos. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, 2004; 19(2):157-164.

MIRENDA, J.; BROYLES, G. Propofol as used for sedation in ICU. **Chest**, v. 108, n. 2.p. 539-548, 1995.

NELSON, L. E.; GUO, T. Z.; LU, J.; SAPER, C. B.; FRANKS, N. P.; MAZE, M. The **sedative component of anesthesia is mediated by GABA receptors in an endogenous sleep pathway**. Nat Neurosci 5:979-984. 2002.

NIELSEN, S. K. **Fisiologia animal: adaptação e meio ambiente**. 5^a ed. São Paulo: Santos, 2002.

NISHIMORI, C.T.; NUNES, N.; LEITE, A.V.; DE PAULA, D.P.; DE REZENDE, M.L.; DE SOUZA, A.P.; DOS SANTOS, P.S.P. Propofol ou servofluorano sobre variáveis hemodinâmicas em cães submetidos à administração subaracnóidea de iohexol. **Ciência Rural**, v.35, n.6, p.1345-663 1350, 2005.

ORR, R. T. Anfíbios. In: _____. **Biologia dos Vertebrados**. 5. ed. Tradução de Dirceu Eney et al. São Paulo: Roca, 1986. 508 p.

ORSER, B. A.; WANG, L. Y.; PENNEFATHER, P. S.; MACDONALD, J. F. **Propofol modulates activation and desensitization of GABA receptors in cultured murine hippocampal neuron**. J Neurosci 5:979-984. 1994.

PAIN, L.; GOBAILLE, S.; SCHLEEF, C.; AUNIS, D.; OBERLING, P. *In vivo* dopamine measurements in the nucleus accumbens after nonanesthetic and anesthetic doses of Propofol in rats. **Anesth. Analg.**, v. 95, n. 4, p. 915-919, 2002.

RANDALL, D.; BURGGREN, W.; FRENCH, K. **Eckert animal Physiology Mechanisms and Adaptations**. 5.ed. New York: W.H. Freeman and Company, 2002. 736p.

REVES, J. G.; GLASS, P. S. A. Anestésicos venosos não-barbitúricos. In: MILLER R.D. (Ed). **Anestesia**. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1993. p. 257-277.

SÁ, V. A.; QUINTANILHA, L. C.; FRENEAU, E; LUZ, V. L. F.; BORJA, A. L. R.; SILVA, P. C. Crescimento ponderal de filhotes de tartaruga gigante da Amazônia (*Podocnemis expansa*) submetidos a tratamento com rações isocalóricas contendo diferentes níveis de proteína bruta. **R. Brás Zootec.**, Viçosa, v. 33, n. 6, p. 2351-2358, Nov./dez. 2004.

SCHILLIGER, L. Anesthésie des reptiles – Anesthésie – Reanimation. In: **Encyclopédie Vétérinaire**. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier. 2000.

SCHUMACHER, J.; YELEN, T. Anesthesia and analgesia. In: MADER, D. R. **Reptile medicine and surgery**. 2.ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2006. p.442-45

SMITH, J. M.; STUMP, K. C. **Isoflurane anesthesia in the African clawed frog (*Xenopus laevis*)**. Contemp Top Lab Anim Sci 39:39–42. 2000. [PubMed]

STEFFEY, E. P. Drogas que agem no sistema nervoso central. In: ADAMS, H. R. (Ed), **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p.127-143.

STETTER, M. D.; RAPHAEL, B.; INDIVIGLIO, F.; ROSS, R. **Isoflurane anesthesia in amphibians: comparison of five application methods**. Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians, 1996, Puerto Vallarta, Mexico; Yulee (FL): AAZV p 255-257.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J. Injectable Anesthetics In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia**. Pennsylvania: Saunders. p 210-240. 1996.

TREVOR, A. J.; MILLER, R. D. Anestésicos Gerais. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A, 2002. p. 367-380.

VALLE, L. B. S.; OLIVEIRA FILHO, R. M.; De LUCIA, R.; OLGA, S. **Farmacologia integrada: anestésicos gerais**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1991.

VANABLE, J. J. **Benzocaine: an excellent amphibian anesthetic**. Axolotol Newslett 14:19–21. 1985.

VON ESSE, F. V; WRIGHT, K. M. **Effect of intracoelomic Propofol in White's tree frogs, *Pelodryas caerulea***. Bull Assoc Rept Amph Vet 9:7-8. 1974.

WASS, J. A.; KAPLAN, H. M. **Methoxyflurane anesthesia for *Rana pipiens***. Lab Anim Sci 24:669-671. 1974.

WATT, E. E.; BETTS, B. A.; KOTEY, F. O.; HUMBERT, D. J.; GRIFFITH, T. N.; KELLY, E. W.; VENESKEY, K. C; GILL, N.; ROWAN, K. C.; JENKINS, A.; HALL, A. C. **Menthol shares general anesthetic activity and sites of action on the GABA(A) receptor with the intravenous agent, Propofol.** Neuroscience Program, Department of Biological Sciences, Smith College, Northampton, MA 01063, USA. *Eur J Pharmacol.* Aug. 2008 20;590(1-3):120-6. Epub 7 jun. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18593637>>. [PubMed] Acesso em: 12 fev 2012.

WAYSON, K. A.; DOWNES, H.; LYNN, R. K. & GERBER, N. Studies on the comparative pharmacology and selective toxicity of tricaine methanesulfonate: metabolism as a basis of the selective toxicity in poikilotherms. **The journal pharmacology and experimental therapeutics** 198(3):695-708. 1976.

WERNER, E. E.; ANHOLT, B. R. **Predator-induced behavioral indirect effects: consequences to competitive interactions in anuran larvae.** *Ecology* 77: 1, 157-169, 1996.

WHITWAM, J. G.; GALLETTY, D.C.; MA, D.; CHAKRABARTI, M.K. The effects of Propofol on heart rate arterial pressure and A and C somatosympathetic reflexes in anesthetized dogs. *Eur. J. Anaesthesiol.* v. 17, n. 1, p.57-63, 2000.

WILLIAMS, D. B; AKABAS, M. H. **Structural evidence that Propofol stabilizes different GABA receptor states at potentiating and activating concentrations.** *J Neurosci* 22:7417-7424. 2002.

WRIGHT, K. M. Amputation of the tail or a two-toed amphiuma, *Anphiuma meams*. **Bulletin of the association of the reptilian and amphibian veterinarians** 4(1):5. 1994.

WRIGHT, K. M. Amphibian husbandry and medicine. In: _____, WHITAKER, B. R., editors. **Amphibian medicine and captive husbandry.** Malabar (FL): Krieger Publishing Company, 1996. p 436–458.

WRIGHT, K. M. Restraint techniques and euthanasia. In: _____, WHITAKER, B.R., editors. **Amphibian medicine and captive husbandry.** Malabar (FL): Krieger Publishing Company, 2001. p 111–122.

WRIGHT, K. M. Overview of Amphibian Medicine. In: MADER, D. R. **Reptile Medicine and Surgery**. 2^a ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2006. p. 941-949.

ZORAN, D. L.; RIEDESEL, D.H.; DYER, D.C. Pharmacokinetics of Propofol in mixed breed dogs and greyhounds. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, n. 5, p. 755-760, 1993.