

Estudo comparativo entre a acepromazina, clorpromazina e levomepromazina em diferentes doses, através do exame bispectral, termo e pressoalgiometria, em cães¹

Comparative study among acepromazine, chlorpromazine and methotrimeprazine in different doses, through bispectral index, term and pressure algimetry, in dogs

Raquel Cristina Gonçalves^{2*}; Flávio Massone³; Lídia Mitsuko Matsubara⁴

Resumo

Objetivou-se comparar, em diferentes doses, a acepromazina, a clorpromazina e a levomepromazina com relação às alterações paramétricas, à analgesia avaliada através da presso e termoalgiometria e a condição bispectral em 90 cães sem raça definida alocados em nove grupos. No primeiro, segundo e terceiro grupo foi empregada a acepromazina nas doses de 0,1; 0,05 e 0,025 mg/kg, respectivamente. No quarto, quinto e sexto grupo foi empregada a clorpromazina nas doses de 1,0; 0,5 e 0,25 mg/kg, respectivamente. No sétimo, oitavo e nono grupo foi empregada a levomepromazina nas doses de 1,0; 0,5 e 0,25 mg/kg, respectivamente, sendo todos os fármacos administrados pela via intravenosa. Parâmetros estudados: frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, capnografia, oximetria de pulso, temperatura retal e gengival, índice bispectral, eletromiografia, pressoalgiometria e termoalgiometria. Concluiu-se que a clorpromazina provocou mais hipotensão e os cães apresentaram maior grau de tranquilização, com miorelaxamento mais evidente. Todos os grupos apresentaram analgesia térmica e mecânica, sendo esta mais duradoura no grupo tratado com acepromazina. O índice bispectral apresentou-se mais reduzido nos animais tratados pela clorpromazina na dose de 1,0 mg/kg indicando uma tranquilização mais intensa. A acepromazina foi o fármaco que se apresentou como o menos depressor, considerando-se o exame bispectral.

Palavras-chave: Fenotiazinas, índice bispectral, termoalgiometria, pressoalgiometria, cães

Abstract

The study's objective was to realize comparisons among different acepromazine, chlorpromazine and methotrimeprazine doses, evaluate parametric changes, test analgesia using press and term algimetry, and evaluate bispectral condition. 90 mongrel dogs were used, male and female, adult, weighting 10 to 15 Kg as a rule, distributed in 9 groups with 10 animals each. At first, second and third groups acepromazine was used at 0,1; 0,05 e 0,025 mg/Kg, respectively. At forth, fifth and sixth groups, chlorpromazine was used at 1,0; 0,5 and 0,25 mg/Kg, respectively. At seventh, eighth and ninth groups, methotrimeprazine at 1,0; 0,5 and 0,25 mg/Kg was used, respectively. All drugs were administered

¹ Estudo realizado no Laboratório Experimental de Anestesiologia Veterinária do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da FMVZ – UNESP, Botucatu.

² Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Professora de Anestesiologia Veterinária da UNOPAR, Araçatuba-PR. E-mail: racrisgon@hotmail.com

³ Prof. Titular Voluntário do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da FMVZ – UNESP, Botucatu; Prof. Titular de Anestesiologia Veterinária da FMV-FIFEOP, São João da Boa Vista-SP.

⁴ Doutora pelo Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da FMVZ – UNESP, Botucatu.

* Autor para correspondência

intravenously. Objects of study: heart rate (HR), non invasive blood pressure (SAP, MAP, DAP), respiratory rate (f), capnography (ETCO₂), pulse oxymetry (SatO₂), mouth and rectal temperature, bispectral index (BIS), electromyography (EMG%), press and term algimetry. Somatic analgesia was evaluated by animal's response to nociceptives stimulus. We concluded that chlorpromazine had more hypotension. Dogs showed higher hypnosis level at chlorpromazine group, with evident myorelaxation. All groups showed analgesia to thermic and mechanic stimulus. Acepromazine group showed high duration to both pain stimuli. Bispectral index was shorten at chlorpromazine group at 1,0 mg/kg doses, showing higher hypnosis index, and acepromazine was the less depressing considering the bispectral index.

Key words: Phenotiazines, bispectral index, term algimetry, press algimetry dogs

Introdução

O papel dos fármacos neurolépticos como adjuvantes analgésicos é um assunto controverso existente há muito tempo (PATT; PROPER; REDDY, 1994). Os fenotiazínicos promovem seus efeitos calmantes e neurológicos por bloquearem, no sistema nervoso central, importante gama de neurotransmissores como serotonina e dopamina, bem como por depressão do sistema reticular (FANTONI; CORTOPASSI, 2002). Sobre o sistema nervoso central (SNC) podem produzir: sonolência, apatia, excitação paradoxal em animais predispostos, diminuição do limiar convulsivo e hipotermia com participação periférica; sobre o sistema nervoso autônomo (SNA) promovem hipotensão com taquicardia reflexa. Os tranquilizantes maiores, como também são chamados, deprimem os centros bulbares cardiovascular e respiratório. Poucos efeitos, porém, são observados sobre a respiração (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 1999), mas podem potencializar a ação depressora de outros agentes, principalmente dos anestésicos gerais (FANTONI; CORTOPASSI, 2002), enquanto os reflexos vasomotores mediados pelo hipotálamo ou tronco cerebral são deprimidos, resultando em redução da pressão arterial mediada centralmente (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 1999).

A acepromazina é o derivado fenotiazínico mais comumente utilizado como medicação pré-anestésica (MUIR; HUBBELL, 1995; HALL; CLARKE, 1991; BOOTH; MCDONALD, 1992) e como tranquilizante (FANTONI; CORTOPASSI, 2002) na medicina veterinária. Seus efeitos

principais são: antiemético, antihistamínico, antiarrítmico, antisialagogo, antiespasmódico e adrenolítico. Apresenta alguns efeitos indesejáveis tais como: hipotensão, por bloqueios nos receptores periféricos alfa-adrenérgicos e depressão do centro vasomotor e hipotermia, por depressão do centro termorregulador no hipotálamo e por vasodilatação periférica (BROCK, 1994). A avaliação da dor e da ansiedade durante o procedimento de cateterização intravenosa em cães pré-tratados com placebo (solução salina – 0,05 ml/kg, IM), acepromazina (0,05 mg/kg, IM) ou oximorfona (0,05 mg/kg, IM), demonstrou que a acepromazina foi mais efetiva, no que diz respeito a dor e a ansiedade ocasionadas durante o procedimento (LIGHT et al., 1993). A clorpromazina eleva o limiar de dor em animais experimentais e no homem (ALEXANDER; HILL, 1987) produzindo, porém, analgesia não comparável à da morfina (LUMB; JONES, 1984). Há evidências de que a levomepromazina causa uma analgesia dose-dependente que é comparável a analgesia mediada por opióides, embora o uso rotineiro não seja recomendado (PATT; PROPER; REDDY, 1994). A levomepromazina dentro das fenotiazinas é capaz de produzir analgesia que dura aproximadamente três horas no homem, na dose de 20 mg correspondendo a 10 mg de morfina quando administrados pela via intramuscular (ALEXANDER; HILL, 1987).

O objetivo deste trabalho foi comparar diferentes doses da acepromazina, da clorpromazina e da levomepromazina com relação às alterações paramétricas, avaliar a analgesia e a condição bispectral em cães.

Material e métodos

Foram empregados noventa cães sem raça definida, machos ou fêmeas, adultos, com peso variável entre $12,6 \pm 2,6$ kg. Os animais foram alocados aleatoriamente em nove grupos contendo 10 animais cada ($n=10$), sendo que no primeiro, segundo e terceiro (GI, GII e GIII) foi empregada a acepromazina⁵ a 0,2% nas doses de 0,1, 0,05 e 0,025 mg/kg, respectivamente, pela via intravenosa (IV). No quarto, quinto e sexto grupos (GIV, GV e GVI) foi empregada clorpromazina⁶ a 5 mg/mL nas doses de 1,0, 0,5 e 0,25 mg/kg/IV, respectivamente. No sétimo, oitavo e nono grupos (GVII, GVIII e GIX) foi empregada a levomepromazina⁷ a 5 mg/mL nas doses de 1,0, 0,5 e 0,25 mg/kg/IV, respectivamente. Os parâmetros estudados foram frequência cardíaca (FC), pressão arterial indireta (PA), frequência respiratória (f), CO₂ mensurado no fim da expiração (ETCO₂), saturação de O₂ (SatO₂), temperatura retal e gengival (TR, TG), exame bispectral (BIS)⁸ (Figuras 1 e 2), eletromiografia (EMG), pressoalgimetria e termoalgimetria, mensurados com o animal íntegro, imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica (M1) e a cada 15 minutos até o momento 10 (135 minutos de M1).

A pressoalgimetria foi obtida através do pressoalgímetro⁹ e a termoalgimetria através do termoalgímetro¹⁰, com os dois estímulos aplicados sobre a membrana interdigital dos membros anteriores durante cinco segundos no máximo. A temperatura empregada no segundo estímulo foi de

no mínimo 52°C e de 60°C no máximo. A temperatura gengival foi obtida por meio do termômetro a laser¹¹ aplicado na mucosa gengival.

Utilizou-se o teste de Friedman seguido de Teste de comparações múltiplas para a comparação dos momentos em cada grupo e o Teste de Kruskal-Wallis na comparação dos grupos em cada momento ($P < 0,05\%$).



Figuras 1 e 2. Posicionamento correto dos eletrodos para a realização da leitura do índice bispectral (BIS)

⁵ Acepran® 0,2% – Laboratório Univet S/A Indústria Veterinária – São Paulo – São Paulo – Brasil

⁶ Clorpromazina® – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos – Itapira – São Paulo – Brasil

⁷ Neozine® – Aventis Pharma Ltda – Suzano – São Paulo – Brasil

⁸ BIS Monitor A-2000 – Aspect Medical System (FAPESP nº00/09838-7)

⁹ Pressoalgímetro IOPE – Instrumentos de Precisão Ltda (Fapesp nº 2000/09838-7)

¹⁰ Termoalgímetro – IOPE Instrumentos de Precisão Ltda (Fapesp nº 2000/09838-7)

¹¹ Raytec Minitemp – IOPE Instrumentos de Precisão Ltda (Fapesp nº 2000/09838-7)

Resultados

Para a FC não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos dentro de cada momento, porém no GVIII e GIX houve redução significativa a partir de M3 perdurando até M10.

Nos tratados com acepromazina (GI, GII e GIII) houve diminuição significativa da pressão arterial sistólica de ± 20 mmHg após 15 minutos da aplicação do fármaco (de 125 para 106 no GI, de 118 para 99 no GII e de 118 para 101 bpm no GIII). Os com clorpromazina (GV e GVI) também apresentaram redução significativa da PAS após a aplicação do fármaco, sendo esta menos acentuada (121 para 106 no GV e de 127 para 113 no GVI) do que os grupos anteriores. Nos com levomepromazina (GVII, GVIII e GIX); GVIII e GIX apresentaram maiores reduções durante todo o experimento (de 130 para 101 no GVIII e de 121 para 105 no GIX), mas somente GVII tendeu a normalizar-se até o final do estudo. No GVII, tanto a PAM como a PAD apresentaram valores significativamente maiores que o GVIII e GIX somente em M10 (de 93 no GVII para 79 e 78 no GVIII e GIX em relação a PAM) (de 77 no GVII para 65 e 61 no GVIII e GIX em relação a PAD).

Observou-se diminuição significativa da frequência respiratória entre M1 e M2 nos grupos GI, GII, GIII, GV, GVII e GVIII (de 21 para 17; de 15 para 13; de 17 para 13; de 17 para 15; de 19 para 15; de 16 para 13; respectivamente), enquanto que em GIV e GIX essa redução foi obtida a partir de M4 (de 18 para 11; de 21 para 14) e em GVI a partir de M3 (de 17 para 13). Quanto ao ETCO_2 não houve diferença significativa ao se comparar o mesmo momento em relação aos grupos, porém pode-se notar redução significativa dessa variável em M9 e M10 do GVII (34,5 mmHg) em relação aos demais grupos. A SatO_2 manteve-se dentro dos valores normais para a espécie (acima de 95%) ao se comparar os momentos em cada grupo, observando-se redução significativa em M9 (95%) e M10 (96%) do GI em comparação aos demais grupos. Apesar de

haver uma tendência a redução das TR e TG, não se verificou hipotermia ao longo do experimento.

Após 15 minutos da aplicação dos fármacos, o BIS apresentou valor mais baixo em GIV (89,5) em comparação aos demais grupos que se mantiveram-se acima de 91 (92, 95, 97, 91, 94, 95, 92 e 93 no GI, GII, GIII, GV, GVI, GVII, GVIII, GIX) (Figura 3). Não foi observada diferença significativa entre os grupos dentro de cada momento para os demais fármacos.

Em relação a eletromiografia observou-se que no GI ocorreu redução significativa até os momentos M9 (65) e M10 (59), com o menor valor obtido em M4 (58). Nos grupos GII, GVIII e GIX os valores obtidos em M1 (100, 94, 87), M9 (98, 86,95) e M10 (100, 92,90) foram significativamente superiores aos obtidos nos demais momentos. No GIII e GVI o valor obtido em M10 (91, 91) foi significativamente superior aos demais. O maior grau de relaxamento muscular foi obtido em GV onde ocorreu redução a partir de M2 (de 91 em M1 para 47) perdurando até M8 (62). Em GVII ocorreu redução apenas em um momento (M4).

Quanto ao estímulo térmico não houve diferença significativa entre grupos dentro de cada momento e entre os momentos dentro de cada grupo (Figura 5). Nos grupos tratados com acepromazina (GI, GII e GIII) os animais apresentaram analgesia até os momentos M9, M9 e M3 respectivamente. Nos grupos tratados com clorpromazina (GIV, GV e GVI) a analgesia durou até os momentos M6, M9 e M3 respectivamente. Nos grupos tratados com levomepromazina (GVII, GVIII e GIX) a analgesia ao estímulo térmico durou até os momentos M9, M5 e M7 respectivamente.

Os períodos de latência foram análogos em todos os grupos não havendo diferença significativa entre os grupos, sendo de 3, 2, 2, 2,5, 2, 3, 3, 2,5 e 2 minutos para o GI, GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII, GVIII e GIX, respectivamente.

O período hábil de tranquilização que é o tempo em que o fármaco está produzindo efeito, o grupo GV

foi o que apresentou o maior período (86 minutos), sendo o menor obtido em GVII (47 minutos).

Em relação ao período de recuperação, ao se avaliar os grupos tratados com as doses maiores

observou-se o maior período em GIV (109 minutos), nas doses intermediárias foi em GV (112 minutos) e nas menores doses isso ocorreu em GIX (112 minutos), não havendo diferença significativa entre os grupos.

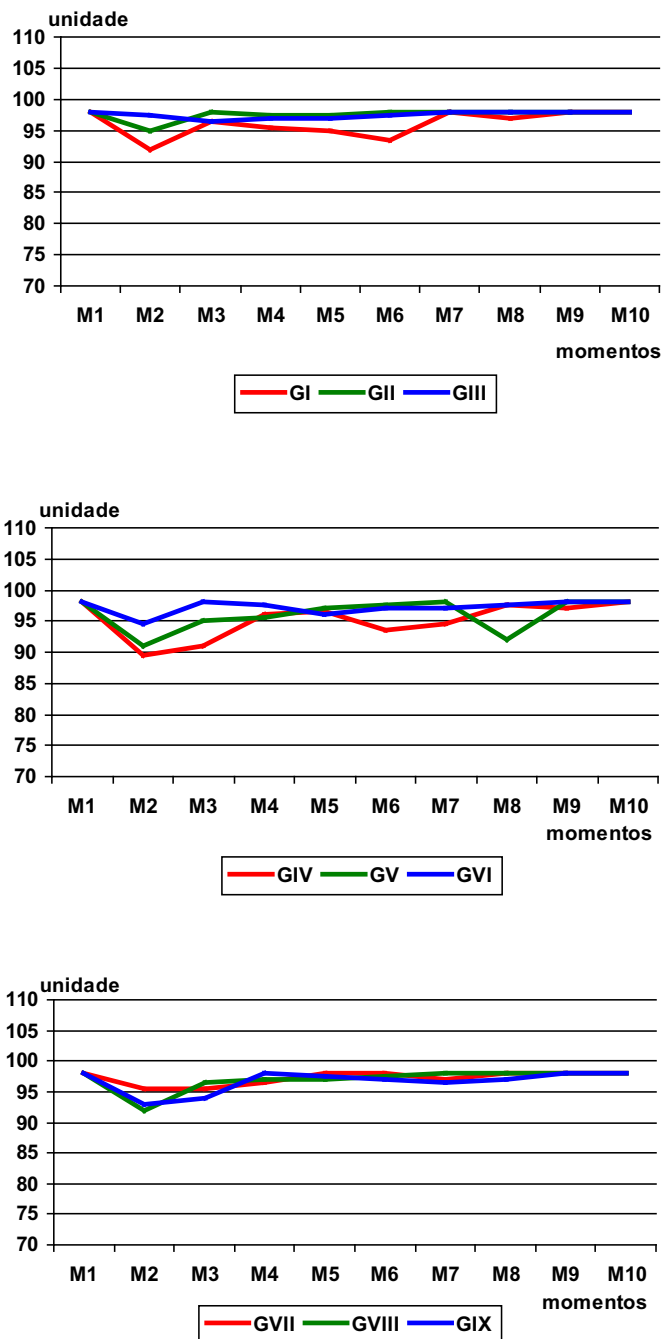


Figura 3. Valores da mediana relativos ao índice bispectral (BIS), em cães tratados com acepromazina (GI, GII e GIII), clorpromazina (GIV, GV e GVI) e levomepromazina (GVII, GVIII e GIX) em diferentes doses.

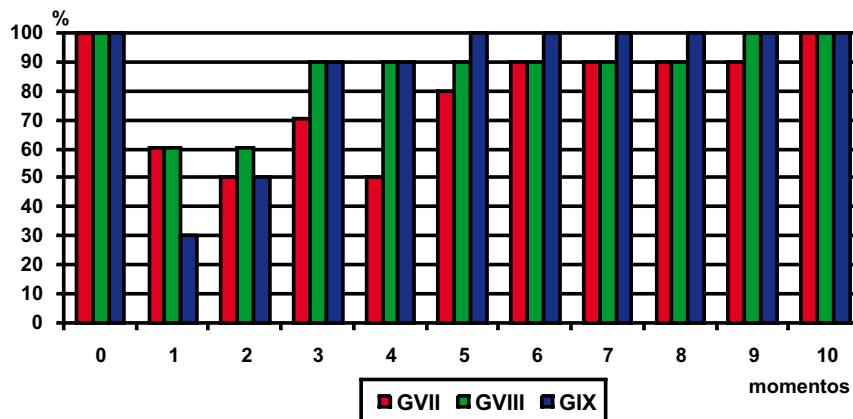
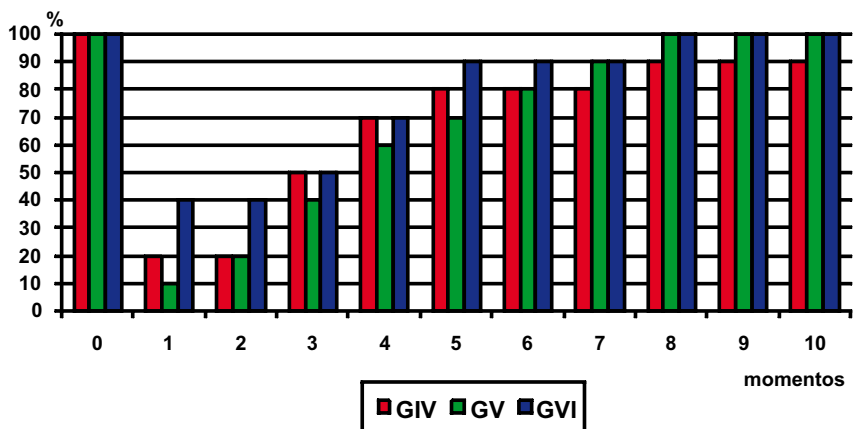
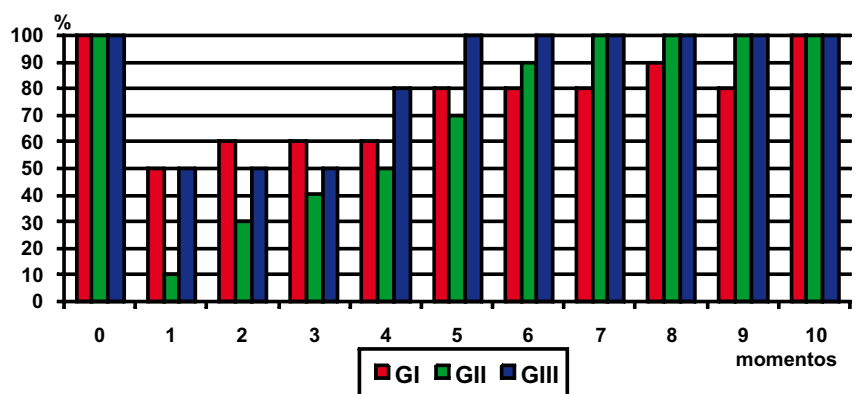


Figura 4. Valores da porcentagem de resposta à pressor algometria (kgf/cm²) em cães tratados com acepromazina (GI, GII e GIII), clorpromazina (GIV, GV e GVI) e levomepromazina (GVII, GVIII e GIX) em diferentes doses.

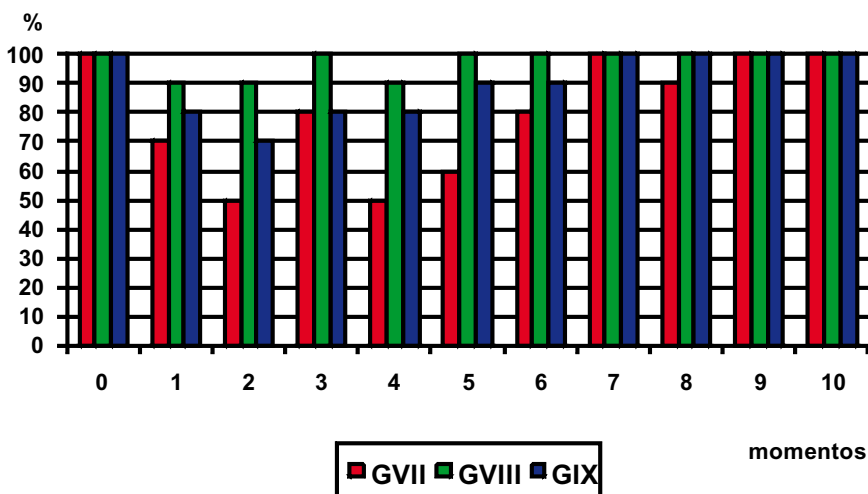
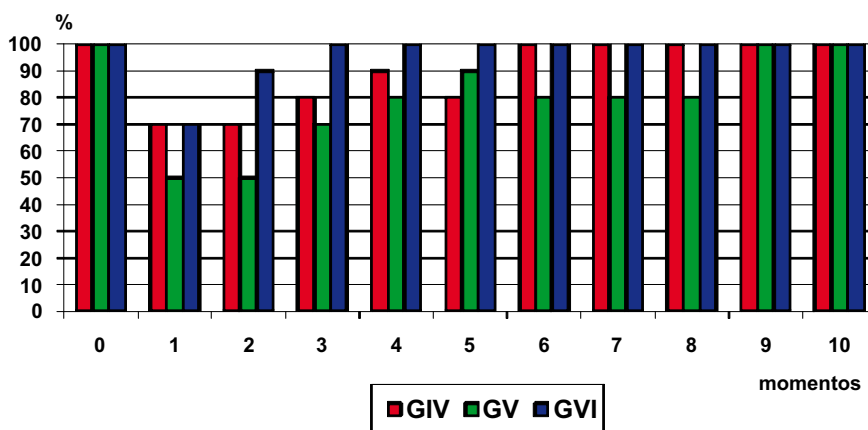
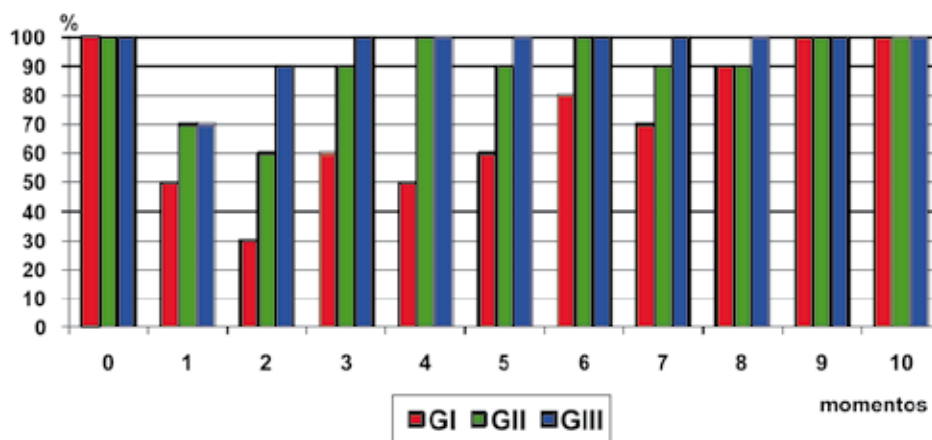


Figura 5. Variação da porcentagem de resposta à termalgimetria em cães tratados com acepromazina (GI, GII e GIII), clorpromazina (GIV, GV e GVI) e levomepromazina (GVII, GVIII e GIX) em diferentes doses.

Discussão

As fenotiazinas são efetivas na prevenção de arritmias e fibrilação ventricular (THURMON; TRANQUILLI; BERSON, 1996), contudo promovem sobre o SNA taquicardia reflexa devido à hipotensão (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 1999). Apesar da literatura citar taquicardia, notou-se redução da FC em todos os grupos, porém de maneira significativa apenas em GVIII e GIX, sendo os valores normais para a espécie (70 e 180 bpm) (MUIR; HUBBELL, 1995). Esse fenômeno pode ser justificado pelo fato de que, para manter o mesmo volume sistólico, há aumento da força de contração cardíaca e redução do batimento cardíaco.

A discreta redução da pressão arterial observada está de acordo com os autores, que relataram diminuição de magnitude entre 15 a 20 mmHg em relação aos valores basais, em doses clinicamente recomendadas (FANTONI; CORTOPASSI, 2002; BROCK, 1994). A hipotensão causada pelas fenotiazinas é fruto do bloqueio dos receptores α -adrenérgicos, o que ficou bem evidente pelos resultados obtidos no presente trabalho (FARVER; KASKINGS; PATZ, 1986; MASSONE, 1999).

Foi observado em todos os grupos discreta bradipneia em relação a M1. Após a utilização de fenotiazínicos, os efeitos sobre a respiração são mínimos (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 1999). Mesmo com a redução da frequência respiratória, a SatO_2 (>95%) e o ETCO_2 (35-45 mmHg) mantiveram-se dentro dos valores fisiológicos normais durante todo o experimento. Apenas o grupo GI apresentou valores inferiores de frequência respiratória em M9 e M10, entretanto, sem nenhum significado clínico relevante.

Os animais apresentaram discreta redução da temperatura retal 15 minutos após a aplicação das fenotiazinas, porém não apresentaram hipotermia severa em nenhum momento ao longo do experimento. A temperatura retal, segundo alguns autores (MASSONE, 1973; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 1999; BROCK, 1994), sofre redução

devido a vasodilatação cutânea e ação sobre os mecanismos termorreguladores do hipotálamo, comprovadamente termolíticos.

Assim como a TR, a TG permaneceu perto dos valores basais, sem alterações ao longo do experimento. Convém ressaltar que esta mensuração paramétrica é inovadora, prática e incruenta, não causando sequer desconforto para o animal.

O emprego do BIS é vital para se mensurar a profundidade da hipnose. Não existem citações bibliográficas sobre este parâmetro no tangente às fenotiazinas. Neste estudo, todos os cães em vigília apresentam um índice bispectral de 100, portanto acordados. Ao se avaliar a acepromazina, a clorpromazina e a levomepromazina, a segunda é a que mais deprime, na dose de 1,0 mg/kg; e a que menos deprime é a acepromazina, na dose de 0,025 mg/kg.

A eletromiografia demonstrou que os animais revelaram certo grau de relaxamento muscular no emprego das fenotiazinas utilizadas, sendo mais evidente com o uso da clorpromazina na dose de 0,5 mg/kg (M2, M3 e M4) e menos pronunciada com o uso da levomepromazina (M2) na dose de 1,0 mg/kg. Observou-se, ainda, que GI foi o único grupo que apresentou miorelaxamento até M9 e M10 na dose de 0,1 mg/kg.

A utilização de mensurações térmicas e mecânicas foi sugerida para a avaliação de analgesia nas espécies domésticas (TYERS, 1980). A mensuração e avaliação da evolução da dor (ou nocicepção) foram estudadas em grandes animais para avaliar a efetividade dos fármacos analgésicos (NOLAN et al., 1987). A maioria dos estudos sobre a pretensa analgesia causada pela levomepromazina não foram conclusivos, porém citam que ela possui propriedades analgésicas (McGEE; ALEXANDER, 1979). Foi com base nestas afirmações que visou-se realizar a avaliação nociceptiva. Nos grupos tratados com acepromazina (GI, GII e GIII) os animais apresentaram analgesia ao estímulo pressórico até os momentos M10, M7 e M5 respectivamente (Figura

4). Nos grupos tratados com clorpromazina (GIV, GV e GVI) a analgesia durou até os momentos M10, M8 e M8 respectivamente. Nos grupos tratados com levomepromazina (GVII, GVIII e GIX) a analgesia ao estímulo durou até os momentos M10, M9 e M5 respectivamente.

No período de recuperação quando se comparou os grupos tratados com as maiores doses das fenotiazinas, o grupo GIV foi o que apresentou maior demora em se recuperar; nas doses intermediárias o grupo GV demorou mais, e nas menores GIX foi o mais demorado. Isso ocorreu provavelmente devido ao fato do GIV (74 min) e GV (86 min) e GIX (77 min) apresentarem maior período hábil de tranquilização e portanto, maior tempo necessário para a metabolização e excreção dos fármacos.

O interessante é que se observou o fenômeno bifásico (excitação seguido de sedação) causado pelas fenotiazinas já descrito por outros autores (FANTONI; CORTOPASSI, 2002; MASSONE, 1999). Apesar de ser considerado raro, este fenômeno ocorreu em dois animais tratados com clorpromazina nas doses maiores ou sejam de 0,5 e 1 mg/kg respectivamente e em um animal por grupo demonstrando a possibilidade de ocorrência não havendo necessidade de doses excessivas como citadas anteriormente pelos autores.

Conclusões

Diante dos resultados obtidos neste estudo podemos concluir que:

As fenotiazinas promoveram analgesia nos dois tipos de estímulos propostos (mecânico e térmico).

Em relação as alterações paramétricas, alguns achados deste trabalho se opõem à literatura corrente, especialmente no que se refere aos efeitos sobre a frequência cardíaca e a temperatura corporal.

O índice bispectral apresentou menor valor nas doses altas dos fármacos, indicando um maior grau de hipnose sem depressão significativa dos parâmetros avaliados.

Referências

- ALEXANDER, J. I.; HILL, R. G. *Postoperative pain control*. London: Blackwell Scientific Publications, 1987.
- BOOTH, N. H.; MCDONALD, L. E. Analgésicos não narcóticos. In: BOOTH, N. H.; MCDONALD, L. E. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p. 262-288.
- BROCK, N. Acepromazine revised. *Canadian Veterinary Journal*, Ottawa, v. 35, n. 7, p. 458-459, 1994.
- FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. Medicação pré-anestésica. In: _____. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002. p. 152-153.
- FARVER, T. B.; HASKINS, S. C.; PATZ, J. D. Cardiopulmonary effects of acepromazine and of the subsequent administration of ketamine in the dog. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 47, n. 3, p. 631-635, 1986.
- HALL, L. W.; CLARKE, K. W. *Veterinary Anaesthesia*. London: Baillière Tindall, 1991. p. 50-51.
- LIGHT, G. S.; HARDIE, E. M.; YOUNG, M. S.; HELLYER, P. W.; BROWNIE, C.; HANSEN, B. D. Pain and anxiety behaviours of dogs during intravenous catheterization after premedication with placebo, acepromazine or oxymorphone. *Applied Animal Behaviour Science*, Amsterdam, v. 37, n. 4, p. 331-347, 1993.
- LUMB, W. V.; JONES, E. W. *Veterinary Anesthesia*. 2ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1984. 693p.
- MASSONE, F. *Anestesiologia veterinária – farmacologia e técnicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 22-24.
- MASSONE, F. *Efeitos da premedicação com levomepromazina na anestesia pelo pentobarbital sódico em cães*. 1973. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1973.
- McGEE, J. L.; ALEXANDER, M. R. Phenothiazine analgesia – fact or fantasy? *American journal of Hospital Pharmacy*, Bethesda, v. 36, n. 5, p. 633-640, 1979.
- MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. Drugs used for preanesthetic medication. In: _____. *Handbook of veterinary anesthesia*. St. Louis: Mosby, 1995. p. 19-38.
- NOLAN, A.; LIVINGSTON, A.; MORRIS, R.; WATERMAN, A. Techniques for comparison of thermal and mechanical nociceptive stimuli in the sheep. *Journal of Pharmacological Methods*, New York, v. 17, n. 1, p. 39-49, 1987.

PATT, R. B.; PROPER, G.; REDDY, S. The neuroleptics as adjuvant analgesics. *Journal of Pain Symptom Management*, New York, v. 9, n. 7, p. 446-453, 1994.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Tranquilizantes e relaxantes musculares de ação central. In: _____. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 140-42.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia*. 3ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p.3, 52-53.

TYERS, M. B. A classification of opiate receptors that mediate antinociception in animals. *British Journal of Pharmacology*, London, v. 69, n. 3, p. 503-512, 1980.