



# Guia de Anestesia e Analgesia em Ratos e Camundongos

Alessandra Saad Torres Monteiro<sup>1</sup>  
Alexandre José Tavorari Arnold<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Discente do Curso de Ciências Biológicas, Turma 2017.2

<sup>2</sup> MSc. Médico Veterinário Responsável Técnico Biotério Central - UPM

Alinhada à preocupação da sociedade brasileira e da comunidade científica internacional na preservação do bem-estar animal na pesquisa, a Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Instituto Presbiteriano Mackenzie divulga o nosso primeiro volume do Guia de Anestesia e Analgesia em Ratos e Camundongos.

A elaboração deste material é a somatória do conhecimento prático adquirido por anos no controle da dor em ratos e camundongos brasileiros, aliado a literatura produzida por Paul Flecknell, pesquisador internacional referência no assunto, e centros de pesquisas internacionais de ponta como a University of South Florida, Albert Einstein College of Medicine e Universidade de São Paulo.

Diferente de outros guias, este material tem por objetivo ser pragmático por limitar a indicação de fármacos analgésicos e antiinflamatórios que apresentam capacidade terapêutica de atuar nas diversas escalas da dor, facilitando o uso deste guia por discentes dos mais diversos cursos de graduação, assim como, professores e pesquisadores, cabendo sempre ao CEUA/Mackenzie ajustar protocolos analgésicos aos procedimentos experimentais quando necessário.

Conscientes que a ciência é dinâmica e a terapêutica analgésica e anestésica em roedores podem mudar com eficiência e dinamismo, este Guia será atualizado sempre que necessário visando alinhar a comunidade científica Mackenzista com trinômio dos 3 R's (Replace, Refine, Reduce), com a legislação brasileira e com instruções normativas do CONCEA.

São Paulo, 23 de outubro de 2020.

# Ratos

## (*Rattus norvegicus*)

### Pré-Anestésicos

Medicamento	Dose (mg/kg)	Via de acesso
Diazepam <sup>1,2,3</sup>	2.5 - 5	I.P. (Intraperitoneal)
Acepromazina <sup>1,2,3</sup> (Acetilpromazina)	2.5	I.P.

### Anestésicos

Medicamento	Dose (mg/kg)	Via de acesso
Tiopental <sup>1</sup> (Tiopental sódico)	30	I.V./I.P. (Intravenoso)
Urethana <sup>1,2</sup> *Procedimento terminal	1.000	I.P.
Isoflurano <sup>2,4,5</sup> (Forane)	4% - Indução 2% - Manutenção	Inalatório

### Associações Anestésicas

Medicamento	Dose (mg/kg)	Via de acesso
Quetamina + Diazepam/Midazolam <sup>1,2,4</sup>	Q 40 + D/M 5	I.P.
Quetamina + Xilazina <sup>1,3,4,5</sup> (cloridrato de quetamina)	Q 75 + X 10	I.P.
Quetamina + Xilazina <sup>1,2,5</sup> + Acepromazina	Q 40-50 + X 2.5 + A 0.75	I.P.

# Ratos

## (*Rattus norvegicus*)

### Analgésicos

Medicamento	Dose (mg/kg)	Via de acesso
Morfina <sup>1,3,5</sup> (Sulfato de morfina)	2.5	S.C. (Subcutâneo)
Tramadol <sup>6</sup> (Cloridrato de Tramadol)	10-15	I.P./S.C.

### Anti-inflamatórios

Medicamento	Dose (mg/kg)	Via de acesso
Dipirona * (Dipirona sódica)	50 - 100	I.P./S.C.
Meloxicam <sup>1,2,4,5,6,7,8,10</sup>	1-2	I.P./S.C.

\* Definir a dose terapêutica analgésica e/ou anti-inflamatória da dipirona em roedores é desafiante, pois a literatura apresenta ampla variação de doses utilizadas para controlar experimentalmente a dor de diversas intensidades. Doses de 50mg/kg [12] e 80mg/kg [13] foram suficientes para promover analgesia fraca em ratos, já doses altas que compreendem 250 [14], 360 [15] e 500mg/kg [14] foram eficientes para controlar processos dolorosos de intensidade moderada a alta. Entretanto, apesar da dipirona apresentar a DL50 entre 3127 e 4800mg/kg em ratos e camundongos [16], doses acima de 1000mg/kg foi suficiente para causar sedação e convulsões em todos os animais [17]. Devido a literatura ainda ser escassa quanto a possíveis efeitos deletérios sistêmicos nas doses entre 250mg/kg e 500mg/kg, optamos por limitar a dose da dipirona em ratos entre 50 a 100mg/kg e apenas para controlar processos dolorosos fracos ou de baixa intensidade.

# Camundongos (*Mus musculus*)

## Pré-Anestésicos

Medicamento	Dose (mg/kg)	Via de acesso
Diazepam <sup>1,2,3</sup>	5	I.P.
Acepromazina <sup>1,2,3</sup>	2.5	I.P.

## Anestésicos

Medicamento	Dose (mg/kg)	Via de acesso
Tiopental <sup>1</sup>	30 - 40	I.V./I.P.
Urethana <sup>1,2</sup> *Procedimento terminal	1.000	I.P.
Isoflurano <sup>2,4,5</sup>	4% - Indução 2% - Manutenção	Inalatório

## Associações Anestésicas

Medicamento	Dose (mg/kg)	Via de acesso
Quetamina + Xilazina <sup>1,3,4,5</sup>	Q 100 + X 10	I.P.
Quetamina + Xilazina + Acepromazina <sup>1,2,4,5</sup>	Q 80-100 + X 5-10 + A 3	I.P.

# Camundongos (*Mus musculus*)

## Analgésicos

Medicamento	Dose (mg/kg)	Via de acesso
Morfina <sup>1,3,5</sup>	2 - 5	S.C.
Tramadol <sup>11</sup>	60	I.P./S.C.

## Anti-inflamatório

Medicamento	Dose (mg/kg)	Via de acesso
Dipirona *	80	I.P./S.C.
Meloxicam <sup>1,2,4,5,6,7,9,10</sup>	2 - 5	I.P./S.C.

\* Quanto a eficiência analgésica da dipirona em camundongos, a literatura demonstra efeitos analgésicos a partir dos 100mg/kg [18], entretanto doses entre 250 e 500mg/kg foram muito mais efetivas para controlar a dor de intensidade moderada induzidas experimentalmente [18, 19, 20]. Contudo, doses acima de 100mg/kg são suficientes para afetar o sistema nervoso central [16, 17], assim como, resultar em palidez da pele, depressão respiratória, ptosis, sedação [16], e aumento da temperatura corporal [20]. Desta forma, considerando que a dose analgésica da dipirona em camundongos resulta em efeitos tóxicos sistêmicos, optamos por não permitir a utilização da dipirona em doses acima de 80mg/kg e como único agente analgésico.

# Referências

1. FLECKNELL, Paul. Laboratory animal anesthesia. Academic press, p. 169-175, 193-200, 2015.
2. STAFF, IACUC. Recommended methods of anesthesia, analgesia, and euthanasia. Albert Einstein Coll Med, p. 1-12, 2014.
3. NEVES, Silvânia MP. Manual de Cuidados e Procedimentos com Animais de Laboratório do Biotério de Produção e Experimentação. São Paulo: Universidade de São Paulo, p. 125-137, 2013.
4. STAFF, IACUC. Guidelines on anesthesia and analgesia in laboratory animals. University of South Florida p. 1-22.
5. FLECKNELL, Paul et al. Preanesthesia, anesthesia, analgesia, and euthanasia. In: Laboratory Animal Medicine. Academic Press, 2015. p. 1135-1200. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00024-9>
6. FOLEY, Patricia L.; KENDALL, Lon V.; TURNER, Patricia V. Clinical management of pain in rodents. Comparative Medicine, v. 69, n. 6, p. 468-489, 2019.
7. Veterinary Guidance: Analgesic Plans for Rodents. The Ohio State University. Disponível em: <http://ular.osu.edu/files/2016/03/Vet-Guideline-16-010-Approved-Analgesia-Plans-for-Rodent-Survival-Surgery.pdf>. Acesso em: 7. Out. 2020.
8. MEDICINE, UNIT FOR LABORATORY ANIMAL. Guidelines on Anesthesia and Analgesia in Rats. University of Michigan, 6, ago., 2020. Disponível em: <https://az.research.umich.edu/animalcare/guidelines/guidelines-anesthesia-and-analgesia-rats>. Acesso em: 7. Out. 2020.

# Referências

9. MEDICINE, UNIT FOR LABORATORY ANIMAL. Guidelines on Anesthesia and Analgesia in Mice. University of Michigan, 6, ago., 2020. Disponível em: <https://az.research.umich.edu/animalcare/guidelines/guidelines-anesthesia-and-analgesia-mice>. Acesso em: 7. Out. 2020

10. Analgesia Guidelines. University of Minnesota. Disponível em: <https://www.researchservices.umn.edu/services-name/research-animal-resources/research-support/guidelines/analgesia>. Acesso em: 7. Out. 2020.

11. WOLFE, A. Marissa *et al.* Efficacy of tramadol as a sole analgesic for postoperative pain in male and female mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, v. 54, n. 4, p. 411-419, 2015.

12. TATSUO, M. A. K. F. *et al.* Analgesic and antiinflammatory effects of dipyrone in rat adjuvant arthritis model. *Inflammation*, v. 18, n. 4, p. 399-405, 1994.

13. PRADO, W. A.; PONTES, R. M. C. Presurgical ketoprofen, but not morphine, dipyrone, diclofenac or tenoxicam, preempts post-incisional mechanical allodynia in rats. *Brazilian journal of medical and biological research*, v. 35, n. 1, p. 111-119, 2002.

14. INCE, Ilker *et al.* A comparative investigation of the analgesic effects of metamizole and paracetamol in rats. *Journal of Investigative Surgery*, v. 28, n. 3, p. 173-180, 2015.

15. REZENDE, R. M. *et al.* Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyrone in a rat model of inflammatory pain. *British Journal of Pharmacology*, v. 153, n. 4, p. 760-768, 2008.

## Referências

16. AGENCY, European Medicine Evaluation. Committee for veterinary medicinal products: Metamizole. Veterinary Medicine and Inspections, jun., 2003. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/metamizole-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/metamizole-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf). Acesso em: 15, out., 2020.

17. NIKOLOVA, Irina et al. Metamizole: a review profile of a well-known “forgotten” drug. Part I: pharmaceutical and nonclinical profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, v. 26, n. 6, p. 3329-3337, 2012.

18. AKMAN, Hasan *et al.* A possible central antinociceptive effect of dipyron in mice. *Pharmacology*, v. 53, n. 2, p. 71-78, 1996.

19. KILIC, Fatma Sultan; EROL, Kevser. Central components in the antinociceptive activity of dipyron in mice. *Inflammopharmacology*, v. 8, n. 3, p. 259-265, 2000.

20. ERTIN, Ismet Hande; GUNDUZ, Ozgur; ULUGOL, Ahmet. Contribution of nociceptin/orphanin FQ receptors to the anti-nociceptive and hypothermic effects of dipyron. *Acta neuropsychiatrica*, v. 27, n. 1, p. 48-52, 2015.