

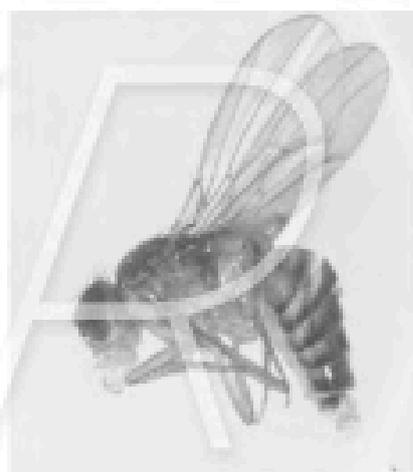
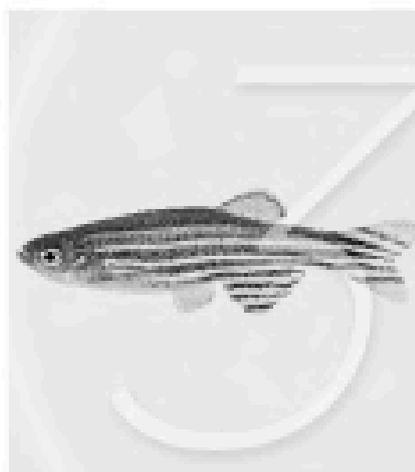
BIOÉTICA E MANEJO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO

Eduardo Carvalho Lira
(Organizador)



BIOÉTICA E MANEJO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO

Eduardo Carvalho Lira
(Organizador)



Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremonesi

2022 by Atena Editora

Luiza Alves Batista

Copyright © Atena Editora

Natália Sandrini de Azevedo

Copyright do texto © 2022 Os autores

Imagens da capa

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

iStock

Direitos para esta edição cedidos à Atena

Edição de arte

Editora pelos autores.

Luiza Alves Batista

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro



Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Bioética e manejo de animais de laboratório

Diagramação: Camila Alves de Cremona
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizador: Eduardo Carvalho Lira

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B615 Bioética e manejo de animais de laboratório /
Organizador Eduardo Carvalho Lira. – Ponta Grossa
- PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0130-8

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.308221909>

1. Animais de laboratório. 2. Bioética. I. Lira,
Eduardo Carvalho (Organizador). II. Título.

CDD 636.0885

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.arenaeditora.com.br
contato@arenaeditora.com.br



Atena
Editora
Ano 2022

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



Nossos agradecimentos ao Prof. Msc. Joel Majerowicz pela gentileza em dedicar parte do seu tempo a realizar a correção técnica do manuscrito desta obra.

PREFÁCIO

Este livro nasceu do anseio de expandir conceitos sobre a ciência de animais de laboratório para os que iniciam suas carreiras acadêmico-científicas, promovendo o respeito e o bem-estar para com animais utilizados na experimentação científica. Essa semente sobre a importância do Bioterismo, lançada pela Professora Dr.^a Adela Rosenkranz através da formação de recursos humanos na América Latina reverberou no Nordeste do Brasil. Portanto, este livro é uma sinopse dos cursos de formação de alunos de pós-graduação e graduação, ao longo dos últimos dez anos, sobre Bioética e manejo de animais de laboratório que é ministrado pelo Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco. Iniciamos com um breve histórico sobre a utilização de animais para fins experimentais/didáticos, desde os primórdios da ciência, o que é amplamente questionado e discutido por correntes filosóficas antagônicas, que se posicionam na negativa absoluta baseada na suposição de maus tratos, ou aquelas favoráveis a utilização de animais como meio para o desenvolvimento tecnológico. Este preâmbulo é uma forma de aguçar a curiosidade do leitor e conduzi-lo aos capítulos seguintes nos quais são abordados a legislação brasileira para o uso de animais, os conceitos de biossegurança na experimentação animal, as principais espécies utilizadas na pesquisa experimental, os aspectos da fisiologia de ratos e camundongos e os métodos de colheita das amostras biológicas. Neste sentido, esta obra busca contribuir com o debate qualificado e focado no uso legal, ético como meio para encontrar soluções para diferentes problemas de saúde que afetam os animais, inclusive os humanos. Portanto, este livro é um preparo para aqueles que buscam a carreira científica, nas áreas das ciências biomédicas, mas também para aqueles que desejam ser informados dos conceitos atuais do bem-estar animal.

Glória Isolina Boente Pinto Duarte

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS NA PESQUISA CIENTÍFICA – BREVE HISTÓRICO Glória Isolina Boente Pinto Duarte  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219091	
CAPÍTULO 2	5
BIOÉTICA: REGULAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS EM PESQUISA José Jairo Teixeira da Silva  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219092	
CAPÍTULO 3	12
PRINCIPAIS ESPÉCIES ANIMAIS UTILIZADAS EM PESQUISA EXPERIMENTAL Glória Isolina Boente Pinto Duarte  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219093	
CAPÍTULO 4	19
ASPECTOS GERAIS DA FISILOGIA DO RATO E CAMUNDONGO DE BIOTÉRIO Eduardo Carvalho Lira  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219094	
CAPÍTULO 5	27
ASPECTOS REPRODUTIVOS GERAIS DE RATOS E CAMUNDONGOS Dayane Aparecida Gomes Ismaela Maria Ferreira de Melo  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219095	
CAPÍTULO 6	34
ANESTESIA, ANALGESIA E EUTANÁSIA DE ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO Ismaela Maria Ferreira de Melo  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219096	
CAPÍTULO 7	49
BIOSSEGURANÇA NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL Leucio Duarte Vieira  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219097	
CAPÍTULO 8	60
MÉTODOS DE ADMINISTRAÇÃO E COLETA DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS MAIS UTILIZADAS NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL Valéria Nunes de Souza  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219098	
CAPÍTULO 9	72
MÉTODOS ALTERNATIVOS AO USO DE MAMÍFEROS EM PESQUISA EXPERIMENTAL Samara Rodrigues Bonfim Damasceno Oliveira  https://doi.org/10.22533/at.ed.3082219099	
SOBRE OS ORGANIZADORES	88

CAPÍTULO 6

ANESTESIA, ANALGESIA E EUTANÁSIA DE ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Data de aceite: 01/03/2022

Ismaela Maria Ferreira de Melo

Dra. Universidade Federal Rural de Pernambuco

INTRODUÇÃO

PRINCÍPIOS GERAIS DA ANALGESIA E ANESTESIA EM ROEDORES

Dor: Definição e Aspectos Fisiológicos

A dor pode ser definida como uma experiência subjetiva de dano em uma parte do corpo. A *International Association for the Study of Pain* (1986), define-a como sendo uma sensação desagradável e uma experiência emocional associada a um dano tecidual em potencial ou real. Os estímulos dolorosos tanto em humanos quanto em animais ocorrem por mecanismos nervosos semelhantes, deixando claro que estes não são tolerantes à dor. Por sua vez, ela tem um papel protetor essencialmente importante, advertindo sobre ameaças e assegurando à conservação da integridade e preservação da homeostasia corporal.

A dor pode ser classificada em aguda ou crônica. A aguda é o resultado da estimulação do sistema somatossensorial por estímulos nociceptivos de elevada intensidade, que não persiste por mais de três meses. Ela acontece devido a uma lesão traumática, no contexto de uma condição médica subjacente ou secundária a um tratamento. Todavia, quando ela persiste por longos períodos de tempo, seja como acompanhamento a um processo de doença, ou seguindo a quantidade usual de tempo esperado para cicatrizar é chamada de dor crônica que é caracterizada como um estado patológico, no qual há uma disfunção do sistema somatossensorial,

nesse caso, a dor persiste além da remoção da sua causa, não sendo simplesmente um sintoma de uma lesão ou doença, mas um problema médico por direito próprio. Ela descreve uma síndrome caracterizada por dor física persistente, deficiência, distúrbio emocional e sintomas de abstinência social.

Como consequência da dor, ocorrem várias alterações fisiológicas que interferem nos eixos neuroendócrinos, elevando os níveis de aldosterona, cortisol e catecolaminas, podendo ocasionar mudanças nos resultados da pesquisa. Assim, o pesquisador tem por obrigação e por ética impedir a dor em qualquer experimento com animais.

Fisiologicamente, a via nociceptiva, que encaminha os sinais da periferia para o cérebro onde a dor é percebida, pode ser dividida em quatro componentes: Transdução de estímulos nocivos na periferia; transmissão desse estímulo ao Sistema Nervoso Central (SNC); integração central e modulação dos sinais ao nível do SNC; e por fim, a projeção no cérebro seguida pela percepção. Assim, podemos resumir esse mecanismo da seguinte forma: Os nociceptores são neurônios aferentes primários que se projetam de tecidos, incluindo pele, músculo, articulações e vísceras da medula espinhal ou seu equivalente trigêmeo no tronco cerebral. Quando há um sinal de dor, através da liberação de substâncias no local lesionado, há um estímulo desses receptores de dor que encaminham sinais para a medula espinhal que os comunica ao cérebro, através de neurônios e células gliais. Ao atingirem o cérebro, esses sinais são direcionados por vias sensitivas ao córtex cerebral. Essa área do cérebro decidirá qual reação o corpo executará a esse estímulo. Ademais, outro sistema que recebe e interpreta sinais é a rede silente, essa rede “percebe” que a dor poderá expor o corpo a algum risco e se ativa,

gerando a sensação de dor e uma resposta como um susto ou alerta.

O cérebro também se sensibiliza, enviando sinais para estimular o indivíduo a reagir ou retirar imediatamente o membro ou parte do corpo que está provocando a dor. Esses mesmos sinais ativam redes de modulação que promovem a secreção de endorfina e encefalinas, auxiliando na regulação e redução da dor. Esses mecanismos são iguais para todos os indivíduos, o que difere é a sensibilidade e a eficácia.

Um fator relevante é que na dor aguda, a condução do estímulo se dá pelo trato neoespinalâmico, formados por fibras nervosas de condução rápida (A-delta). Contudo, na crônica, a ascensão do estímulo nociceptivo ocorre pelo trato paleoespinalâmico, constituído por fibras de condução lenta (C), esse trato é polissináptico, de forma que distribui a informação dolorosa para vários níveis do sistema nervoso central e periférico, resultando em uma ampla possibilidade de modulação da dor.

IMPORTÂNCIA DA ANESTESIA E ANALGESIA EM ROEDORES

É sabido que os animais de fato sentem dor e que ela resulta em alterações fisiológicas, bioquímicas e comportamentais significativas e indesejáveis tanto para os animais quanto para os estudos científicos. O controle efetivo da dor pós-operatória deve estar sempre entre os principais objetivos dos laboratórios de experimentação.

Nos animais de laboratório, os parâmetros para avaliar a dor e a angústia são diferentes dos humanos, dentre eles estão o peso corporal, mobilidade, vocalização, volume minuto da respiração e comportamento, sendo imprescindível que se conheça a biologia destes animais antes do experimento. A expressão do estado de saúde se dá pelo comportamento dos indivíduos quando estes se encontram isolados ou em grupos, por esse motivo é necessário conhecer as características comportamentais de cada espécie utilizada em pesquisas científicas, auxiliando nas avaliações diárias no desenvolvimento da pesquisa.

A presença da dor permite que o animal apresente um retardo no processo de cura, decréscimo na ingestão de alimentos e aumento no consumo de energia, gerando dessa forma um quadro energético negativo, com retardo na recuperação pós-anestésica, respiração menos eficiente e maiores complicações no pós-operatório.

Embora a dor sirva como uma função protetora para avisar ao corpo de danos, a dor cirúrgica, quando não tratada, pode ocasionar diminuição da resposta imunológica e conseqüentemente propiciar maior risco de infecções secundárias. Além disso, ocorre um aumento na produção de catecolaminas, liberação prolongada na circulação de epinefrina e norepinefrina que leva a taquicardia e hipertensão, alterando assim as funções do fígado, pâncreas e rins; sucede-se também, o aumento da secreção dos hormônios hipofisários e a elevação e/ou diminuição de TSH, FHS e LH. Esse quadro resulta em efeitos na secreção de hormônios em órgãos-alvo, incluindo o córtex adrenal (aumento do cortisol e aldosterona), pâncreas (diminuição da insulina e aumento do glucagon) e tireoide (diminuição da tiroxina). A consequência geral é o aumento do catabolismo, mobilização de reservas energéticas, retenção de sal e água, a fim de manter o volume de fluido e a homeostasia cardiovascular. Dessa forma, é de fundamental importância uma equipe qualificada para o reconhecimento dos seus sinais e a presença de um veterinário, o qual é responsável pelo reconhecimento, controle e monitoramento na espécie alvo.

Após os procedimentos operatórios, aliviar esse processo de forma eficaz acelera o retorno à homeostasia, logo é necessária a administração de analgésicos mesmo em pequenos roedores. A escolha desse medicamento deve basear-se no possível grau de dor induzida pelo procedimento experimental, uma vez que o uso de drogas analgésicas potentes sem critérios pode levar a efeitos secundários, que não justificariam qualquer vantagem obtida pelo alívio da dor, do mesmo modo, fármacos de baixa potência analgésicas dariam lugar a um alívio insuficiente.

AVALIAÇÃO DA DOR EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO

Apesar dos mecanismos pressupostos de nocicepção e dor serem semelhantes em todos os mamíferos, detectar a dor pode ser especialmente difícil em roedores. Assim, frente à impossibilidade do relato verbal, a avaliação da dor nos animais é realizada indiretamente, observando suas atitudes e respostas fisiológicas. Contudo, o manejo da dor requer o conhecimento do comportamento de cada espécie em condições normais, sabendo que a resposta à dor varia não só entre as espécies animais, mas também entre indivíduos da mesma espécie.

Uma das principais formas utilizadas como indicativo da dor é a análise da qualidade de vida dos animais e de suas funções biológicas, como por exemplo, seu nível de atividade, postura, ingestão hídrica e alimentar, marcha e interação social. Outra forma, é por meio de escalas de expressões faciais, conhecidas como *Grimace Scale*, sendo chamada em camundongos de *Mouse Grimace Scale*, e em ratos *Rat Grimace Scale*.

O *Grimace Scale* utiliza quatro unidades de avaliação: o fechamento palpebral; o achatamento da ponte do nariz e das bochechas; a posição das orelhas e a posição das vibrissas. Nesta avaliação é designado um valor de zero, um ou dois para cada um destes parâmetros, o escore 0 significa que existe um alto nível de confiança que não existe mudanças no parâmetro avaliado em relação ao basal; o 1, indica uma alta confiança de que a unidade avaliada mostra uma alteração moderada em relação a basal, e o escore 2 indica uma clara mudança na unidade analisada em relação a basal.

Após o avaliador atribuir os escores para cada uma das unidades avaliadas, é feita uma média e o valor resultante será utilizado como um indicativo da presença de dor. Desta forma, os valores abaixo de um representam a presença de dor leve, e os valores entre um e dois, a presença da dor moderada à severa (Figura 1).

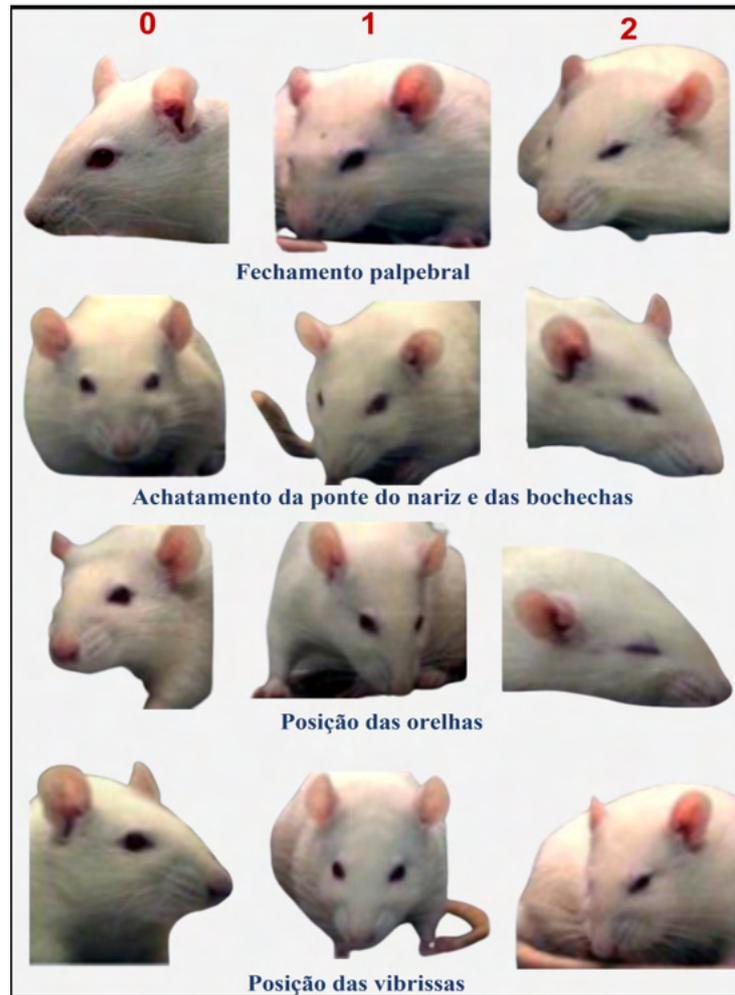


Figura 01: EscORES para avaliação da dor nos ratos (*Rattus norvegicus*) e camundongos (*Mus musculus*). 0: ausência de dor; 1: dor moderada; 2: dor severa.

Fonte: Próprio autor.

Contudo, se a presença de dor não puder ser reconhecida e nem sua intensidade avaliada, então os analgésicos não podem ser usados de forma eficaz. Da mesma forma, se a dor não for detectada, considera-se que não há a necessidade da administração destes. Assim, se um analgésico for administrado, a diminuição da dor deve ser avaliada para estabelecer se a dose utilizada foi eficiente naquele animal. Embora não seja um comportamento fácil de analisar, é importante superar essas dificuldades para que ela possa ser prevenida ou controlada de forma ágil nesses animais.

ANALGESIA EM ROEDORES

Tanto na medicina humana quanto na veterinária, há o reconhecimento da importância de controlar e tratar adequadamente a dor tanto por razões éticas, como para evitar alterações fisiopatológicas causadas por ela e que possam influenciar os resultados do experimento. Deste modo, é obrigação do pesquisador eliminar todo e qualquer sofrimento com auxílio da técnica anestésica e da analgesia bem conduzida, e isto, é tão importante quanto à obtenção dos resultados da pesquisa.

Analgésicos são medicamentos que diminuem ou interrompem as vias de transmissão nervosas, reduzindo a percepção de dor. Contudo, a analgesia é o ato de abolir a sensibilidade a dor com integridade de consciência, sem suprimir outras propriedades sensitivas. Eles podem ser usados como sedativos conjuntamente com os

agentes anestésicos, ajudando na recuperação da condição dolorosa e acelerando o regresso à função normal do organismo. A sua administração varia conforme a condição dolorosa, podendo ser utilizado quando um processo doloroso é efetuado, semanas antes a uma cirurgia, durante a pré-anestesia, no período pós-cirúrgico ou, caso seja necessário, em todo o período operatório.

Em animais de laboratório, vários agentes farmacológicos estão disponíveis para controlar a dor. Esses agentes têm diferentes mecanismos e tempos de duração de ação, bem como potências variadas. Isso permite que o veterinário adeque o tratamento baseado no grau de invasividade de um determinado procedimento e na sua capacidade de provocar dor. A dose dos analgésicos é baseada no peso corporal dos roedores e tende a ser relativamente alta em comparação com outros mamíferos, e isso é devido ao seu pequeno tamanho corporal e à alta taxa metabólica.

A maioria dos analgésicos utilizados em roedores se enquadra na classe dos opioides e dos anti-inflamatórios não esteroidais que garantem boa analgesia somática e visceral. Sendo aquele mais empregado para maior controle da dor pós-traumática ou pós-cirúrgica e este, quando a dor é considerada moderada. Os agentes comumente usados incluem a buprenorfina, tramadol, meloxicam, carprofeno, cetroprofeno, ibuprofeno, acetaminofeno (Tabelas 1 e 2).

Fármaco	Dose/via de administração em rato	Dose/via de administração em camundongo	Intervalo de administração
Buprenorfina *	0,001-0,005 mg/kg SC/ IV 0,1-0,25 mg/kg VO	0,05-0,1 mg/kg SC	8 a 12 horas de analgesia
Butorfanol	1-2 mg/kg SC	1-2 mg/kg SC	4/4 horas
Codeína	20 mg/kg SC	50 mg/kg SC	4/4 horas
Fentanil	0,16 mg/kg SC	0,0125-1 mg/kg IP	Utilização transoperatória. Em ratos produz até 2 horas de analgesia pós-operatória.
Morfina	2,5 -10 mg/kg SC	2,5-10 mg/kg SC	Até 3 a 4 horas de analgesia
Meperidina	10-20 mg/kg SC/IM	10-20 mg/kg SC/ IM	Até 3 horas de analgesia
Metadona	0,5-3 mg/kg SC	-----	Intervalo não estabelecido. Replicar conforme a necessidade do animal.
Oximorfina	0,2-0,35mg/kg SC	0,15 mg/kg SC	6 a 12 horas de analgesia
Tramadol	5-12,5mg/kg SC IP	12,5 mg/kg SC/IP	8-8 horas

Tabela 01: Principais anti-inflamatórios utilizados em ratos e camundongos

Fonte: FLECKNELL (2009).¹

Fármaco	Dose/via de administração em rato	Dose/via de administração em camundongo	Intervalo de administração
Aspirina	100mg/kg VO	120 mg/kg VO	4/4 horas, não alivia dor visceral ou aguda
Cetoprofeno	5 mg/kg VO/ SC	5 mg/kg VO/ SC	12-24 horas de analgesia. Período máximo de uso 3 dias consecutivos.

¹ FLECKNELL, P. Laboratory Animal Anesthesia. 3. ed. 2009. Observação: SC- subcutânea, IP-intraperitoneal, IM-intramuscular, IV-intravenoso.
*Não disponível no Brasil.

Carprofeno (Rymadil®)	5 mg/kg SC	5 mg/kg SC	24 horas de analgesia. Indicação dor aguda. Período máximo de uso 3 dias consecutivos
Dipirona	500-600 mg/kg SC/IV/IP	-----	12/12 horas
Flunixin meglumine (banamine®)	2,5 mg/kg SC	2,5 mg/kg SC	12-12 horas ou 24-24 horas
Ibuprofeno	30 mg/kg VO	40 mg/kg VO	24-24 horas
Meloxicam (maxicam 0,2%)	1 mg/kg VO/SC	5 mg/kg VO/ SC	24-24 horas. Período máximo de uso 3 dias consecutivos
Paracetamol (tylenol®)	100-300 mg/kg VO	100-300 mg/kg VO	4-4 horas

Tabela 02: Principais opioides utilizados em ratos e camundongos

Fonte: FLECKNELL (2009)².

ANALGESIA MULTIMODAL

O conceito de analgesia multimodal preconiza que a combinação de analgésicos com diferentes modos ou locais de ação, melhora a analgesia, reduzem a utilização dos opioides e, portanto, diminuem seus efeitos adversos (náuseas, vômitos e constipação). A analgesia é estabelecida como o melhor meio de controle da dor para procedimentos invasivos em animais de laboratório. Contudo, a incorporação desse procedimento requer a avaliação dos seus efeitos no resultado da pesquisa.

Este conceito está equiparado em modelos de ciências básicas que combinam, por exemplo, analgésicos de ação periférica com os de ação central, ou um opioide e um anti-inflamatório não esteroidal. A principal vantagem sobre a monoterapia é a maximização do efeito analgésico e minimização dos efeitos colaterais, já que quantidades reduzidas de cada droga são necessárias. Além disso, a diminuição no tempo na recuperação pós-cirúrgica.

ANESTESIA EM ROEDORES

A anestesia fundamenta-se na perda parcial ou total dos reflexos sensoriais e motores. Nos anestésicos, a dose e a duração do efeito esperado variam conforme a linhagem dos roedores, a via de administração, a idade, o sexo, o peso, o temperamento, a associação entre os fármacos, as características de cada substância empregada e o estado de saúde dos animais. Além disso, os pesquisadores devem estar aptos para verificar o plano anestésico de cada animal para evitar sub ou sobredosagem anestésica. Ademais, recomenda-se priorizar os anestésicos que apresentem efeitos consolidados, reprodutíveis e que promovam boa margem de segurança tanto para o animal quanto para o operador.

É sabido que a anestesia em animais de laboratório é especialmente difícil devido aos fatores que estão relacionados ao seu pequeno tamanho corporal (pouco tecido subcutâneo) predispondo à hipotermia, sua alta taxa metabólica e a ausência de sinais clínicos confiáveis das funções respiratórias e cardiovasculares. Assim, a anestesia deve interferir o mínimo com o experimento e não deve alterar os resultados que estiverem sendo registrados. Contudo, havendo alteração, esta deve ser analisada.

MEDICAÇÕES PRÉ-ANESTÉSICAS

A organização geral de um protocolo anestésico fundamenta-se nos recursos disponíveis, no treinamento da equipe envolvida, no acompanhamento constante dos animais durante todo o procedimento e, especialmente,

² FLECKNELL, P. Laboratory Animal Anesthesia. 3. ed. 2009. Observação: SC- subcutânea, IP-intraperitoneal, IM-intramuscular, IV-intravenoso. *Não disponível no Brasil.

na condição de saúde deles. O processo anestésico deve iniciar com a administração de um sedativo ou tranquilizante ao animal como Medicação Pré-Anestésica (MPA) e a permanência destes em seu ambiente até que o medicamento faça efeito.

Em roedores, não é necessário jejum prévio à anestesia, pois esses animais não vomitam, além disso, eles se tornam hipoglicêmicos muito rapidamente quando estão em jejum. Este só se torna necessário na ocorrência de uma cirurgia gastrointestinal superior, mas o estômago só ficará completamente vazio se a coprofagia for evitada.

A medicação pré-anestésica, apesar de amplamente utilizada em outras espécies, em pequenos roedores é pouco habitual. Ela consiste na administração de um anticolinérgico, bloqueadores adrenérgicos, tranquilizantes, hipnóticos, neuroleptoanalgésicos ou analgésicos narcóticos antes da indução anestésica e tem os seguintes objetivos: facilitar o manuseio do animal, propiciar indução e recuperação anestésica de forma suave, abolir os reflexos de excitação e luta, reduzir a dose do anestésico geral e proporcionar analgesia no transoperatório.

Após a administração da MPA, é necessário que o animal seja mantido em um local silencioso, calmo, com baixa luminosidade, temperatura controlada e mínima circulação de pessoas. Visto que, ruídos, movimentações e odores retardam os efeitos da MPA. Devido a isso, o animal deve ser mantido preferencialmente sozinho, aquecido e em gaiola limpa com pouca quantidade de maravalha. Os principais MPAs para ratos e camundongos são descritos na tabela 03.

Fármaco	Rato	Camundongo
Acepromazina	2,5 mg/kg IP/IM	2,5 mg/kg IP/IM
Atropina	0,05 mg/kg IP/SC	0,04 mg/kg IP/SC
Cetamina	50-100 mg/kg IP	90-120 mg/kg IP
Diazepam	2,5-5 mg/kg IP	2,5-5 mg/kg IP
Midazolam	5 mg/kg IP	5 mg/kg IP
Medetomidina	30-100 µg/kg IP/SC	30-100 µg/kg IP/SC
Xilazina	1-5 mg/kg IP/IM	5-10 mg/kg IP/IM

Tabela 3 – Doses de medicação pré-anestésica para ratos e camundongos

Fonte: FLECKNELL (2009).³

ANESTESIA GERAL

A anestesia geral é um estado de depressão geral do sistema nervoso central que envolve hipnose, analgesia, supressão da atividade reflexa e relaxamento dos músculos voluntários. Ela pode ser realizada através da utilização de agentes injetáveis, inalatórios ou com a associação dos dois.

Para analisar a profundidade anestésica, deve ser feita a avaliação da presença ou ausência de determinados sinais, como reflexo da cauda, reflexo palpebral e corneal e as mudanças na frequência cardíaca e respiratória que sofrem modificações de acordo com o plano anestésico atingido. Se ocorrer a presença de reflexo, a anestesia não está no plano anestésico adequado para a intervenção cirúrgica. Ademais, independente

³ FLECKNELL, P. Laboratory Animal Anesthesia. 3. ed. 2009. Observação: SC- subcutânea, IP-intraperitoneal, IM-intramuscular, IV-intravenoso. *Não disponível no Brasil.

da droga utilizada, esta afetará a fisiologia do animal de alguma maneira. Por isso, para uma anestesia bem equilibrada, as drogas devem ser administradas em uma combinação com a pré-medicação, os analgésicos e os anestésicos para assim, se obter uma melhor estabilidade fisiológica, reduzindo os efeitos colaterais nos animais.

ANESTÉSICOS INJETÁVEIS

Os anestésicos injetáveis são aqueles administrados por via endovenosa, intramuscular (IM), subcutânea (SC) ou pela via intraperitoneal (IP). A escolha da via de administração deve ser baseada nas características químicas dos compostos. Nos roedores, devido ao tamanho ou a difícil contenção de alguns animais, faz com que a via mais utilizada seja a intraperitoneal. A via SC é imprevisível para indução anestésica, devido a sua taxa de absorção lenta e variável, a via IM pode ser difícil em roedores, em consequência da pequena massa muscular disponível no local da injeção.

As vantagens desse tipo de anestesia são a acessibilidade à cabeça e pescoço durante a anestesia, a inexistência de contaminação ambiental e a não necessidade do uso de equipamentos caros. As desvantagens incluem dificuldade e dor durante a aplicação, necessidade de doses mais altas da droga, resposta variável para cada indivíduo, impossibilidade de alterar a profundidade anestésica rapidamente e a exigência de pesar cada animal. Além disso, podem causar longa recuperação, acentuadas alterações cardíacas e respiratórias e deslocamento da injeção em direção aos órgãos abdominais quando administrados por via intraperitoneal.

Os grupos mais utilizados para a anestesia injetável são os barbitúricos: pentobarbital, tiopental; os não barbitúricos: propofol; os dissociativos: cetamina e tiletamina; os sedativos hipnóticos agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos: xilazina, detomidina e medetomidina. A seguir, estão expostas algumas características dos principais fármacos utilizados nessa técnica:

Pentobarbital: é um anestésico que atua principalmente no sistema nervoso central (SNC), ligando-se aos receptores do subtipo A do Ácido Gama Aminobutírico (GABA), este, sendo o responsável por ocasionar e intensificar a depressão no SNC pelo aumento do tempo de abertura dos canais de cloreto. Posto isso, é utilizado na medicina veterinária para eutanásia e anestesia. Em pequenas dosagens é indicado, como sedativo, de curto prazo e como pré-anestésico em cirurgias, em sobredosagens é empregado como anticonvulsivante e indutor de coma. A administração de pentobarbital sódico é um dos poucos métodos de eutanásia listados como aceitáveis em laboratórios de roedores. As principais vantagens como agente de eutanásia é sua confiabilidade para induzir rápida inconsciência, seguido por depressão medular, cardíaca e respiratória e morte subsequente.

Tiopental: é um barbitúrico hipnótico, que produz anestesia geral de ultracurta duração. Possui efeito rápido, mas metabolização lenta, sendo que doses sucessivas levam ao efeito cumulativo. É altamente solúvel em lipídios e rapidamente captado por todos os tecidos, sofre biotransformação no fígado e seus metabólitos são excretados pela urina. Ele permite a obtenção de bons planos anestésicos, que variam de acordo com a dose aplicada.

Etomidato e medetomidato: são hipnóticos de curta ação utilizados para induzir e manter a anestesia geral, como não possuem ação analgésica devem ser associados com um analgésico como por exemplo, os opioides ou $\alpha 2$ agonista. O etomidato é recomendado para animais com cardiopatias. O medetomidato em combinação com o fentanil administrado pela via subcutânea é uma mistura anestésica efetiva em pequenos roedores.

Cetamina e tiletamina: são anestésicos dissociativos, termo usado para descrever a dissociação funcional entre o córtex e o sistema nervoso periférico. Possuem ação analgésica somática (pele e músculo). Apresentam como grande vantagem a versatilidade de ser utilizada por diferentes vias de administração. Usada sozinha em pequenos mamíferos, produz imobilização de curto prazo com pouco relaxamento muscular. Normalmente, são necessárias grandes doses para produzir imobilidade prolongada e anestesia cirúrgica. Quando combinada com a xilazina ou com a medetomidina, normalmente produz, uma anestesia cirúrgica mais eficaz que quando

misturada com outros agentes.

Xilazina e medetomidina ($\alpha 2$ agonista): são potentes analgésicos que devem ser usados em cirurgias mais dolorosas. Associados aos opioides conferem uma ótima analgesia para o animal. A xilazina é a menos eficaz e a medetomidina é a mais eficaz e seletiva para o receptor $\alpha 2$ adrenérgico. Aquele associado com a cetamina melhora o relaxamento muscular, a analgesia e a duração do efeito.

Propofol: é um anestésico único, de curta e rápida duração, não acumulativo e administrado intravenosamente. É utilizado na indução ou na manutenção anestésica. Como não possuem ação analgésica devem ser associados com um analgésico, como por exemplo, os opioides ou $\alpha 2$ agonista. O propofol é indicado em animais com problemas de metabolização (ex: hepatopatias).

ANESTESIA INALATÓRIA

Em relação à via injetável, apresenta a vantagem de mínimo metabolismo hepático e renal e um despertar rápido e tranquilo. No entanto, há a desvantagem da necessidade de equipamentos específicos, um constante monitoramento do plano anestésico, exaustão adequada da sala de anestesia e de uma equipe habilitada. Os anestésicos mais utilizados, nesta técnica, são os líquidos voláteis como o halotano, o isoflurano, enflurano, desflurano e sevoflurano, além de um único gás, o óxido nítrico.

Em todos os roedores, é possível fazer a indução anestésica através de uma câmara ou de uma máscara. O uso de câmaras de indução para pequenos animais tem vantagens e desvantagens. A contenção antes da anestesia é mínima, reduzindo o estresse do animal.

Contudo, uma boa parte dos agentes voláteis são irritantes para as vias aéreas em algum grau, e algumas espécies podem sustentar a respiração, portanto é aconselhável oferecer oxigênio ao animal antes de colocá-lo sob o gás anestésico.

Os anestésicos modernos requerem ainda equipamentos como vaporizadores de precisão, mediadores de vazão e sistema de limpeza eficiente para evitar a poluição do ambiente. Os vaporizadores de precisão e equipamentos de monitoramento (oxímetro de pulso, para determinar a saturação do nível de oxigenação no sangue arterial) aumentam a segurança no uso dos anestésicos em roedores e em outras espécies de animais. No entanto, os agentes inalantes podem promover depressão respiratória, depressão do miocárdio, vasodilatação e hipotensão. Além disso, esse tipo de anestesia exibe fraca analgesia.

A seguir são expostas as características dos principais fármacos utilizados nessa técnica: *Isoflurano* ($CF_2H-O-CHCl-CF_3$): é o anestésico mais usado atualmente, no caso dos roedores, sendo utilizado em procedimentos, simples, rápidos e menos invasivos. Apesar do seu mecanismo de ação ser pouco compreendido, é sabido que este anestésico potencializa as ações do Ácido Gama Aminobutírico (GABA). Ele está associado a uma rápida indução, recuperação e controle da profundidade anestésica, além disso, produz uma depressão cardiopulmonar dependente da concentração e não sensibiliza o miocárdio para as catecolaminas que induzem arritmias. Ele confere ação neuroprotetora à isquemia e hipóxia, no entanto, há estudos que mostram que uma exposição longa a este medicamento pode provocar degeneração neuronal na sequência de um quadro de hipoglicemia e acidose metabólica. A depressão respiratória é um pouco maior com o isoflurano do que com o halotano, e parece haver uma diferença de magnitude na depressão cardiopulmonar entre as espécies.

Sevoflurano ($CFH_2-O-CH[CF_3]_2$): é um éter metil isopropílico altamente fluorado, de cheiro adocicado não inflamável frequentemente usado como agente anestésico inalatório apresenta baixa solubilidade sanguínea (indução e despertar rápido) comparando com o isoflurano ou halotano, o que permite que o nível de sevoflurano no cérebro aumente mais rapidamente durante a indução anestésica. Ademais, esse anestésico requer um vaporizador específico, não podendo ser usado num vaporizador de halotano ou de isoflurano porque tem uma pressão de vapor diferente. O sevoflurano tem metade da eficácia do isoflurano, mas, atualmente, custa o dobro por mililitro. Sua biotransformação, catalisada principalmente pelo citocromo P450 2E1, é predominantemente hepática e pequena (2% a 5%), com a produção de flúor inorgânico e do flúor orgânico: hexafluoroisopropanol.

Entretanto, o flúor inorgânico é capaz de produzir peroxidação lipídica em diversos tecidos como fígado, encéfalo e intestino de ratos.

Halotano: é um líquido não inflamável, muito potente, com alto índice terapêutico, sendo largamente empregado. Além disso, não é irritante para as membranas, sendo o mais barato. Podem ser notados tremores durante a recuperação, e isso se deve ao seu efeito depressor cardíaco que reduz a pressão sanguínea, sensibilizando o coração para os efeitos arrítmicos das catecolaminas. Entre os halogenados é o que possui maior taxa de metabolização hepática (20% na espécie humana), no sistema enzimático do citocromo P-450, tendo como produtos de sua metabolização o ácido trifluoroacético, bromo e íons cloreto.

RECOMENDAÇÕES E CUIDADOS NO PÓS-OPERATÓRIO DE ROEDORES

Conforme a *Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividade de Ensino ou Pesquisa Científica* (DBCA, 2016), o período pós-operatório deve obrigatoriamente proporcionar conforto e analgesia para o animal sempre que a dor não for o propósito do protocolo experimental. Deve-se ter precaução com a hidratação, alimentação, higiene, temperatura e controle das infecções. Caso o animal demonstre sinais clínicos compatíveis com dor intensa e resistência aos tratamentos analgésicos, ele deverá ser submetido à eutanásia.

A recuperação dos animais deve ser feita em sala ou cama aquecida, sem ruídos e com baixa luminosidade. A temperatura deve estar em torno de 25°C para evitar hipotermia. A dor no pós-operatório deve ser pesquisada metodicamente para determinar se o animal necessita da administração de analgésico e isso, envolve vários indicadores como: avaliação da atividade motora, alteração da aparência, como postura encurvada, piloereção, secreção ocular ou nasal; alteração no temperamento, aumento da agressividade, relutância em interagir, batimento ou rangido dos dentes, aumento ou diminuição da vocalização; alterações no consumo de alimentos ou água, perda de peso, diminuição da excreção de urina e fezes; alterações fisiológicas, nos batimentos cardíacos, taxas respiratória, pressão sanguínea, saturação de oxigênio, cor da pele. No local da cirurgia, observar a presença de eritema, edema etc. Por fim, para as cirurgias em que não houver recuperação, o animal deve permanecer anestesiado até a eutanásia.

ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS DECORRENTES DO USO DOS ANALGÉSICOS E ANESTÉSICOS EM ROEDORES

As alterações orgânicas causadas pelos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) dependem da sua ação seletiva sobre as cicloxigenases I e II. Como estas enzimas estão presentes no trato gastrointestinal e nos rins, todos os AINES podem provocar, em maior ou menor grau lesões nesses órgãos.

Em animais, podem ocasionar desde gastrite moderada e vômito, até graves ulcerações, sangramento e possivelmente, morte. Essas sequelas estão relacionadas tanto a uma irritação local, como ao bloqueio da COX e também pela sua interferência na produção de prostaglandinas, a qual é crucial na manutenção da mucosa gástrica. Em anexo, encontra-se a classificação dos anti-inflamatórios não esteroides, segundo sua seletividade para a ciclo-oxigenase (Tabela 4).

Seletividade para a ciclo-oxigenase	
Não seletivos (cox 1 e 2)	Seletivos cox 2 (coxibes)
Tradicionais convencionais	
Aspirina	Rofecoxibe (vioxx)
Acetaminofeno	Valdecoxibe (bestra)
Indometacina (indocid)	Parecoxibe

Ibuprofeno (Moltrin,Dalsy)	Celecoxibe (celebra)
Naproxeno (naprosin)	Etoricoxibe (arcoxia)
Sulindac (clinoril)	Lumiracoxibe (prexige)
Diclofenaco(voltaren)	
Piroxicam (feldene)	
β- piroxicam (cicladol)	
Meloxicam (movatec)	
Cetoprofeno (profenid)	

Fonte: BATLOUNI, 2010.

Tabela 4 – Classificação dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) segundo sua seletividade para ciclo-oxigenase.

Fonte: BATLOUNI, 2010.

Em relação ao uso de opioides em roedores, estudos mostraram que eles diminuem a atividade das células do sistema imune como, por exemplo, a dos macrófagos e das células Natural Killer (ACLNK). Outros autores sugerem que os animais ficam mais susceptíveis a alguns tipos de infecções, até mesmo a disseminação metastática de doenças neoplásicas.

Estudos também relataram que em roedores, os opioides são mais potentes ou têm maior eficácia em machos que em fêmeas. A analgesia após o uso de morfina, por via sistêmica, mostrou-se menor em fêmeas ovariectomizadas que receberam reposição hormonal e, em machos, a castração diminuiu a resposta analgésica para o receptor μ (mu ou mi), enquanto que a reposição com testosterona aumentou a analgesia.

As variações cíclicas dos hormônios gonadais em fêmeas são um dos fatores responsáveis pelas diferenças sexuais à analgesia por opioides. Diferenças nas respostas analgésicas seguidas à administração ventricular de morfina são significativas em determinadas fases do ciclo das fêmeas, com grande sensibilidade ao opioides durante a fase de proestro, fase de maior nível plasmático de estrógeno, e menor durante a fase de estro, fase de menor nível plasmático do estrógeno.

Os anestésicos, de modo geral, deprimem o sistema cardiorrespiratório e mecanismo de termorregulação dose dependente, devido a isso, é importante que seja administrada somente a dose mínima para promover adequado plano anestésico. O horário de administração também pode influenciar na absorção do fármaco em decorrência do ciclo circadiano. Maiores períodos de sedação e anestesia foram observados quando os fármacos foram administrados no início da fase escura, o que pode ser explicado pela menor quantidade de alimento ingerida.

Cetamina: Uma das associações mais utilizadas em roedores é a combinação de cetamina e xilazina. Segundo o Comitê de Especialistas em drogas da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2015), a cetamina é um anestésico e analgésico que continua a ser importante em escala global, e isso se deve ao seu perfil de segurança e baixo custo. De acordo com essa mesma organização, as potenciais reações adversas pelo seu uso foram ansiedade, agitação, mudanças perceptivas e deficiência na função motora, além disso, pesquisas também mostraram hipertensão e efeitos psicomiméticos. Além disso, quando associado à xilazina, causa depressão respiratória e hipóxia. Essa junção causa hiperglicemia, aumento de frequência respiratória e diminuição dose-dependente na pressão sanguínea e no débito cardíaco, sugerindo forte influência cardíaca. Não foram encontrados registros dos efeitos dos anestésicos e suas combinações, especialmente em parâmetros bioquímicos em hamsters, contudo, pode ser que sejam afetados de maneira semelhante a outras espécies de

roedores. Não são indicados para procedimentos intratorácicos e intra-abdominais. Além disso, esse anestésico faz com que os olhos permaneçam abertos, sendo fundamental a aplicação de gotas oculares protetoras em gel, ou soro fisiológico, imediatamente após a sedação profunda ou à indução anestésica.

Pentobarbital: pesquisas sugerem que o pentobarbital sódico é doloroso para os ratos, quando administrados por via intraperitoneal e que esta dor pode ser amenizada, incluindo um anestésico local como solução, além disso, a recuperação é prolongada e pode estar associada à excitação involuntária.

Tiopental: doses sucessivas ocasiona efeito acumulativo, além disso, o tiopental deprime o sistema cardiovascular e a respiração, causando queda da pressão e queda da temperatura, devido à depressão do metabolismo basal.

Etomidato: foi observado a supressão da função adrenocortical após infusão prolongada.

Xilazina e medetomidina ($\alpha 2$ agonista): Esses fármacos provocam depressão respiratória, hipertensão ou hipotensão. Além disso, a bradicardia, causada pelo efeito vagal central e periférico como resposta a hipertensão ou ambas.

Propofol: Produz apneia e depressão cardiopulmonar dependente da dose. Além disso, hipotensão decorrente da combinação da dilatação arterial e venosa, juntamente com a diminuição da contratilidade do miocárdio.

Sevoflurano: Estudos sugerem que a exposição repetida ao sevoflurano, independentemente da concentração, reduz o volume do hipocampo, o número de neurônios e o comprimento dos dendritos em ratos neonatos. Ademais, todas essas reduções foram um pouco mais acentuadas quanto maior a concentração usada de sevoflurano. A biotransformação hepática produz flúor inorgânico e hexafluorisopropanol, que tem potencial nefrotóxico e hepatotóxico.

Halotano: Apresenta muitas características indesejáveis, como o aumento da sensibilização do miocárdio às catecolaminas, o que favorece a ocorrência de arritmias graves. Além disso, ocasionalmente pode levar à hepatite e insuficiência hepática.

Isoflurano: Estudos mostram que uma longa exposição a esse medicamento pode produzir degeneração neuronal na sequência de um quadro de hipoglicemia e acidose metabólica. Além disso, estudos com chinchilas mostraram que o isoflurano causa hipotermia, sendo por isso essencial o aquecimento dos roedores, independente do protocolo anestésico utilizado.

REFERÊNCIAS

Abou Khaled, K. J.; Hirsch, L. J. Updates in the management of seizures and status epilepticus in critically ill patients. **Neurologic Clinics**, v. 26, p. 385-408, 2008.

Allweiler, S. I. How to Improve Anesthesia and Analgesia in Small Mammals. **Veterinary Clinics of North America Exotic Animal Practice**, v. 19, n. 2, p. 361-377, 2016.

Almeida, I. B.; Neto J. J. S. B.; Oliveira, T. K. B. **Princípios básicos de pesquisa com animais de laboratório**. 1.ed. Aracaju: Edifs, 2016. 54 p.

Andrade, A.; Pinto, S. C.; Oliveira, R. S. Animais de Laboratório: criação e experimentação. 2002. Disponível em: <https://repositorio.ifs.edu.br> Acesso em: ago. 2016. 388 p. ISBN: 85-7541-015-6.

Andrade, A.; Pinto, S. C.; Oliveira, R. S. (Org.). *Animais de Laboratório: criação e experimentação [on-line]*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 388 p. ISBN: 85-7541-015-6. Disponível em: [from SciELO Books <http://books.scielo.org>](http://books.scielo.org).

Ekaterina Akimovna B. Rivera Anestesia em Animais de Experimentação. ANDRADE, A., PINTO, SC., and OLIVEIRA, RS., orgs. Animais de Laboratório: criação e experimentação [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 388 p. ISBN: 85-7541-015-6. Available from SciELO Books

Araújo, S. A. C.. Anestesia em roedores. Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, 2010.

- Artemiadis, A. K.; Zis, P. Neuropathic pain in acute and subacute neuropathies: A systematic review. **Pain Physician**, v. 21, n. 2, p. 111-120, 2018.
- Azari, P. *et al.* Efficacy and safety of ketamine in patients with complex regional pain syndrome: A systematic review. **CNS Drugs**, v. 26, n. 3, p. 215-228, 2012.
- Batlouni, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arquivo da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010.
- Bell A, Review The neurobiology of acute pain. **The Veterinary Journal** v. 237, p. 55-62, 2018.
- Bernal, S. A. *et al.* PAG mu opioid receptor activation underlies sex differences in morphine antinociception. **Behavioural Brain Research journal**, v. 177, n. 1, p.126-33, 2007.
- Berne, R. M.; Levy, M. N. **Fisiologia**. 6. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- Carvalho, F. A.; Ota, C. C.C. Aspectos Fisiológicos e Culturais da Dor. **Anais do XI EVINCI**. Centro Universitário Autônomo do Brasil-UniBrasil, 2016. ISSN:2525-5126.
- Cevasco, M.; Ashley, S.; Cooper, Z. Chapter 44. Physiologic response to surgery. p 291–295. In: McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, Brotman DJ, Ginsberg JS (Ed.). **Principles and practice of hospital medicine**. New York (NY): The McGraw-Hill Companies, 2012.
- Clark, D. W. *et al.* Do some inhibitors of COX II increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. **Drug Saf**, v. 27, p. 426-456, 2004.
- Clifford, C. B.; Simmons, J. H. The laboratory hamster. In: KURTZ, D. M.; TRAVLOS, G. S. (Ed.). **The clinical chemistry of laboratory animals**. 3rd. Ed. [S.l.]: CRC Press, 2018. p. 289-304.
- Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. **Resolução Normativa** nº 33, de 18 de novembro de 2016.
- Cortright, D. N. *et al.* New frontiers in assessing pain and analgesia in laboratory animals. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 3, n. 9, p. 1099-1108, 2008.
- Craft, R. M. Sex differences in opioid analgesia: from mouse to man. **The Clinical Journal of Pain**, v. 19, n. 3, p. 175-186, 2003.
- Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividade de Ensino ou Pesquisa Científica-DBCA. Disponível em: http://www.met.gov.br/upd_blob/0238/238684.pdf 2016.
- Donnelly T. Introduction to small mammals. In: O' Malley B. (Ed.), **Clinical Anatomy and Physiology of exotic species: Structure and function of mammals, birds, reptiles and amphibians**, Saunders, 2005. p. 165-171.
- Esper, T. *et al.* Blood/gas partition coefficients for isoflurane, sevoflurane, and desflurane in a clinically relevant patient population. **Anesthesia & Analgesia**, v. 120, p. 45-50, 2015.
- Farver, T. B. *et al.* Assessment of isoflurane-induced anesthesia in ferrets and rats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 60, n. 12, p. 1577-1583, 1999.
- Fish, E. R. *et al.* **Anesthesia and Analgesia for Laboratory Animals**. 2nd ed. Elsevier: Oxford, 2008.
- Flecknell, P. Anestesia de roedores y conejos. In: Hollingshead, K. W.; Mckelvey, D. (Ed.). **Manual de Anestesia y Analgesia Veterinária**. 3. Ed., Mosby, 2003. P. 361-396.
- Flecknell, P. A. Laboratory animal anaesthesia. London (United Kingdom): Academic Press, 2016.
- Flecknell, P. A. Anaesthesia and analgesia for rodents and rabbits. In: Laber-Laird K, Swindle, M. M.; Flecknell, P. A. **Handbook of Rodent and Rabbit Medicine**. Pergammon Press, Butterworth- Heineman, Newton, MA. 1996, p. 219-37.
- Flecknell, P. Analgesics in Small Mammals. **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, v. 21, p. 83-103, 2018.

- Foley, P. L. *et al.* Clinical Management of Pain in Rodents, **Comparative Medicine**, v. 69, n. 6, p. 468489, 2019.
- Fox, L. *et al.* Comparison of Dexmedetomidine-Ketamine with Isoflurane for Anesthesia of Chinchillas (*Chinchilla lanigera*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 55, p. 312-316, 2016.
- Fueger, B. J. *et al.* Impact of animal handling on the results of 18F-FDG PET studies in mice, **Journal of Nuclear Medicine**, v.47, p. 999-1006, 2006.
- Gargiulo, S. *et al.* Mice Anesthesia, Analgesia, and Care, Part I: Anesthetic Considerations in Preclinical Research. **ILAR Journal**, v. 53, n. 1, p. 55-69, 2012.
- Heard, D. J. Anesthesia, Analgesia, and Sedation of Small Mammals. In: Carpenter, J. W., Quesenberry, K. E. (Ed.), **Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery**. 2. Ed, Saunders, 2003. P. 356-368.
- Holtkamp, M. *et al.* The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. **Journal of Neurology Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 74, p. 1095-1099, 2003.
- Huss, M. K. *et al.* Influence of Pain and Analgesia on Orthopedic and Wound-healing Models in Rats and Mice. **Comparative Medicine**, v. 69, n. 6, p. 535-545, 2019.
- International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy Classification of Chronic Pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. **Pain Suppl.** v. 3: S1-226, 1986.
- Kruse-Elliott. "Anaesthesia". In: Flecknell, P. (Ed.), **Laboratory Animal Anaesthesia**. 3. Ed, Saunders, 2009, 19-78.
- Lamplot, J. D. *et al.* Multimodal pain management in total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. **Journal of Arthroplasty**, v. 29, p. 329-334, 2014.
- Lee, Y. M. *et al.* Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. **Biomed Research International**, v. 2015, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/242709>. Acesso em: 25/Jan./22.
- Loepke, A. W. *et al.* The physiologic effects of isoflurane anesthesia in neonatal mice. **Anesthesia & Analgesia**, v. 102, n. 1, p. 75-80, 2006.
- Longley, L. Rodent anaesthesia - **Anesthesia of exotic pets**, Saunders, 2008. p.59-80.
- Manual de Anestesia e Analgesia do Biotério da UNIFAL-MG. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br>.
- Massone, F. Anestésias gerais barbitúrica e não barbitúrica. In: **Anestesiologia Veterinária**. 5. ed. Guanabara Koogan (Rio de Janeiro), 56-65, 2008.
- Turk, D.; Melzack, R. The measurement of pain and the assessment of people experiencing pain. In: Turk D, Melzack R (Ed.) **Handbook of pain assessment**. 3rd edn. Guilford Press, New York, 2011, p 542
- Melzack, R.; Wall, P. D. **The challenge of pain**. 2nd edn. Penguin, London, 1996.
- Merrett, K. L.; Jones, R. M. Inhalational anaesthetic agents. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 52, p. 260-263, 1994.
- Miller, A. L.; Leach, M. C. The effect of handling method on the mouse grimace scale in two strains of laboratory mice. **Laboratory Animals**, v. 50, n. 4, 2016.
- Miller, A. L. *et al.* Rodent Analgesia. The **Veterinary Clinics of North America Exotic Animal practice**, v. 14, p. 81-92, 2011.
- National Research Council. **Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório** traduzido por Ekaterina Akimovna Botovchenko Rivera. 8.ed. Porto Alegre: EDIPUCRS, p. 267, 2014.
- Neves, S. M. P. *et al.* **Manual de Cuidados e Procedimentos com Animais de Laboratório do Biotério e Experimentação da FCF-IQ/USP**. 1 ed. São Paulo; 2013. p. 216.
- Oliveira, T. K. B. *et al.* Requisitos e normas de um biotério em uma instituição de ensino superior. **Revista Tema**, v. 12, n.17, 2011.

- Pompeu, E. Analgesia e Anestesia. In: Lapchik, V. B. V.; Mattaraia, V. G. M.; KO, G. M. **Cuidados e Manejo de Animais de Laboratório**. São Paulo: Atheneu Editora, p. 561-574, 2009.
- Remie, R. Anesthesia in Laboratory Animals. In: Andersen, M. L.; Tufik, S. *Animal Models as Tools in Ethical Biomedical Research*. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, p. 417-427, 2010.
- Rhoden, E. L.; Rhoden, C. R. In: **Princípios e Técnicas em Experimentação Animal**. Porto Alegre: UFRGS Editora, 2006. p. 46-47.
- Rodrigues, B. D. *et al.* **Analgesia e anestesia em modelos experimentais** RESBCAL, São Paulo, v. 5, n. 2, p. 107-115, 2017. ISSN 2238-1589.
- Sakai, E. M. *et al.* Inhalation anesthesia and volatile liquid anesthetics: focus on isoflurane, desflurane, and sevoflurane. **Pharmacotherapy**, v. 25, p.1773-1788, 2005.
- Shavit, Y. *et al.* Effects of footshock stress and morphine on natural killer lymphocytes in rats: studies of tolerance and crosstolerance. **Brain Research**, v. 372, p. 382-385, 1986.
- Shayiq, R. M. *et al.* Fluoride and lipid peroxidation: a comparative study in different rat tissues. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 37, p.70-76, 1986.
- Sotocina, S. G. *et al.* The Rat Grimace Scale: A Partially Automated Method for Quantifying Pain in the Laboratory Rat via Facial Expressions. **Molecular Pain**, v. 7, n. 55, p. 1744-8069-7, 2011.
- Soubhia, A. F. *et al.* O Efeito dos Anestésicos Inalatórios Halotano e Sevoflurano em um Modelo Experimental de Lesão Hepática. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 16, n. 5, p. 597-603, 2011.
- Stasiak, K. L. *et al.* Species-specific assessment of pain in laboratory animals. **Contemporary topics in laboratory animal science**, v. 42, p. 13-19, 2003.
- Stoffel, E. C. *et al.* Gonadal hormone modulation of mu, kappa, and delta opioid antinociception in male and female rats. **Journal of Pain**, v. 6, n. 4, p. 261-274, 2005.
- Suckow, M. A.; Turner, P. V. Pain as a Clinical Factor and Experimental Variable in Research Rodents, **Comparative Medicine** v. 69, n. 6, 2019.
- Svendsen, O. *et al.* Nociception after intraperitoneal injection of a sodium pentobarbitone formulation with and without lidocaine in rats quantified by expression of neuronal c-fos in the spinal cord-a preliminary study. **Laboratory Animals**, v. 41, p. 197-203, 2007.
- Tanaka, D. M. *et al.* Effect of diferente anesthetic agents on left ventricular systolic function assessed by echocardiography in hamsters. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 10, p. 1-7, 2016.
- Thurmon, J. C.; Tranquilli, W. J.; Benson, G. J. Injectable anesthetics. In: Thurmon, J. C.; Tranquilli, W.; Benson, G. J (Ed.). **Veterinary Anesthesia**, 3. ed. Lea & Febiger: Baltimore), 210-240, 1996.
- Tsukamoto, A. *et al.* Vital signs monitoring during injectable and inhalant anesthesia in mice. **Experimental Animals**, v. 64, n. 1, p. 57-64, 2015.
- Turk, D.; Melzack, R (2011) The measurement of pain and the assessment of people experiencing pain. In: Turk, D.; Melzack, R. (Ed.). **Handbook of pain assessment**, 3rd edn. Guilford Press, New York, p 542.
- Turner, P. V. *et al.* Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS**, v. 50, n. 5, p. 600-613, 2011.
- Walker, S. E.; Iazzetta, J. Compatibility and stability of pentobarbital infusions. **Anesthesiology**, v. 55, p. 487-489, 1981.
- Wickerts, L. *et al.* Coxibs: is there a benefit when compared to traditional non-selective NSAIDs in postoperative pain management? **Minerva Anestesiologica**. v. 77, p. 1084-1098, 2011.
- World Health Organization (WHO). **Expert Committee on Drug Dependence Thirty-seventh meeting**. (2015).
- Young, A.; Buvanendran, A. Recent advances in multimodal analgesia. **Anesthesiology Clinics**, v. 30, p. 91-100, 2012.

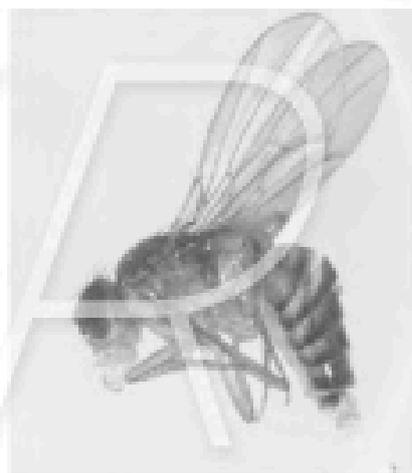
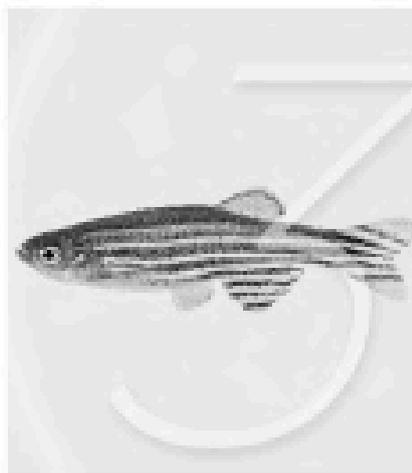
BIOÉTICA E MANEJO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 



BIOÉTICA E MANEJO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

