

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL *versus* INTRAMUSCULAR
DE AZAPERONE, MIDAZOLAM E CETAMINA EM SUÍNOS**

Isabela Peixoto Rabelo

Médica Veterinária

2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL *versus* INTRAMUSCULAR
DE AZAPERONE, MIDAZOLAM E CETAMINA EM SUÍNOS**

Discente: Isabela Peixoto Rabelo

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de
Jaboticabal, como parte das exigências para
a obtenção do título de Doutor em Cirurgia
Veterinária**

2024

R114a Rabelo, Isabela Peixoto
Administração intranasal versus intramuscular de azaperone,
midazolam e cetamina em suínos / Isabela Peixoto Rabelo. --
Jaboticabal, 2024
55 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientador: Carlos Augusto Araújo Valadão

1. Anestesia veterinária. 2. Suínos como animal de
laboratório. 3. Medicação intranasal. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo
autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL *versus* INTRAMUSCULAR DE AZAPERONE, MIDAZOLAM E CETAMINA EM SUÍNOS

AUTORA: ISABELA PEIXOTO RABELO

ORIENTADOR: CARLOS AUGUSTO ARAÚJO VALADÃO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Cirurgia Veterinária, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO ARAÚJO VALADÃO (Participação Presencial)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal

Prof. Dr. ADRIANO BONFIM CARREGARO (Participação Presencial)
Departamento de Medicina Veterinária / FZEA USP Pirassununga/SP

Prof. Dr. NILSON OLESKOVICZ (Participação Virtual)
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) - Lages/SC

Profa. Dra. ANNELISE CARLA CAMPESI DOS SANTOS (Participação Presencial)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal

Prof. Dr. PAULO ALÉSCIO CANOLA (Participação Presencial)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal

Jaboticabal, 02 de fevereiro de 2024

g vb

Documento assinado digitalmente
NILSON OLESKOVICZ
Data: 02/02/2024 10:10:09-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

g vb

Documento assinado digitalmente
ADRIANO BONFIM CARREGARO
Data: 02/02/2024 10:58:05-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

g vb

Documento assinado digitalmente
ANNELISE CARLA CAMPESI DOS SANTOS
Data: 02/02/2024 11:17:49-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

g vb

Documento assinado digitalmente
PAULO ALÉSCIO CANOLA
Data: 02/02/2024 12:14:28-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

ISABELA PEIXOTO RABELO – nascida na cidade de São João del Rei, Minas Gerais, no dia 01 de junho de 1992. Médica Veterinária graduada pela Universidade Federal de Lavras (UFLA) em Lavras, MG, com início em março de 2010 e término em julho de 2015. Realizou estágio curricular no ano de 2015 na área de Cirurgia Veterinária de Grandes Animais no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP em São Paulo, SP, e na Seção Veterinária do 1º Regimento da Cavalaria de Guardas do Exército Brasileiro em Brasília, DF. Concluiu Programa de Residência em Área Profissional da Saúde – Medicina Veterinária e Saúde, na subárea de Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Grandes Animais no Hospital Veterinário de Grandes Animais da UFLA, com início em março de 2016 e término em fevereiro de 2018, sob orientação da Professora Doutora Rosa Maria Cabral. Iniciou curso de mestrado em 2018 e, em 2019, obteve título de Mestre em Cirurgia Veterinária pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP - Câmpus de Jaboticabal, sob orientação do Professor Doutor Carlos Augusto Araújo Valadão. Atualmente é aluna de doutorado no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, com início em março de 2020, sob orientação do Professor Doutor Carlos Augusto Araújo Valadão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

Aos meus pais, Giovanna Cherfên Peixoto e José Maria Rabelo, por sempre acreditarem e confiarem nas minhas escolhas. Vocês são meu maior exemplo de vida. Amo muito vocês.

À minha irmã e melhor amiga, Sara Peixoto Rabelo. Obrigada pela cumplicidade diária e por toda ajuda na construção desse trabalho. Te amo de todo coração.

À minha madrinha, Lane Maria Rabelo, por todo amor e por ser um exemplo incrível de mulher na ciência. Te amo

Ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão. Por ser, mais que um orientador, mas também um amigo. Obrigada pelo apoio, parceria e paciência ao longo de todos esses anos

À minha irmãzinha que escolhi para vida, Ariane. Obrigada por não deixar a distância nos afastar e por estar sempre aqui por mim. Te amo.

Aos meus pequenos: Lilith, Hel e Caramelo, por colorirem meus dias.

Aos amigos e parceiros de experimento: Cinthya, Inácio, Vanessa, Ariadne. Este trabalho não teria acontecido se não fosse por vocês. Muito obrigada!

Aos professores, técnicos e colegas da UNESP Jaboticabal, pela parceria direta e indireta neste experimento.

Ao professor Luciano Hauschild e aos seus alunos, integrantes do LabSui, que generosamente nos abriram as portas do laboratório para realização deste trabalho. Obrigada por todo suporte e parceria.

À FAPESP (RT processo nº 2020/09633-0) e CAPES (código 33004102.069-P8), pelo auxílio e pela bolsa de estudo, respectivamente, para que esse projeto fosse realizado com sucesso.

À DESVET, pela parceria e fornecimento do Destress.

Aos porquinhos que integraram este projeto. Minha eterna e mais sincera gratidão.

À turminha da Sweet 14: Ana, Dani, Cin, Fogs, Pão e Pauli. Obrigada pela amizade, carinho e amor. Jaboticabal não seria a mesma sem vocês.

À minha segunda família do Bernarda: Glau, Rafa, Bi, Mani, Ise, Amandinha, Ju, Dacota e Ti. Por toda confiança e acolhimento. Amo e admiro cada um. Estar com vocês é sempre um respiro, a melhor parte da minha semana.

Aos meus demais amigos que estão longe, ou que não vejo tanto quanto eu gostaria. Felizmente, a lista é extensa. Mas saibam que penso com muito carinho em todos vocês. Obrigada por contribuírem com a construção da pessoa que me tornei.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

CERTIFICADO - CEUA	ii
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	v
1. INTRODUÇÃO	7
2. REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1. Suínos como modelo experimental da espécie humana.....	8
2.2. Considerações sobre sedação e anestesia de suínos.....	11
2.2.1. Características comportamentais, fisiológicas e anatômicas	11
2.2.2. Contenção física e manejo	14
2.2.3. Vias de administração	15
2.2.4. Risco associado e monitoração anestésica	18
2.3. Sedação e contenção farmacológica de suínos	19
2.3.1. Azaperone.....	19
2.3.2. Midazolam.....	21
2.3.3. Cetamina.....	23
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	27
3.1. Animais e instalações.....	27
3.2. Delineamento experimental e formação dos grupos.....	27
3.3. Administração intranasal e intramuscular	28
3.4. Coleta de sangue arterial (fase I)	29
3.5. Parâmetros fisiológicos e comportamentais (fase II)	29
3.6. Análise estatística	30
4. RESULTADOS.....	31
4.1. Características da contenção química.....	31
4.2. Parâmetros fisiológicos e gasométricos	32
5. DISCUSSÃO	38
5.1. Características da contenção química.....	38
5.2. Parâmetros fisiológicos e gasométricos	40
6. CONCLUSÃO	42
7. REFERÊNCIAS	42

CERTIFICADO - CEUA



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

DECLARAÇÃO

Declaramos que o trabalho de pesquisa intitulado **"Administração Intranasal versus Intramuscular de Azaperone, Midazolam e Cetamina em Suínos"**, sob a orientação do Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão faz parte do projeto intitulado **"Efeito da suplementação dietética com aminoácidos funcionais (TRIP, TER, MET) para suínos em crescimento com estado subótimo de saúde desafiados com *Salmonella Typhimurium*"**, protocolo nº 2296/21 e Certificado CEUA, aprovado em reunião ordinária em 28 de outubro de 2021.

Vigência do Projeto	28/10/2021 a 25/01/2022
Espécie / Linhagem	Suíno
Nº de animais	140
Peso / Idade	6,0 aos 55 kg
Sexo	Machos
Origem	Granja Comercial Seara JBS (empresa parceira)

Jaboticabal, 21 de julho de 2023.

Profa. Dra. Paola Castro Moraes
Vice-Coordenador - CEUA

ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL *versus* INTRAMUSCULAR DE AZAPERONE, MIDAZOLAM E CETAMINA EM SUÍNOS

RESUMO – O objetivo deste estudo foi propor uma alternativa para a contenção química (CQ) de suínos, visando manter a homeostase ao minimizar o estresse da contenção. Para isso, foram comparadas as administrações intranasal e intramuscular da associação de azaperone (3 mg/kg), midazolam (0,3 mg/kg) e cetamina (7 mg/kg) (AMC) em 16 suínos adultos, machos imunocastrados, hígidos, de linhagem mista (Landrace x Large White), pesando 102 ± 12 kg. Na fase I, com duração de quatro dias, esses animais foram distribuídos aleatoriamente nos grupos intranasal (GIN, $n = 8$) e intramuscular (GIM, $n = 8$), para análise de gases e eletrólitos no sangue arterial aos 10, 20, 30, 45, 60, e 90 minutos após administração do AMC. A fase II foi realizada seis dias após o início da fase I. Os 16 suínos foram alocados em ambos os grupos (GIM, $n = 16$ / GIN, $n = 16$) e submetidos ao mesmo protocolo de CQ referido na fase I, com intervalo de 96 horas entre administrações. Nesta segunda fase, foram avaliados os parâmetros comportamentais (intensidade da CQ, relaxamento muscular, perda de reflexo postural e resposta ao estímulo sonoro) e vitais (frequência cardíaca – FC; frequência respiratória – f_R ; saturação periférica de oxigênio – SpO_2 e temperatura retal – T_{retal}) logo após decúbito (T_{dec}) e aos 5, 15, 30, 45, 60 e 90 minutos após as administrações. Além disso, foi determinado o período de latência e duração da CQ. A latência para o decúbito foi menor no GIN (GIN: 63 ± 47 segundos; GIM: 113 ± 39 segundos; $p = 0,002$), assim como a duração da CQ (GIN: 119 ± 54 minutos; GIM: 163 ± 47 ; $p = 0,0015$). Os animais do GIN apresentaram maior grau de relaxamento muscular ($p < 0,05$). Observou-se uma taquicardia inicial, seguida por redução da FC de T_5 a T_{90} , nos dois tratamentos ($p < 0,05$). A f_R elevou-se entre T_{45} e T_{90} no GIN, em relação ao T_{dec} . Houve redução da T_{retal} no GIM a partir de T_{45} . Não foram detectadas alterações metabólicas severas, apenas elevação da $PaCO_2$ no T_{90} no GIM ($p < 0,05$) e incidência de hipoxemia leve (entre 73 e 81 mmHg) em 47% dos animais do GIM. No GIN, a $[Ca^{2+}]$ reduziu com relação ao basal no T_{45} . Em suma, a administração intranasal promoveu contenção química eficaz, com menor duração e período de latência, e mínimas alterações metabólicas e respiratórias.

Palavras-chave: Benzodiazepínicos, tranquilização, modelo animal, sedação, tranquilizantes

INTRANASAL vs INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION OF AZAPERONE, MIDAZOLAM AND KETAMINE IN PIGS

ABSTRACT – The aim of this study was to propose an alternative for the chemical restraint (CR) of swine, aiming to maintain homeostasis by minimizing the stress of restraint. We compared the intranasal and intramuscular administrations of the combination of azaperone (3 mg/kg), midazolam (0.3 mg/kg), and ketamine (7 mg/kg) (AMK) in 16 adult, immunocastrated male swine, healthy, of mixed lineage (Landrace x Large White), weighing 102 ± 12 kg. In Phase I, lasting four days, these animals were randomly allocated to the intranasal (GIN, $n = 8$) and intramuscular (GIM, $n = 8$) groups, for analysis of arterial blood gases and electrolytes at 10, 20, 30, 45, 60, and 90 minutes after AMK administration. Phase II was conducted six days after the start of Phase I. The 16 pigs were allocated to both groups (GIN, $n = 16$ / GIM, $n = 16$) and submitted to the same CR protocol referred in Phase I, with a 96-hour interval between administrations. In this second phase, behavioral (CR intensity, muscle relaxation, loss of postural reflex, and response to sound stimulus) and vital parameters (heart rate - HR; respiratory rate - RR; peripheral oxygen saturation - SpO₂; and rectal temperature - Trect) were evaluated immediately after recumbency (Trec) and at 5, 15, 30, 45, 60, and 90 minutes after administrations. Additionally, the latency period and duration of CR were determined. The latency to recumbency was shorter in GIN (GIN: 63 ± 47 seconds; GIM: 113 ± 39 seconds; $p = 0.002$), as well as the duration of CR (GIN: 119 ± 54 minutes; GIM: 163 ± 47 ; $p = 0.0015$). Animals in the GIN showed a higher degree of muscle relaxation ($p < 0.05$). Initial tachycardia was observed, followed by a reduction in HR from T5 to T90 in both treatments ($p < 0.05$). RR increased between T45 and T90 in the GIN, compared to Trec. There was a reduction in Trect in GIM from T45 onwards. No severe metabolic changes were detected, only an increase in PaCO₂ at T90 in GIM ($p < 0.05$) and mild hypoxemia (between 73 and 81 mmHg) in 47% of the animals in the GIM. In the GIN, [Ca²⁺] decreased compared to baseline at T45. In summary, intranasal administration promoted effective chemical restraint, with shorter duration and latency period, and minimal metabolic and respiratory changes.

Keywords: Tranquilizers, benzodiazepines, sedation, animal model

LISTA DE ABREVIATURAS

AMC: Azaperone (3 mg/kg) + Midazolam (0,3 mg/kg) + Cetamina (7 mg/kg)

AMPA: α -amino-3-hidroxi-5-metil-4- isoxazolpropiónico

BHE: Barreira hematoencefálica

bpm: Batimentos por minuto

Ca²⁺: Íon cálcio

CEUA: Comissão de ética no uso de animais

COVID-19: “Corona vírus disease”

CQ: contenção química

DC: Débito cardíaco

EB: Excesso de bases

f_R : Frequência respiratória

FC: Frequência cardíaca

FCAV: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias

GABA: Ácido γ -aminobutírico

GIM: Grupo intramuscular

GIN: grupo intranasal

HCO₃⁻: Íon bicarbonato

HM: Hipertermia maligna

IM: Intramuscular

IN: Intranasal

IV: Intravenosa

K⁺: Íon potássio

mpm: movimentos por minuto

Na⁺: Íon sódio

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

O₂: oxigênio

PaCO₂: pressão arterial de dióxido de carbono

PaO₂: pressão arterial de oxigênio

PAM: Pressão arterial média

pH: potencial hidrogeniônico

SARS-CoV-2: Coronavírus associado à síndrome respiratória aguda

SNC: Sistema nervoso central

T: tempo

Tdec: Tempo do decúbito

T_{retal}: Temperatura retal

Unesp: Universidade Estadual Paulista

1. INTRODUÇÃO

O progresso da medicina terapêutica só se tornou possível a partir do uso de modelos animais para se estudar a etiopatogenia e os mecanismos fisiopatológicos das doenças. Existem diversas semelhanças anatômicas, fisiológicas e genômicas entre humanos e suínos (Wernersson et al., 2005), fazendo com que essa espécie seja o modelo de eleição para estudos dos sistemas cardiovascular (Gabisonia et al., 2019; Hobby et al., 2019; Yuan et al., 2020), esquelético (Peck et al., 2015; Hai et al., 2017), urinário (Rodríguez et al., 2020) e de doenças metabólicas, neurodegenerativas e genéticas (Jakobsen et al., 2016; Yu et al., 2016; Cho et al., 2018). Em comparação com primatas, os suínos têm intervalos entre geração curtos, taxa de crescimento rápida, ninhada prolífica e técnicas de reprodução padronizadas (Lunney et al., 2021).

A saúde do animal utilizado em estudos biomédicos é de responsabilidade do pesquisador e é crítica para a obtenção de resultados confiáveis (Kells, 2022). Suínos são pouco tolerantes à contenção física, o que pode causar alterações metabólicas, como hipertermia e dificuldade respiratória (Benjamin, 2005; Romero et al., 2016; Flores-Peinado, 2020). A contenção química (CQ), por sua vez, além de minimizar o estresse, pode ser associada à anestesia local para a realização de diversos procedimentos cirúrgicos, além de apresentar certas vantagens frente à anestesia geral, como: facilidade de administração; baixo custo e requerimento de equipamentos; e menor risco de complicações (Lin, 2022).

A administração por via intramuscular (IM) tem sido amplamente utilizada na espécie suína para a administração de sedativos e tranquilizantes. No entanto, há o risco potencial de danos musculares e tempo de recuperação longo por deposição em tecido muscular (Kmiec, 2005; Mestorino et al., 2013; Hampton et al., 2021). Por outro lado, a administração intravenosa (IV) é um desafio em animais conscientes, pois o acesso venoso exige contenção física enérgica (Lin, 2022).

A administração intranasal (IN) é indolor e menos invasiva (Costantino et al., 2007) e a absorção dos fármacos é facilitada pelas vias neurais olfativas e trigeminais, sem que ocorra passagem pela barreira hematoencefálica (BHE) (Pardeshi e Belgamwar, 2013). O uso dessa via para administração de sedativos, tranquilizantes e analgésicos já foi descrito em várias espécies, incluindo humanos e suínos (Axiak et al., 2007; Becker et al., 2021; Hampton et al., 2021; Seak et al., 2021; Gómez-Manzano et al., 2022).

Assim, buscou-se com este estudo propor uma alternativa para a contenção química de suínos, visando manter a homeostase ao minimizar o estresse da contenção. Para isso, foram comparadas as administrações intranasal e intramuscular da associação de azaperona, midazolam e cetamina (AMC) em suínos adultos, com relação às características da contenção química e à capacidade de manter a homeostase. Os objetivos específicos incluíram investigar se o período de latência e a duração da CQ após administração intranasal seriam menores do que na via intramuscular, analisar se a qualidade da CQ obtida pela administração intranasal seria comparável àquela alcançada pela via intramuscular, e examinar as alterações fisiológicas e possíveis efeitos adversos durante e após a CQ em ambas as vias de administração.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Suínos como modelo experimental da espécie humana

O uso de suínos como modelo clínico tem aumentado desde a década de 80. Esse aumento se deve a vários fatores, incluindo a menor disponibilidade de animais domésticos para pesquisa, a identificação de similaridades anatômicas e fisiológicas entre suínos e humanos e os fatores econômicos (Ireland et al., 2008; Wernersson et al., 2005; Bendixen et al., 2010; Fan e Lai, 2015).

Embora camundongos e outros pequenos roedores tenham sido importantes animais-modelo para a pesquisa básica, as limitações desses animais são muitas, principalmente por fatores anatômicos e metabólicos (Li e Li, 2012). A diferente taxa metabólica desses animais, diretamente influenciada pelo seu peso e tamanho pequeno, leva a dificuldade na realização de cirurgias, no uso de órgãos e na extrapolação de fatores metabólicos para a espécie humana (Walters et al., 2011). Os modelos suínos, por sua vez, possuem tamanhos semelhantes de corpos e órgãos quando comparados aos humanos. Esses animais permitiram avanços importantes em pesquisa de doenças cardiovasculares (Kong et al., 2016; Hobby et al., 2021), metabólicas (Al-Mashhadi et al., 2013; Cho et al., 2018), musculoesqueléticas (Peck et al., 2015; Yu et al., 2016), neurodegenerativas (Jakobsen et al., 2016; Lee et al., 2017; Yan et al., 2018), imunes (Lee et al., 2014) e genéticas (Yu et al., 2016; Wang et al., 2015).

Um dos papéis mais importantes dos suínos no campo médico é a doação de tecidos e órgãos. O primeiro implante mundial de uma bioprótese valvar suína aconteceu em 1968. Hoje, as biopróteses cardíacas de tecido porcino são globalmente utilizadas no tratamento da doença cardíaca valvar. No atual contexto de escassez de tecidos e órgãos, os suínos são uma alternativa promissora e têm despertado interesse no desenvolvimento de xenotransplantes de córneas, coração, rins, fígado, pulmões, células nervosas e ilhotas pancreáticas. O primeiro transplante de coração suíno do mundo foi realizado em 2022. Embora o paciente tenha evoluído para óbito cerca de dois meses após a cirurgia, este ainda é um marco importante tendo em vista o aumento da demanda e a melhora das condições cirúrgicas no transplante de órgãos (Bortolotti et al., 2019; Hou et al., 2022).

Não obstante, modelos suínos foram utilizados na pandemia de COVID 19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. A patogênese da infecção, ainda pouco conhecida, e o desenvolvimento de métodos diagnósticos e terapêuticos, além da validação de vacinas buscaram utilizar de modelos animais com a fisiologia mais próxima da humana o possível. Em 2020, Du e colaboradores inocularam a enzima conversora de angiotensina II humana em células suínas e descobriram que as células epiteliais primárias isoladas dos pulmões e rins destes modelos eram

altamente sensíveis à infecção por SARS-CoV-2. Estes modelos foram também utilizados para combinar comorbidades e doenças existentes (diabetes, hipertensão arterial sistêmica e outros) e, assim, ofereceram uma oportunidade única para reproduzir casos graves de COVID 19, acelerando a pesquisa de biomarcadores e métodos de tratamento para pacientes de alto risco (Du et al., 2021; Hou et al., 2022).

Por outro lado, o uso desses animais como modelos clínicos pode ser desafiador durante a experiência inicial. Parte da dificuldade se deve à possível inexperiência da equipe, à seleção incorreta de raças (Kobayashi et al., 2012) e à extrapolação inadequada de procedimentos técnicos de outras espécies para os suínos. O modelo animal suíno é extremamente sensível e essas pesquisas devem proporcionar um ambiente tranquilo, evitando angústia e estresse por parte dos animais. Dessa forma, alguns aspectos são de extrema importância para o manejo desses animais, como: escolha do protocolo anestésico ideal, duração razoável de procedimentos, protocolos corretos de intubação endotraqueal e controle regular da temperatura (Swindle et al., 1988; Gianotti et al., 2010; Costea et al., 2023).

O metabolismo cerebral desses animais é afetado por mudanças na temperatura e em outros parâmetros clínicos. A hipotermia, em particular, é comum durante a anestesia prolongada e flutuações nesses valores podem modular mecanismos e propriedades neuroprotetoras da BHE. Alguns outros parâmetros laboratoriais são consideravelmente diferentes entre suínos e humanos. Os suínos têm menor concentração de hemoglobina e, por consequência, uma menor concentração de O₂ arterial. Parâmetros como bicarbonato e pH são, também, mais sensíveis nessa espécie quando comparados a humanos. Por isso, é importante que os estudos considerem essas diferenças para uma comparação mais fidedigna (Gianotti et al., 2010; Zhang et al., 2022a).

A análise dos parâmetros vitais e exames laboratoriais são particularmente importantes na fase de recuperação dos animais de laboratório. Dados como frequência cardíaca (FC), temperatura e concentração de gases e eletrólitos séricos são cruciais para avaliar dor, respostas reflexas e efeitos colaterais de drogas anestésicas (Kaiser et al., 2006; Jaber et al., 2015).

A saúde do animal modelo não é apenas crítica para a obtenção de resultados confiáveis, mas também é responsabilidade de todo pesquisador. Além das questões éticas e de segurança, o bem-estar animal também afeta a disposição da sociedade em tolerar pesquisas com animais. Melhorar a nutrição, o ambiente físico, a saúde, as interações comportamentais e o estado mental de suínos promoverá o desenvolvimento e a aceitação social destes modelos (Kells, 2022). Portanto, é forte a necessidade de diretrizes em pesquisa com animais de experimentação específicas para anestesia e eutanásia, para garantir a comparabilidade e a qualidade dos experimentos com animais (Luca et al., 2018).

2.2. Considerações sobre sedação e anestesia de suínos

2.2.1. Características comportamentais, fisiológicas e anatômicas

Diversas características fisiológicas, anatômicas e comportamentais dos suínos fazem com que a sedação e anestesia nessa espécie sejam desafiadoras. A começar pela abordagem inicial, esses animais são extremamente resistentes à contenção física e respondem a ela por meio de luta constante e vocalização (Wolff, 2009). Técnicas de restrição inadequadas resultam em estresse, que é prejudicial ao bem-estar animal e afeta diversos parâmetros biológicos (alteração de temperatura corporal, expressão de proteínas e neurotransmissores), invalidando, muitas vezes, resultados de ensaios clínicos quando estes animais são utilizados como modelo experimental (Goumon e Faucitano, 2017; Escribano et al., 2019).

O refinamento de técnicas de contenção visa minimizar a dor e angústia; garantir a saúde desses pacientes e resultados de pesquisa replicáveis e de alta qualidade (Russell e Burch, 1959; O'Malley et al., 2022). Esse refinamento pode ser obtido por meio de habituação e sensibilização. Ambas são descritas como processos adaptativos que permitem que o organismo lide fisiologicamente com a exposição repetida ao estresse prolongado ou intermitente, reduzindo efeitos deletérios do contato humano-animal e, ao mesmo tempo, mantendo a flexibilidade

de resposta a novas ameaças (Grissom e Bhatnagar, 2009). Estudos demonstraram que um contato aversivo com seres humanos, mesmo que por um pequeno período, pode contribuir com redução do ganho de peso, níveis elevados de cortisol e medo de seres humanos (Marchant-Forde et al., 2012; Campbell et al., 2013). A habituação é obtida por meio da exposição constante do animal a estímulos não ameaçadores. Já a sensibilização consiste em expor o animal ao estresse repetido a curto prazo (Herman, 2013). Apesar de parecerem contrapontos, ao se trabalhar com suínos para pesquisa, é importante que esses animais sejam devidamente aclimatados e recebam o maior número de interações positivas com a equipe, mas, ao mesmo tempo, é importante que sejam sensibilizados previamente a potenciais procedimentos incômodos que serão realizados ao longo da pesquisa.

Alguns cuidados gerais acerca da fisiologia e anatomia de suínos devem ser levados em consideração durante procedimentos anestésicos. Essa espécie é muito suscetível a arritmias ventriculares e espasmos vasculares, além de possuírem um parênquima pulmonar mais frágil que de outros mamíferos, o que aumenta o risco de complicações importantes, principalmente quando submetidos à ventilação mecânica (Cooper et al., 2012; Costea et al., 2019; Burdorf et al., 2022).

Além disso, algumas linhagens como a “Landrace” e “Pietran” são mais propensas a apresentarem o gene para hipertermia maligna (HM), uma síndrome metabólico-genética, resultante de um distúrbio nos receptores de cálcio na musculatura esquelética, que também ocorre em outras espécies, incluindo humanos, cães, cavalos, gatos, aves, veados e outros animais silvestres (Soma et al., 2014; Rosenberg et al., 2015). A HM pode ser desencadeada por situações de estresse (confinamento, exercício físico, transporte), pelo uso de sedativos/anestésicos injetáveis (acepromazina e cetamina), bloqueadores neuromusculares (succinilcolina) e anestésicos inalatórios (halotano e isoflurano) (Castro et al., 2022). Os sinais clínicos observados (aumento da temperatura corporal, rigidez muscular, taquicardia, taquipneia, hipoxemia, arritmias cardíacas, pressão arterial instável e mioglobínúria) ocorrem em resposta a um dos gatilhos mencionados. Isso porque as elevações abruptas nas concentrações intracelulares de cálcio resultam na contração muscular generalizada e na produção de calor. Assim, parâmetros

laboratoriais como aumento da concentração sanguínea do lactato, pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) e K^+ e diminuição do pH e da pressão arterial de oxigênio (PaO_2) são fundamentais para o reconhecimento precoce e o sucesso do tratamento com crioterapia. O óbito, quando ocorre, parece ser resultado de alterações circulatórias periféricas, decorrentes de acidose metabólica grave, vasoconstrição, hipercalemia, diminuição do débito cardíaco e hipotensão. A melhor maneira de minimizar a ocorrência de HM é evitar o uso de linhagens susceptíveis e minimizar o estresse no período pré-anestésico (Anderson e Mulon, 2019).

A anatomia dos suínos também constitui um desafio durante o manejo peri-anestésico. O formato de seu corpo e tamanho dos membros fazem com que a manipulação de animais adultos dependa de aparatos de contenção, como cachimbo de corda, “sling”, entre outros (Mozzachio, 2022). Eles também têm poucas veias superficiais adequadas para colocação de cateter e administração de fármacos intravenosos, com acesso difícil no animal acordado (Singh, 2018). Por isso, a via IM costuma ser a mais utilizada para administração de sedativos (vias de administração serão abordadas mais adiante).

A anatomia da face, laringe e faringe torna a intubação endotraqueal bastante desafiadora. A abertura da mandíbula muitas vezes não permite visualização direta da laringe, que além de ser pequena e estreita, se desvia ventralmente formando um divertículo abaixo da glote, criando um ângulo agudo para abertura traqueal (Costea et al., 2023). Os espasmos laríngeos ocorrem com certa frequência e são facilmente induzidos. Algumas estratégias podem ser adotadas para facilitar a intubação orotraqueal, como: utilização de anestesia tópica peri-epiglótica; aprofundamento do plano anestésico; utilização de laringoscópio com lâmina reta e de tamanho adequado; e utilização de haste de metal flexível por dentro da sonda para fornecer certa rigidez (Moon e Smith, 1996; Janiszewski et al., 2014; Swindle e Smith, 2015).

2.2.2. Contenção física e manejo

O refinamento é um elemento chave para reduzir o estresse associado à contenção. Em um contexto de pesquisa, é sempre ideal que esses animais passem por um período de adaptação de duas a três semanas, para que eles possam se acostumar com as instalações, equipe de pesquisa e manuseio (O'Malley et al., 2022). O tipo de contenção física irá depender, sobretudo, do peso do animal. Para leitões, pode-se utilizar uma mão para segurar as patas traseiras e erguê-los do chão, enquanto a outra mão é posicionada na região do tórax para oferecer suporte. Em caso de animais mais pesados, uma boa alternativa na contenção é o uso do “sling”. Esse aparato requer período de adaptação e consiste em uma rede com quatro orifícios para passagem dos membros torácicos e pélvicos, sustentada por uma armação de metal. Os membros não entram em contato com o solo e a rede sustenta toda porção ventral de tórax e abdômen (Mozzachio, 2022).

Em contextos nos quais a adaptação não é possível e a interação com humanos é limitada, o animal pode ser isolado entre duas paredes com auxílio de uma placa resistente de metal ou plástico. O intuito dessa placa de manejo é proteger o manipulador durante a realização de procedimentos rápidos, de fácil execução e pouco invasivos (Grandin e Schultz-Kaster, 2003). Essa placa deve ter, pelo menos, a mesma altura e comprimento do suíno. Para procedimentos mais invasivos, o grampo nasal é um dos métodos mais utilizados para contenção de suínos pesados. Entretanto, apesar do desconforto, foi demonstrado que o uso repetitivo desse instrumento para coleta de sangue atenuou a resposta de estresse induzida pelo cortisol (Wirthgen et al., 2017). Os grampos devem ser confeccionados com corda lisa, para evitar traumas na região do focinho e devem ser mantidos por períodos curtos, para evitar o garroteamento (Wirthgen et al., 2017).

Um artigo de revisão publicado em 2016 ressaltou a falta de uniformidade nas práticas de jejum pré-anestésico em suínos (Bradbury e Clutton, 2016). A variedade de durações de jejum, que pode variar de 4 a 48 horas, suscita preocupações sobre o potencial impacto na consistência dos resultados dos estudos. Além disso, a remoção de cama para evitar ingestão foi identificada como uma prática estressante,

especialmente quando a palha é a única forma de enriquecimento ambiental disponível, desafiando diretrizes de bem-estar animal. A idade e a raça dos suínos também foram destacadas como considerações importantes, com implicações significativas para os efeitos da restrição alimentar. Conclui-se que a carência de evidências robustas demanda uma avaliação formal do custo-benefício da restrição alimentar pré-operatória em suínos de laboratório, e até que isso ocorra, as decisões devem levar em conta uma variedade de fatores individuais, como idade, raça e tipo de cirurgia a ser realizada. Algumas sugestões de autores indicam um jejum alimentar de 12 horas, podendo ser estendido para 48 horas em procedimentos cirúrgicos que envolvem a manipulação de vísceras abdominais (Malavasi, 2015; Lin, 2022). Em casos de sedação sem anestesia geral, esse tempo pode ser reduzido para seis a oito horas. Recém-nascidos, por sua vez, devem ser privados de alimento por apenas três horas, com o objetivo de prevenir a hipoglicemia. Em geral, a restrição hídrica não é considerada necessária, embora seja indicada em cirurgias gástricas ou do intestino delgado, por um período de 4 a 6 horas (Swindle e Smith, 2015).

2.2.3. Vias de administração

Um fármaco pode ser introduzido no corpo de diversas maneiras. A escolha por uma via de administração específica irá depender das propriedades físico-químicas do fármaco, do efeito desejado e das características do paciente. Para que determinado fármaco exerça efeito, ele deve ser absorvido e atingir concentrações adequadas no tecido alvo. Em anestesiologia, utiliza-se mais comumente as vias parenterais (intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal), com objetivo de evitar-se o efeito de primeira passagem, presente na administração enteral (Jain, 2020). A principal diferença entre essas quatro vias está no tempo de absorção. Considera-se que a via intravenosa seja livre de absorção, uma vez que o fármaco é depositado na grande circulação e poderá atingir rapidamente concentrações elevadas no tecido alvo. A via intramuscular tem absorção rápida, quando comparado com a subcutânea, uma vez que o aporte sanguíneo para o tecido

muscular é maior que para o subcutâneo. Contudo, sua absorção é mais lenta que a via intraperitoneal (Flório et al., 2017).

O acesso venoso na espécie suína é dificultado no animal consciente, pelo comportamento relutante da espécie e veias superficiais limitadas a certas regiões. Logo, essa via é mais utilizada em animais previamente tranquilizados, para administração de anestésicos gerais ou dissociativos (Anderson e Mulon, 2019). As veias marginais da orelha são visíveis em leitões e animais adultos e podem ser utilizadas para administração direta de medicamentos e colocação de cateter periférico. A veia cefálica se localiza na superfície dorsal dos membros anteriores. Seu acesso é mais difícil, sobretudo em animais adultos, devido à espessura de pele. Vasos de maior calibre, como a jugular externa, também podem ser acessados, mas geralmente são destinados a procedimentos de coleta de sangue (Singh, 2018).

Dessa forma, a via intramuscular (IM) destaca-se como a principal opção para a administração de sedativos e tranquilizantes em suínos. Embora o músculo bíceps femoral seja comumente empregado para administrações IM em leitões, sua utilização não é recomendada em animais em fase de crescimento e terminação. Isso se deve ao fato de que os grupos musculares dos membros posteriores e da região pélvica são considerados partes nobres destinadas ao consumo, além de possuírem um alto teor de gordura, o que pode interferir na absorção adequada de medicamentos. Portanto, aplicações nessa região devem ser evitadas (Hampton et al., 2021).

O local ideal para administração nessa espécie é a musculatura do pescoço, atrás da base da orelha, onde a camada de gordura é mais fina e o tecido muscular tem boa perfusão (Lin, 2022). A seleção adequada do tamanho da agulha depende do tamanho do animal (20 G para leitões e 14 G para suínos de terminação). É crucial ter em mente que agulhas muito curtas podem levar à injeção do fármaco no tecido adiposo, o que pode retardar a absorção, distribuição e, por fim, a ação do agente anestésico. Como suínos tem uma pele muito espessa e tecido conjuntivo denso, a administração subcutânea é limitada a áreas específicas mais frouxas da região cervical (Kaiser et al., 2006; Hedenqvist, 2021). Essa via é mais utilizada em

porcos menores ou raças miniaturas (ex.: “Yorkshire” e “Yucatán”). A injeção intraperitoneal, assim como a IM, é considerada incômoda. Além disso, ela requer treinamento específico e as consequências da administração inadequada podem ser graves caso a injeção ocorra em órgãos como bexiga urinária e intestino (Kells et al., 2018).

Nesse contexto, a via intranasal (IN) tem sido objeto de estudo nas últimas décadas como uma alternativa indolor e livre de estresse para a administração de fármacos anestésicos em diversas espécies, inclusive humanos (Seak et al., 2021; Gómez-Manzano et al., 2022). Em suínos, essa abordagem tem demonstrado ser promissora para a administração de uma variedade de fármacos com propriedades analgésicas e sedativas, tais como cetamina (Axiak et al., 2007; Becker et al., 2021), midazolam (Lacoste et al., 2000; Levy et al., 2004), azaperone (Axiak et al., 2007) e alfaxalona (Hampton et al., 2021). Alguns desses estudos destacaram uma duração (Lacoste et al., 2000) e um período de latência (Axiak et al., 2007) mais curtos em comparação com a administração IM.

Algumas evidências recentes atribuem esse menor período de latência ao transporte desses fármacos direto ao cérebro, por estruturas anatômicas que conectam a cavidade nasal ao sistema nervoso central, como as vias neurais olfativas e trigeminais (Pardeshi e Belgamwar, 2013). Em humanos, foi determinado que peptídeos administrados pela via IN foram localizados no líquido cefalorraquidiano 10 minutos após administração, sem alteração dos níveis séricos desses compostos (Born et al., 2002). Em um estudo com camundongos, realizou-se uma comparação entre as concentrações plasmáticas e cerebrais de insulina, administrada por via IN e SC. Notavelmente, a concentração de insulina no cérebro foi similar nas duas vias de administração. No entanto, houve uma diferença significativa nas concentrações plasmáticas de insulina, sendo aproximadamente 2000 vezes menores com a administração IN (Nedelcovych et al., 2018).

2.2.4. Risco associado e monitoração anestésica

O principal objetivo da monitoração do paciente sedado ou anestesiado é assegurar a identificação e o tratamento precoces de alterações fisiológicas. Em cães e gatos, foi demonstrado que a avaliação dos principais sistemas orgânicos reduz as taxas de morbidade e mortalidade peri-anestésicas (Brodbelt et al., 2007; Brodbelt et al., 2008; Matthews et al., 2017). Em um estudo multicêntrico (Salcedo-Jiménez et al., 2020), no qual 106 leitões foram avaliados, a taxa geral de complicações anestésicas foi de 13,2%, que correspondeu a hipotensão (5,7%), hipertensão (1,9%), hipoglicemia (1,9%) e recuperação conturbada (3,8%). Um outro estudo retrospectivo avaliou a incidência de complicações anestésicas em 27 suínos sedados e submetidos a anestesia geral inalatória (Trim e Braun, 2011). As complicações incluíram hipoventilação (67%), hipotensão (64%), hipotermia (48%), bradicardia (28%) e tempo de recuperação prolongado (22%).

A intensidade e o tipo de monitoramento necessários irão variar conforme uma série de fatores, como: equipamentos disponíveis, higiene do paciente, fármacos utilizados, duração do procedimento, dentre outros. A avaliação pré-anestésica para coleta de parâmetros basais nem sempre é possível. Um fator importante a ser considerado é a relação entre o tipo de monitoramento disponível e necessário a depender dos efeitos fisiológicos dos fármacos utilizados. Por exemplo, a ocorrência de hipotensão, bradicardia e bradipneia é mais comum com o uso de hipnóticos (Trim e Braun, 2011). Logo, em casos nos quais a monitoração se restringe, muitas vezes, à ausculta cardíaca, optar pela sedação ou contenção química associada à anestesia local oferece menor risco ao paciente (Smith e Seddighi, 2022).

Independente da técnica empregada, a monitoração deve se basear na avaliação dos sistemas cardiovascular, respiratório e termorregulador. Os parâmetros devem incluir, no mínimo, frequência cardíaca (FC) ou de pulso, oximetria de pulso (SpO_2) coloração de mucosas, frequência respiratória (f_R) e temperatura retal (T_{retal}). A profundidade anestésica também é de extrema

importância e pode ser avaliada por meio do grau de relaxamento muscular e manutenção dos reflexos protetores (Malavasi, 2015).

2.3. Sedação e contenção farmacológica de suínos

Em um estudo de caso-controle, foi verificado que o risco de óbito associado à anestesia geral foi, em média, 2,2 vezes maior que a sedação isolada em cães, gatos e coelhos (Brodbelt et al., 2008). Não foi encontrado na literatura consultada uma avaliação similar para espécie suína. Contudo, é importante ressaltar que a anestesia geral nessa espécie, em sua maioria, é precedida por CQ. Além disso, todos os anestésicos gerais injetáveis e inalatórios deprimem a função cardiovascular (Berry, 2015; Steffey et al., 2015). Dessa forma, a sedação/contenção de suínos para determinados procedimentos talvez apresente certas vantagens frente a um protocolo de anestesia geral.

Os principais fármacos utilizados para CQ de animais dessa espécie são os agentes dissociativos e os tranquilizantes. O grau de depressão é variável e a escolha do agente empregado é determinado pelo anestesta, mediante as necessidades do paciente. Vale lembrar que a maioria dos tranquilizantes empregados oferecem pouca ou nenhuma analgesia. Logo, em situações na qual sedação/contenção precede um ato cirúrgico, outros fármacos ou técnicas anestésicas devem ser empregadas, em conjunto, para fornecer analgesia (Smith e Seddighi, 2022).

2.3.1. Azaperone

O azaperone é um neuroléptico pertencente a classe das butirofenonas, antagonista de receptores D2 de dopamina (Solmi et al., 2017). Este tranquilizante é usado no reagrupamento de porcas no pré-parto e na medicação pré-anestésica para diagnósticos e cirurgias (Axiak et al., 2007; Heinonen et al., 2009; Schwarz et

al., 2018). No sistema nervoso central, produz depressão dose-dependente quando aplicado pela via intramuscular, induzindo imobilidade e tranquilização (Posner, 2018a).

Os efeitos cardiovasculares do azaperone tendem a durar mais que seu efeito sedativo, observando-se redução da resistência vascular sistêmica pelo bloqueio $\alpha 1$ -adrenérgico, compensada pelo aumento da FC (Posner, 2018a). De maneira geral, o azaperone produz depressão respiratória discreta, que pode ser potencializada com o uso de demais agentes anestésicos (Anderson e Mulon, 2019). Controversamente, foi demonstrado aumento da f_R em ratos, cavalos e suínos com o uso desse agente (Fish et al., 2011).

O relaxamento muscular promovido por esse tranquilizante é similar com os descritos para acepromazina, embora os efeitos tranquilizantes desse fenotiazínico sejam considerados insatisfatórios com seu uso isolado em suínos (Anderson e Mulon, 2019). As butirofenonas não possuem propriedades analgésicas (Mataqueiro et al., 2004).

Existe pouca informação disponível acerca da farmacocinética do azaperone, cuja latência é de aproximadamente dez minutos, quando aplicado pela via IM, com efeito máximo observado aos 30 minutos (Serrano e Lees, 1976). A duração do efeito varia entre duas e quatro horas, sendo mais longa em suínos adultos. Nesta espécie, a biotransformação é hepática e 13% do fármaco é excretado nas fezes. A eliminação ocorre em até 16 horas, contudo, traços de metabólitos podem ser identificados na urina três dias após administração (Arneth e Gerner, 1985).

O azaperone deve ser administrado pela via intramuscular profunda, na dose de 1 a 4 mg/kg, podendo ocorrer deposição no sítio de aplicação (Mestorino et al., 2013). Svoboda et al. (2021) compararam a eficácia das administrações oral e intramuscular deste fármaco, nas doses de 2 e 4 mg/kg, para tranquilização de leitões desmamados. A administração oral exigiu o dobro da dose intramuscular para promover efeito similar. Outro estudo avaliou se a administração intranasal de azaperone (1 mg/kg), climazolam (1,5 mg/kg) e cetamina (15 mg/kg) seria tão eficaz quanto a aplicação IM em promover anestesia para castração de leitões. Essa via se

mostrou eficaz, com tempo de recuperação mais curto, porém, com escores nociceptivos mais elevados (Axiak et al., 2007).

2.3.2. Midazolam

O maleato de midazolam, um benzodiazepínico, age aumentando a afinidade do neurotransmissor inibitório, o ácido γ -aminobutírico (GABA) no receptor GABA-A (Olkkola e Ahonen, 2008). A ligação do benzodiazepínico às subunidades $\alpha 1$ e $\alpha 2$ do complexo receptor gabaérgico potencializa a atividade do GABA pela abertura do canal de cloreto o que causa a hiperpolarização das membranas celulares pós-sinápticas (Olkkola e Ahonen, 2008). Diferente do propofol e tiopental, que exercem atividade agonista direta no receptor GABA-A, os benzodiazepínicos possuem ampla margem de segurança, no que diz respeito à depressão do SNC, e dificilmente conseguem induzir a anestesia, quando usados de maneira isolada em animais saudáveis. Os efeitos podem ser revertidos pelo uso de antagonistas competitivos, como o flumazenil (Brogden e Goa, 1991).

Na medicina veterinária, o midazolam e o diazepam são utilizados para tranquilização e indução da anestesia, promovendo hipnose e relaxamento muscular, (Rankin, 2015). Estes fármacos não devem ser utilizados de maneira isolada, pois podem induzir reações paradoxais como vocalização, excitação e disforia em diversas espécies (Clarke et al., 2014a). Os benzodiazepínicos são comumente associados a depressores do SNC (Lehmann et al., 2017; Anderson e Mulon, 2019; Vullo et al., 2019; Ryden et al., 2021; Zhang et al., 2022b) para potencializar a sedação (ex.: agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos, opioides e tranquilizantes), reduzir o requerimento de anestésicos gerais (ex.: propofol, alfaxalona e anestésicos inalatórios), ou reduzir os efeitos indesejados dos anestésicos dissociativos (ex.: cetamina). Pela capacidade de manter boa perfusão e reduzir o consumo de O_2 cerebral, podem ser empregados em pacientes com enfermidades do SNC (Nugent et al., 1982; Reves et al., 1985; Hoffman et al., 1986).

Os benzodiazepínicos promovem depressão cardiovascular mínima e são frequentemente administrados a pacientes cardiopatas (Perkowski e Oyama, 2015). Em doses clínicas, têm efeitos insignificantes sobre o débito cardíaco, volume sistólico, resistência vascular sistêmica e fluxo sanguíneo coronário (Haskins et al., 1985). Os benzodiazepínicos podem causar bradipneia, mas sem afetar significativamente a ventilação e a oxigenação, quando utilizados dentro da janela terapêutica (McDonell e Kerr, 2015). A depressão respiratória e cardiovascular pode ocorrer com o emprego de doses mais altas, especialmente quando combinados com outros depressores do SNC, ou administrados a pacientes debilitados (McDonell e Kerr, 2015).

A atividade depressora sobre os reflexos supraespinhais, responsáveis pelo tônus muscular, faz do midazolam um potente relaxante da musculatura esquelética (Olkola e Ahonen, 2008). Contudo, os benzodiazepínicos não agem nas vias nociceptivas e, portanto, não produzem analgesia (Auffret et al., 2014). Por esse motivo, são muito associados à fármacos com propriedades analgésicas, como agonistas α_2 adrenérgicos e opioides em protocolos de anestesia balanceada (Browning et al., 2019; Martel et al., 2021).

O midazolam e o diazepam são lipossolúveis e, por isso, distribuem-se facilmente para os tecidos e têm facilidade em atravessar a BHE (Reves et al., 1985). O efeito farmacológico em pacientes com hipoproteinemia deve ser levado em conta, pois esses fármacos possuem alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas (entre 97-98%). A biotransformação desses compostos ocorre no fígado, mas o tipo de reação (ex.: redução, glucoronidação) varia conforme fármaco e espécie (Clarke et al., 2014a). A eliminação ocorre majoritariamente pela urina, após conjugação dos metabólitos com ácido glicurônico (Dundee et al., 1984).

As principais diferenças entre o midazolam e o diazepam estão relacionadas com suas propriedades farmacocinéticas. O midazolam dá origem a um único metabólito ativo com propriedades sedativas, o α -hidroxi-midazolam (Prommer, 2020), o que faz com que sua duração seja mais curta, entre 1:18 e 2:12 horas (Wala et al., 1991; Rankin, 2015). Ademais, sua estrutura química permite que ele tenha boa diluição em soluções aquosas e lipídicas, garantindo um período de

latência curto, de aproximadamente 30-60 segundos pela via IV (Olkola e Ahonen, 2008). A preparação em veículo aquoso do midazolam permite sua utilização por várias vias, sem causar dor ou irritação tecidual (Posner, 2018a). Já o propilenoglicol, solvente associado ao diazepam, pode promover hemólise (Christopher et al., 1989), tromboflebite (Doenicke et al., 1994), dor à injeção (Olesen e Hüttel, 1980) e prejudicar a absorção deste fármaco pela via IM (Divoll et al., 1983).

Diversos estudos em suínos utilizaram o midazolam, em associação com outros fármacos, para promover sedação leve (Bustamante e Valverde, 1997; Lehmann et al., 2017), indução (Ryden et al., 2021) e manutenção da anestesia (Vullo et al., 2019; Zhang et al., 2022b). Este benzodiazepínico se mostrou seguro após administração IM e IV, com impacto mínimo nas variáveis fisiológicas mensuradas. A via intranasal também pode ser considerada uma alternativa na espécie em questão. Doses de 0,2 a 0,4 mg/kg foram capazes de produzir sedação rápida e segura em leitões de laboratório (Lacoste et al., 2000). A rápida absorção do midazolam por essa via foi verificada em estudo envolvendo tratamento de leitões intoxicados por organofosforados (Levy et al., 2004).

2.3.3. Cetamina

A cetamina é um fármaco derivado da fenciclidina. Essas duas substâncias pertencem a classe das ciclo-hexaminas e são capazes de produzir o estado de “anestesia dissociativa”, ou seja, dissociação dos sistemas tálamo-cortical e límbico e, por conseguinte, alteração do nível de consciência (Reich et al., 2005). O cloridrato de cetamina e o cloridrato de tiletamina são os anestésicos dissociativos mais comumente utilizados em medicina veterinária (Clarke et al., 2014b).

Na maioria das soluções comerciais, a cetamina vem apresentada como uma mistura racêmica de dois enantiômeros: S(+) e R(-) (Masaki et al., 2019). Os efeitos anestésicos promovidos por este fármaco se dão, principalmente, pela atividade antagonista não competitiva em receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (Jelen et

al., 2021). Contudo, o enantiômero S(+) também interage com receptores opioidérgicos, monoaminérgicos, purinérgicos, glutamatérgicos, α -amino-3-hidroxi-5-metil-4- isoxazolpropiónico (AMPA), de adenosina e canais de cálcio (Trimmel et al., 2018). Por possuir sítio de ação mais amplo, argumenta-se que doses sub-anestésicas deste isômero seriam capazes de promover analgesia e anestesia com curto tempo de recuperação, com menor incidência de efeitos colaterais (Trimmel et al., 2018). Entretanto, essas diferenças observadas são espécie específicas. Em suínos, foi demonstrado que o efeito hipnótico é o mesmo com o uso da mistura racêmica de cetamina e seu isômero S(+) (Becker et al., 2021).

Quando utilizados de maneira isolada, os anestésicos dissociativos produzem um efeito similar à catalepsia, no qual o paciente não parece estar dormindo, mas perde a habilidade de responder à estímulos externos (Berry, 2015). No SNC, a cetamina produz vasodilatação e aumento da pressão intracraniana (Dawson et al., 1971). Portanto, deve ser evitada em pacientes com trauma cranioencefálico ou com distúrbios convulsivos não diagnosticados (Dawson et al., 1971). No sistema cardiovascular, seu efeito inotrópico negativo direto é superado pela estimulação simpática central (Annetta et al., 2005). Logo, a administração sistêmica da cetamina promove aumento da FC, força contrátil, débito cardíaco (DC), pressão arterial média (PAM) e pulmonar – consequentemente, há aumento do trabalho cardíaco e maior demanda de O₂ pelo miocárdio (Haskins et al., 1985). Animais saudáveis geralmente toleram alterações transitórias do trabalho cardíaco. Contudo, esse anestésico deve ser usado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares graves ou taquiarritmias (Haskins et al., 1985). A atividade simpatomimética também inibe a recaptação de catecolaminas circulantes (Annetta et al., 2005). Em situações nas quais os estoques de catecolaminas já estão depletados (ex.: pacientes gravemente enfermos), a indução anestésica com esse fármaco pode promover queda da PAM e do DC (Waxman et al., 1980).

A cetamina, apesar de induzir um padrão respiratório apnéustico (inspiração prolongada e expiração curta), não promove depressão respiratória significativa, uma vez que as respostas à hipóxia e à hipercapnia são mantidas (Soliman et al., 1975). A depressão respiratória pode ocorrer nos casos em que este fármaco é

associado a depressores do SNC (Posner, 2018b). Por induzir relaxamento da musculatura brônquica, broncodilatação e relaxamento das vias aéreas, é recomendada para anestesia de animais com asma ou doença pulmonar obstrutiva (Radvansky et al., 2016). Seu uso isolado não suprime reflexos protetores, mas pode gerar um descompasso. Há também um aumento na produção de secreções salivares e pulmonares (Annetta et al., 2005). Por esses motivos, é ideal que se mantenha à disposição um tubo endotraqueal ou que se proceda a intubação do paciente para evitar aspiração.

Apesar de produzir pouco relaxamento muscular, a cetamina possui propriedades analgésicas, sobretudo visceral, pela sua ação antagonista em receptores NMDA e opioidérgicos (Visser e Schug, 2006). Ao reduzir a atividade do glutamato, esse fármaco tem potencial para reduzir a sensibilização central, quando utilizado de maneira preemptiva e, por conseguinte, o desenvolvimento de dor crônica (Visser e Schug, 2006).

Para fins anestésicos, pode ser administrada pela via IM e IV. Assim como demais agentes injetáveis, este fármaco possui curto período de latência (aproximadamente um minuto pela via IV e dez minutos pela via IM), duração curta e é altamente lipofílico (Clarke et al., 2014b). Sua alta lipossolubilidade faz com que ela atravesse rapidamente a BHE e atinja concentrações efetivas no tecido alvo (Clarke et al., 2014b). Por meio de enzimas microssomais hepáticas, a cetamina é desmetilada a norcetamina, um metabólito ativo. A norcetamina passa por hidroxilação e dá origem a metabólitos inativos hidrossolúveis, que são excretados pelos rins (Stoelting e Hillier, 2012). Em felinos, a norcetamina é excretada de maneira inalterada na urina (Hanna et al., 1988). Maiores tempos de recuperação anestésica são observados em animais com distúrbios renais e/ou hepáticos (Hanna et al., 1988).

Diversos estudos vêm demonstrando o potencial terapêutico da cetamina para fins além da anestesia. Em humanos, seu uso vem sendo investigado para controle de dor crônica (Yang et al., 2020), oncológica (Anghelescu et al., 2022) e neuropática (Van Velzen et al., 2021); depressão refratária a tratamento convencional (Bahji et al., 2021); transtornos pós-traumático e de ansiedade (Liriano

et al., 2019); e abuso de álcool (Worrell e Gould, 2021). Na medicina veterinária, esse agente é utilizado, majoritariamente, em protocolos de CQ e para promover anestesia, sendo o grau de depressão, dose dependente (Posner, 2018b). Como mencionado, o uso da cetamina isolado não é recomendado, pois não promove hipnose e produz efeitos catalépticos e relaxamento muscular pobre (Berry, 2015). As associações irão depender do objetivo almejado. A combinação com benzodiazepínicos resulta em indução anestésica rápida pela via intravenosa, com duração aproximada de 20 minutos (Malavasi, 2015). Fármacos agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos e opioides podem ser adicionados com objetivo de potencializar a anestesia, analgesia e melhorar a recuperação (Smith e Seddighi, 2022). Vale lembrar que a reversão do agente sedativo/tranquilizante só deve ser feita após a certeza de que os efeitos do agente dissociativo tenham diminuído. Caso contrário, o paciente poderá apresentar recuperação conturbada (Posner, 2018b).

A cetamina é um agente muito utilizado na espécie suína. Ela pode ser administrada, em associação com outros fármacos, como medicação pré-anestésica ou como agente indutor (Smith e Seddighi, 2022). Diversas doses e associações são utilizadas e irão variar conforme disponibilidade de fármacos, preferência do anestesta e finalidade do procedimento. As associações mais comuns são com relaxantes musculares, tranquilizantes e sedativos, tais como: benzodiazepínicos, agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos, fenotiazínicos e butirofenonas (Heinonen et al., 2009; Bettschart-Wolfensberger et al., 2013). A dose recomendada para administração IV para indução da anestesia varia de 1 – 20 mg/kg, a depender do grau de depressão obtido pela sedação prévia (Clarke et al., 2014b). As vias de administração mais descritas para aplicação deste fármaco na espécie são a IV e IM. Contudo, novos estudos têm investigado a via IN como uma prática e segura para uso na espécie (Axiak et al., 2007; Bettschart-Wolfensberger et al., 2013; Becker et al., 2021).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais e instalações

O ensaio foi realizado no Laboratório de Estudos em Suinocultura (LabSui) do Departamento de Zootecnia da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV/UNESP), câmpus de Jaboticabal, São Paulo. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da FCAV/Unesp/Jaboticabal (protocolo 2296/2021). Foram utilizados 16 suínos “Landrace” x “Large White”, machos imunocastrados com 102 ± 12 kg de peso corporal. Os animais foram mantidos no setor de suinocultura em baias individuais ($2,7 \text{ m}^2$) de piso plástico totalmente ripado, temperatura ambiente controlada ($21 - 27^\circ \text{C}$), recebendo água (bebedouro tipo “nipple”) e ração (comedouro tipo calha semiautomático) *ad libitum*, sendo a dieta a base de milho e soja, contendo 10,96%, 0,66%, 0,500%, 0,230 e 2.525 Kcal/Kg de proteína bruta, lisina digestível, cálcio, fósforo e energia líquida, respectivamente. A higidez desses animais foi atestada mediante exame físico e hemograma. Eles foram submetidos a jejum de alimentos sólidos (6 – 8 horas) anterior ao início do ensaio e com livre acesso a água.

3.2. Delineamento experimental e formação dos grupos

O experimento foi realizado em duas etapas, conforme Tabela 1. Na fase I, conduzida ao longo de cinco dias (D1 a D5), os 16 suínos foram alocados em 2 grupos ($n = 8$) e receberam a associação AMC – azaperone¹ (3 mg/Kg) + midazolam² (0,3 mg/Kg) + cetamina³ (7 mg/Kg) – pelas vias IN (GIN) ou IM (GIM) para serem feitas a análise de gases sanguíneos e eletrólitos. A distribuição dos animais nos grupos foi feita ordenando-os por peso crescente e emparelhando-os dois a dois, seguido por oito sorteios até o preenchimento dos grupos. Essa

¹ Destress® (40 mg.mL⁻¹); Desvet, SP, Brasil.

² Dormire® (5 mg.mL⁻¹); Cristália, SP, Brasil.

³ Ketalex® (100 mg.mL⁻¹); Dechra, PR, Brasil.

abordagem foi adotada para minimizar as diferenças de peso entre o GIN e o GIM. Na fase II, realizada entre D7 e D13, os animais integraram ambos os grupos (GIN e GIM, $n = 16$) e foram submetidos ao mesmo protocolo de CQ descrito na fase I, respeitando-se um intervalo de 96 horas entre as administrações. Essa fase foi destinada à avaliação dos parâmetros clínicos e comportamentais. A realização do ensaio em duas etapas foi necessária para evitar possíveis estresses adicionais decorrentes da manipulação durante a fase I, os quais poderiam afetar os parâmetros comportamentais avaliados na fase II. Estipulou-se o intervalo de 96 horas, equivalente a aproximadamente duas vezes o tempo de "washout" dos fármacos de maior duração (cetamina e midazolam), visando assegurar a completa eliminação dessas substâncias antes da próxima administração. As administrações foram realizadas entre as 8:00 e as 12:30 horas, visando evitar os períodos mais quentes do dia. Na fase II, dois animais eram tratados simultaneamente a cada 1:30 horas, totalizando 6 animais por dia. Foi mantido um horário consistente para a administração em cada suíno, por exemplo, o animal 1 recebeu o AMC às 8:00 horas no GIM e no mesmo horário quando integrou o GIN.

Tabela 1. Cronograma de execução do ensaio experimental, em função dos dias (D), fases (I e II), grupos (GIM e GIN) e animais (n).

D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Pesagem dos animais e ambientação	Fase I: GIM n 1 a 4	Fase I: GIM n 5 a 8	Fase I: GIN n 9 a 12	Fase I: GIN n 13 a 16	Pesagem	Fase II GIM n 1 a 6
D8	D9	D10	D11	D12	D13	
Fase II: GIM n 7 a 12	Fase II: GIM n 13 a 16	Pausa	Fase II: GIN n 1 a 6	Fase II: GIN n 7 a 12	FII: GIN 13 a 16	

3.3. Administração intranasal e intramuscular

Em ambas as fases, a contenção física para administração da associação AMC foi obtida com auxílio de cachimbo de corda, mantido por um curto período (30 – 60 segundos). A administração pela via intranasal (GIN) foi realizada ao longo de 20 segundos, sempre na narina direita, empregando seringas descartáveis de 20 mL. O volume total do AMC ($21 \pm 3,5$ ml) foi fracionado em duas seringas, quando

necessário, e sua administração foi guiada por um cateter⁴ 14 G x 45 mm. Os focinhos dos suínos foram erguidos por 30 segundos. No GIM, a associação AMC foi aplicada por via intramuscular no terço médio do pescoço (no músculo trapézio cervical) por meio de seringas e agulhas 40 x 1,2 mm descartáveis após antissepsia com compressa cirúrgica embebida em álcool 70%.

3.4. Coleta de sangue arterial (fase I)

Foi realizada a higienização e antissepsia com álcool 70% das orelhas seguida da aplicação de lidocaína tópica 10% para dessensibilização cutânea. Após administração da associação AMC, procedeu-se com colocação de um cateter⁴ 22G x 25 mm na artéria auricular, acoplado a um adaptador⁵, para coleta de sangue arterial, 10, 20, 30, 45, 60 e 90 minutos após aplicação. Foram utilizadas seringas contendo heparina lítica⁶ e o processamento dessas amostras foi imediato, por meio de analisador de gases sanguíneos⁷. Os parâmetros mensurados foram: pH, PaCO₂, PaO₂, concentração de HCO₃⁻, excesso de bases (EB), “anion gap” e concentrações de sódio, potássio, cálcio, cloreto, glicose e lactato.

3.5. Parâmetros fisiológicos e comportamentais (fase II)

As avaliações foram feitas nos seguintes tempos (T): Tdec (decúbito), T5, T10, T15, T30, T45, T60 e T90 minutos após administração do AMC. Os parâmetros fisiológicos avaliados foram: frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio (SpO₂), por meio de oximetria de pulso⁸; frequência respiratória (f_R), por observação dos movimentos do gradil costal; temperatura retal (T_{retal}) por termômetro digital. Os parâmetros comportamentais foram avaliados nos mesmos

⁴ Cateter Periférico Intravenoso (TEF); Descarpac®; SP, Brasil.

⁵ Adaptador PRN Luer-Lok 0,1 mL; BD™; MG, Brasil.

⁶ Seringa para gasometria A-Line 3 mL SAG; BD™; MG, Brasil.

⁷ Sistema cobas® b 123 POC system; Roche™ Diagnóstica; SP, Brasil.

⁸ Monitor CONTEC 08C

períodos até a permanência do animal em decúbito e constam na Tabela 2. Além disso, foi determinado o período de latência e duração da CQ. O período de latência foi caracterizado como o tempo até a ocorrência do decúbito após administração do AMC. A duração da CQ foi contabilizada a partir do decúbito até retorno do animal a posição quadrupedal. A avaliação dos parâmetros comportamentais e fisiológicos não pôde ser conduzida de forma duplo-cega devido à restrição de recursos humanos, em que o mesmo avaliador responsável pela administração do medicamento também realizou as avaliações subsequentes nos suínos.

Tabela 2. Escala numérica utilizada para avaliação de respostas comportamentais em suínos

Parâmetro	Escore	Observação
Contenção química	0	Ausente
	1	Leve (abaixa cabeça, reflexo palpebral diminuído, recusa o decúbito)
	2	Moderada (apoia a cabeça, decúbito esternal ou lateral)
	3	Profunda (aceita decúbito dorsal, globo ocular rotacionado)
Relaxamento muscular	0	Tônus dos membros normais
	1	Suave (resistência à flexão do membro)
	2	Moderado (resistência diminuída à flexão dos membros)
	3	Profundo (flexão do membro sem resistência)
Postura	0	Posição quadrupedal
	1	Ataxia ou sentado
	2	Decúbito esternal
	3	Decúbito lateral
Resposta ao som *	0	Normal
	1	Leve (move as orelhas/olhos e o corpo)
	2	Moderado (move as orelhas e/ou olhos, não mexe o corpo)
	3	Profunda (sem resposta)

* palmas, repetidas por 3 vezes a uma distância de 30 cm do pavilhão auricular.

Fonte: Cornick e Hartsfield, 1992 (adaptado para a espécie suína por Flôres et al., 2009 e readaptado no presente estudo).

3.6. Análise estatística

Todas as análises foram realizadas no programa Graphpad Prism (versão 9.0.0.121). A normalidade das variáveis referentes à gasometria, parâmetros vitais, latência e duração da CQ foi confirmada pelo teste de Shapiro-Wilk. A comparação entre grupos foi conduzida por meio do Teste T, aplicado às variáveis hemogasométricas, enquanto as variáveis fisiológicas, latência e duração da CQ foram avaliadas por meio do teste T pareado. Para investigar variações dessas

variáveis ao longo do tempo, empregou-se a Análise de Variância de Medidas Repetidas (RM-ANOVA). Adicionalmente, o teste de Dunnet foi utilizado para identificar eventuais diferenças entre o primeiro momento de coleta/avaliação e os subsequentes. As variáveis comportamentais expressas em escores foram submetidas ao teste de Friedman, seguido por Dunn, para análise das variações ao longo do tempo, e ao teste de Wilcoxon, visando detectar diferenças entre grupos.

4. RESULTADOS

4.1. Características da contenção química

O ensaio começou com um total de 20 animais. Um deles mostrou sinais de prostração no segundo dia (D2) e, após avaliação clínica e laboratorial, foi removido do ensaio para receber os cuidados necessários e não recebeu a associação AMC. Durante a fase II, outro animal reagiu com movimentos de cabeça durante a administração intranasal e foi retirado das avaliações. De maneira geral, todas as administrações foram realizadas sem intercorrências, e todos os animais apresentaram decúbito após a administração do AMC.

Como representado na Figura 1, a latência do decúbito foi menor nos animais do grupo intranasal (GIN: 63 ± 47 segundos; GIM: 113 ± 39 segundos; $p = 0,002$). A duração da CQ foi de 119 ± 54 minutos em GIN *versus* 163 ± 47 minutos em GIM ($p = 0,0015$). Os escores da CQ não variaram entre os grupos e tempos (Tabela 3) e apresentaram uma mediana geral de 3. A administração intranasal induziu relaxamento muscular imediato (Tdec: GIN = 3 vs GIM = 1; $p = 0,008$). O relaxamento muscular máximo, no GIM, só foi alcançado em T15, T30 e T45 ($p < 0,05$). Os escores de postura e resposta ao som não variaram entre grupos e tempos.

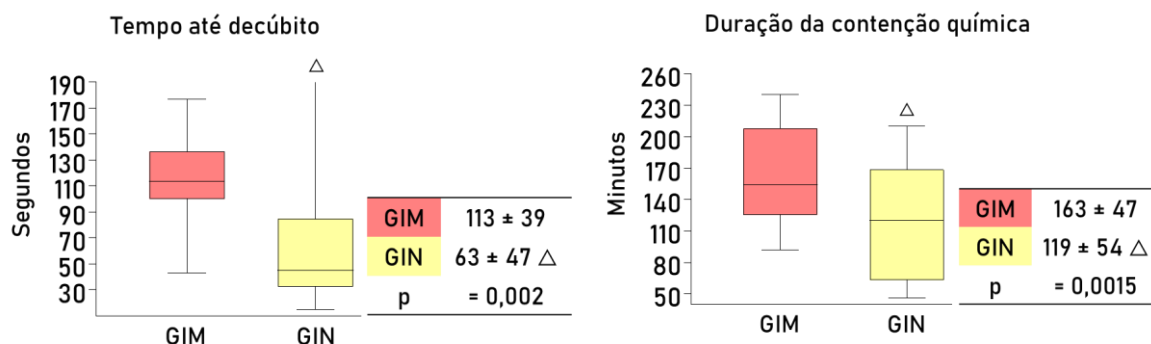


Figura 1. Representação gráfica (medianas e quartis) e numérica (média $\pm$ desvio padrão, valor de p) do tempo até o decúbito (em segundos) e duração da contenção química (em minutos) em suínos adultos, que receberam associação de azaperone (3 mg/kg), midazolam (0,3 mg/kg) e cetamina (7 mg/kg), pelas vias intramuscular (GIM, n = 16) e intranasal (GIN, n = 16), durante a fase II.

Δ Diferente entre os grupos, pelo teste T pareado ($p < 0,05$).

Tabela 3. Variações das medianas (LI – LS) das variáveis comportamentais avaliadas em suínos adultos, que receberam associação de cetamina (7 mg/kg), azaperone (3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg) pelas vias intramuscular (GIM, n = 16) e intranasal (GIN, n = 16).

Parâmetro (escore)	Grupo	Tempos						
		Tdec	T5*	T15	T30	T45	T60	T90
Contenção química (0 – 3)	GIM	2 (2 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)
	GIN	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	3 (1 – 3)	3 (2 – 3)
Relaxamento (0 – 3)	GIM	1 (0 – 3)	3 (1 – 3)	3 (3 – 3)†	3 (3 – 3)†	3 (3 – 3)†	3 (2 – 3)	2 (1 – 3)
	GIN	3 (1 – 3)Δ	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	3 (1 – 3)	2 (2 – 3)	2 (1 – 3)
Postura (0 – 3)	GIM	3 (2 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (2 – 3)
	GIN	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (2 – 3)	3 (3 – 3)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)
R. Som (0 – 3)	GIM	3 (1 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	3 (1 – 3)
	GIN	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (1 – 3)	3 (3 – 3)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	2 (1 – 3)

† Diferente do T decúbito (Tdec), no mesmo grupo, pelo teste de Dunn ($p < 0,05$)

Δ Diferente entre os grupos, pelo teste de Wilcoxon ($p < 0,05$)

* minutos após aplicação do AMC

4.2. Parâmetros fisiológicos e gasométricos

Os parâmetros vitais avaliados (FC, f_R , SpO_2 e T_{retal}) estão expressos na Figura 2 (representação gráfica de medianas e quartis), Tabela 4 (valores de média $\pm$ desvio padrão), e Tabela 5 (representação percentual de alterações).

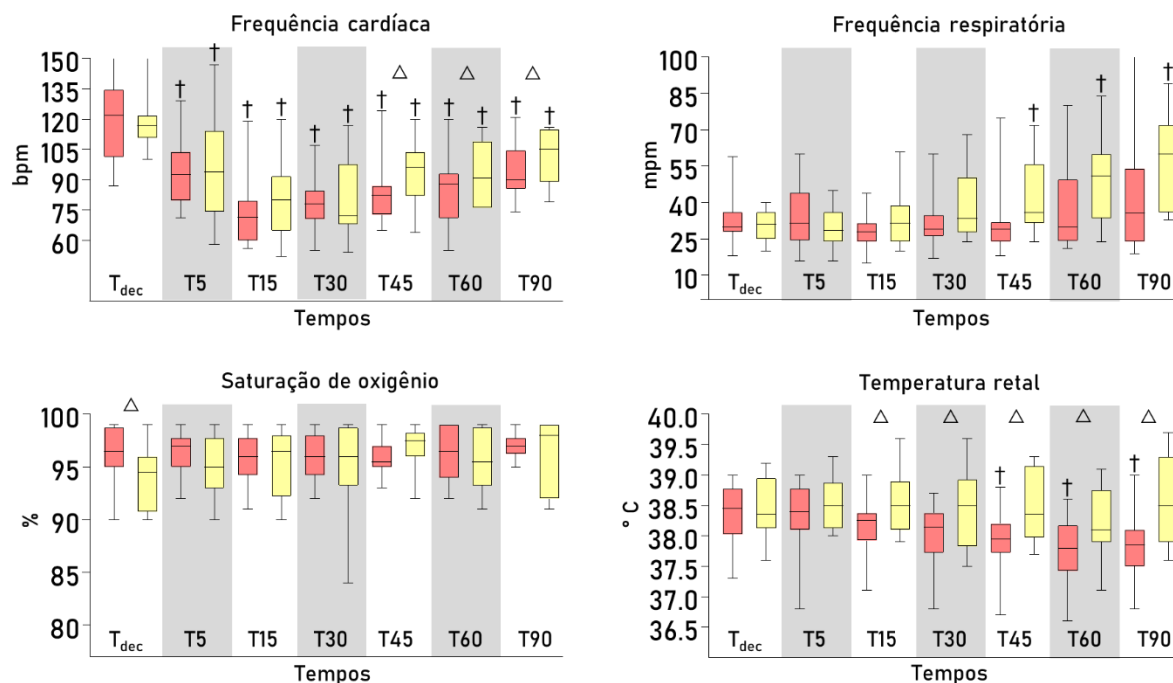


Figura 2. Variações (medianas e quartis) da frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio e temperatura retal de suínos adultos, que receberam associação de azaperone (3 mg/kg), midazolam (0,3 mg/kg) e cetamina (7 mg/kg), pelas vias intramuscular (GIM, n = 16) e intranasal (GIN, n = 16), durante a fase II.

† Diferente do Tdec, no mesmo grupo, pelo teste de Dunnet ($p < 0,05$).

Δ Diferente entre os grupos, pelo teste T pareado ($p < 0,05$).

■ GIM; ■ GIN

Tabela 4. Valores médios $\pm$ desvio padrão de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f_R), saturação periférica de oxigênio (SpO_2) e temperatura retal (T_{retal}) de suínos adultos, que receberam associação de azaperone (3 mg/kg), midazolam (0,3 mg/kg) e cetamina (7 mg/kg), pelas vias intramuscular (GIM, n = 16) e intranasal (GIN, n = 16), durante a fase II.

Parâmetro (unidade)	Grupo	Tempos						
		Tdec	T5*	T15	T30	T45	T60	T90
FC (bpm)	GIM	120 $\pm$ 18	94 $\pm$ 16†	72 $\pm$ 16†	78 $\pm$ 12†	83 $\pm$ 14†	84 $\pm$ 16†	84 $\pm$ 14†
	GIN	119 $\pm$ 12	93 $\pm$ 25†	81 $\pm$ 21†	81 $\pm$ 18†	94 $\pm$ 16†Δ	95 $\pm$ 26†Δ	100 $\pm$ 14†Δ
f_R (mpm)	GIM	33 $\pm$ 11	34 $\pm$ 13	28 $\pm$ 8	32 $\pm$ 11	35 $\pm$ 17	37 $\pm$ 16	42 $\pm$ 25
	GIN	31 $\pm$ 7	30 $\pm$ 8	33 $\pm$ 11	38 $\pm$ 14	43 $\pm$ 15†	50 $\pm$ 18†	57 $\pm$ 19†
SpO_2 (%)	GIM	96 $\pm$ 2	96 $\pm$ 2	96 $\pm$ 2	96 $\pm$ 2	96 $\pm$ 2	96 $\pm$ 3	97 $\pm$ 1
	GIN	94 $\pm$ 3Δ	95 $\pm$ 3	96 $\pm$ 3	95 $\pm$ 4	97 $\pm$ 2	96 $\pm$ 3	96 $\pm$ 3
T_{retal} (°C)	GIM	38,4 $\pm$ 0,5	38,3 $\pm$ 0,6	38,2 $\pm$ 0,5	38,0 $\pm$ 0,5	37,9 $\pm$ 0,5†	37,8 $\pm$ 0,5†	37,8 $\pm$ 0,6†
	GIN	38,5 $\pm$ 0,5	38,5 $\pm$ 0,4	38,5 $\pm$ 0,5Δ	38,4 $\pm$ 0,6Δ	38,5 $\pm$ 0,6Δ	38,2 $\pm$ 0,6Δ	38,6 $\pm$ 0,7Δ

† Diferente do T decúbito (Tdec), no mesmo grupo, pelo teste de Dunnet ($p < 0,05$)

Δ Diferente entre os grupos, pelo teste T pareado ($p < 0,05$)

* minutos após aplicação do AMC

Tabela 5. Representação percentual das alterações de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f_R), saturação periférica de oxigênio (SpO_2) e temperatura retal (T_{retal}) de suínos adultos, que receberam associação de azaperone (3 mg/kg), midazolam (0,3 mg/kg) e cetamina (7 mg/kg), pelas vias intramuscular (GIM, n = 16) e intranasal (GIN, n = 16), durante a fase II.

Variável	Tempo	GIN (% de animais)			GIM (% de animais)			Referência (unidade)
		Abaixo	Normal	Acima	Abaixo	Normal	Acima	
FC	Tdec ^a	0	0	100	0	6	94	¹ 75 – 89 (bpm)
	T5 ^b	19	25	56	13	38	50	
	T15	38	38	25	63	31	6	
	T30	56	13	31	31	63	6	
	T45	14	14	71	25	63	13	
	T60	0	42	58	25	38	38	
	T90	0	27	73	6	38	56	
	Média	18	23	59	23	39	38	
SpO_2	Tdec	25	75	-	6	94	-	² 92 – 100 (%)
	T5	19	81	-	0	100	-	
	T15	13	88	-	6	94	-	
	T30	13	88	-	0	100	-	
	T45	0	100	-	0	100	-	
	T60	17	83	-	0	100	-	
	T90	18	82	-	0	100	-	
	Média	15	85	-	2	98	-	
f_R	Tdec	0	63	38	0	63	38	³ 16 – 35 (mpm)
	T5	0	69	31	0	56	44	
	T15	0	56	44	13	75	13	
	T30	0	56	44	0	75	25	
	T45	0	29	71	0	81	19	
	T60	0	25	75	0	63	38	
	T90	0	18	82	0	50	50	
	Média	0	45	55	2	66	32	
T_{retal}	Tdec	0	100	0	0	100	0	⁴ 37,0 – 39,6 (°C)
	T5	0	100	0	6	94	0	
	T15	0	100	0	0	100	0	
	T30	0	100	0	6	94	0	
	T45	0	100	0	6	94	0	
	T60	0	100	0	6	94	0	
	T90	0	91	9	13	88	0	
	Média	0	99	1	5	95	0	

¹ FC: 81 – 89 bpm (van Essen et al. 2018); 75 – 85 bpm (Dewey, Straw, 2006). ² SpO_2 : 97 – 100 % (Gianotti et al., 2010); 92 – 95 % (Hannon et al., 1990). ³ f_R : 16 – 25 mpm (Hannon et al., 1990); 25 – 35 mpm (Dewey, Straw, 2006). ⁴ T_{retal} : 37 – 39,6 °C (Hannon et al., 1990); 38,5 – 39,1 °C (Dewey, Straw, 2006).

^a T decúbito

^b minutos após a aplicação do AMC

Foi observada redução da FC, em relação ao Tdec, em ambos os grupos ($p < 0,05$). Na Tabela 5, pode-se observar que a maioria dos animais apresentou taquicardia no Tdec (GIN: 100%; GIM: 94%). Os animais do GIN apresentaram percentual elevado de taquicardia em T45, T60 e T90 (Tabela 5), diferindo de GIM (T45: $p = 0,0288$; T60: $p = 0,0127$; T90: $p = 0,0203$).

No GIN, houve elevação da f_R no T45 ($p = 0,0312$ e 71% de taquipneia), T60 ($p = 0,0144$ e 75% de taquipneia) e T90 ($p = 0,0051$ e 82% de taquipneia), em relação ao valor Tdec. No GIM, não houve variação da f_R , que se manteve, majoritariamente, dentro dos limites fisiológicos. A SpO_2 se manteve constante ao

longo de todos os tempos. Contudo, 25% dos animais de GIN apresentaram valores reduzidos de SpO_2 em Tdec, diferindo do GIM ($p = 0,0364$).

No GIM, a T_{retal} reduziu em relação ao basal no T45, T60 e T90 ($p < 0,05$) e em relação ao GIN a partir do T15. No GIN, nenhum animal apresentou redução da temperatura retal abaixo dos limites fisiológicos. De maneira geral, 99% deles permaneceram dentro da faixa de normotermia (Tabela 5). Em contrapartida, 5% dos animais do GIM apresentaram queda na temperatura corporal durante o período da CQ (Tabela 5).

Os parâmetros gasométricos (pH_{st} , PaCO_2^{t} , PaO_2^{t} , concentração de $\text{HCO}_3^-_{\text{st}}$, excesso de bases, “anion gap” e concentrações de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , glicose e lactato) estão expressos na Tabela 6 (valores de média $\pm$ desvio padrão) e Tabela 7 (representação percentual de alterações).

A PaCO_2^{t} reduziu em T90 no GIM, em relação ao T10 ($p = 0,0139$), mas não diferiu entre os grupos e se manteve constante em todos os tempos mensurados, com média geral de 45 ± 6 mmHg. No GIN, identificou-se uma incidência de hipocapnia ($\text{PaCO}_2 < 35$ mmHg) em 14% e 20% dos animais nos momentos T60 e T90 (Tabela 7), respectivamente. Os valores da PaO_2^{t} não demonstraram variações significativas entre os grupos e momentos ($p > 0,05$). Entretanto, uma média de 11% dos animais do GIN e 47% dos animais no GIM apresentaram valores de PaO_2^{t} inferiores a 82 mmHg (Tabela 7).

No momento T10, 33% dos animais do GIM e 40% do GIN apresentaram valores de excesso de bases (EB) inferiores a 4,6 mmol/L (Tabela 7). Esse déficit persistiu em todas as avaliações subsequentes, com uma ocorrência média de 40% em ambos os grupos. Os valores de lactato não variaram entre grupos e tempos (Tabela 6), mas se mantiveram acima dos limites fisiológicos em ambos os grupos, com ocorrência média de hiperlactatemia de 79% no GIN e 76% em GIM.

Não houve diferença entre os grupos para os valores de Ca^{2+} (Tabela 6). A concentração arterial deste íon foi menor, em comparação com o T10, apenas em T45 no GIN ($p = 0,0265$). Em ambos os grupos, foi observado um percentual elevado de hipocalcemia ($\text{Ca}^{2+} < 2,25$ mMol/L) e hipocalemia ($\text{K}^+ < 3,9$ mMol/L).

Tabela 6. Valores médios $\pm$ desvio padrão de parâmetros hemogasométricos de suínos adultos, que receberam associação de azaperone (3 mg/kg), midazolam (0,3 mg/kg) e cetamina (7 mg/kg), pelas vias intramuscular (GIM, n = 8) e intranasal (GIN, n = 8), durante a fase I.

Parâmetro (unidade)	Grupos	Tempos					
		T10*	T20	T30	T45	T60	T90
pH _{st}	GIM	7,48 $\pm$ 0,04	7,47 $\pm$ 0,03	7,48 $\pm$ 0,03	7,48 $\pm$ 0,03	7,48 $\pm$ 0,04	7,49 $\pm$ 0,03
	GIN	7,48 $\pm$ 0,03	7,49 $\pm$ 0,03	7,48 $\pm$ 0,03	7,48 $\pm$ 0,04	7,48 $\pm$ 0,04	7,47 $\pm$ 0,04
PaCO ₂ [†] (mmHg)	GIM	47 $\pm$ 7	46 $\pm$ 7	48 $\pm$ 5	46 $\pm$ 5	44 $\pm$ 4	43 $\pm$ 5†
	GIN	50 $\pm$ 8	45 $\pm$ 5	43 $\pm$ 5	44 $\pm$ 6	42 $\pm$ 6	40 $\pm$ 8
PaO ₂ [†] (mmHg)	GIM	78 $\pm$ 6	80 $\pm$ 8	81 $\pm$ 7	80 $\pm$ 11	86 $\pm$ 9	97 $\pm$ 17
	GIN	76 $\pm$ 9	86 $\pm$ 9	102 $\pm$ 33	82 $\pm$ 2	97 $\pm$ 3	102 $\pm$ 3
cHCO ₃ ^{-st} (mMol/L)	GIM	28,8 $\pm$ 2,4	28,2 $\pm$ 2,2	28,6 $\pm$ 2,1	28,5 $\pm$ 2,2	28,5 $\pm$ 2,4	29,2 $\pm$ 1,9
	GIN	29,0 $\pm$ 2,1	29,3 $\pm$ 1,9	29,0 $\pm$ 2,2	29,0 $\pm$ 2,5	28,7 $\pm$ 2,6	27,8 $\pm$ 2,6
BE (mMol/L)	GIM	5,5 $\pm$ 2,9	4,7 $\pm$ 2,6	5,1 $\pm$ 2,5	5,1 $\pm$ 2,6	5,0 $\pm$ 2,9	5,8 $\pm$ 2,3
	GIN	5,7 $\pm$ 2,5	5,9 $\pm$ 2,3	5,5 $\pm$ 2,6	5,6 $\pm$ 3,0	5,2 $\pm$ 3,1	4,1 $\pm$ 3,1
AG (mMol/L)	GIM	7,5 $\pm$ 4,1	7,6 $\pm$ 2,5	6,8 $\pm$ 2,2	7,4 $\pm$ 2,4	7,8 $\pm$ 2,2	8,6 $\pm$ 2,2
	GIN	8,1 $\pm$ 2,7	8,1 $\pm$ 2,3	7,6 $\pm$ 2,2	8,2 $\pm$ 3,3	8,3 $\pm$ 3,7	9,9 $\pm$ 3,2
Na ⁺ (mMol/L)	GIM	137 $\pm$ 1	137 $\pm$ 1	137 $\pm$ 2	138 $\pm$ 2	137 $\pm$ 1	138 $\pm$ 0
	GIN	139 $\pm$ 2	138 $\pm$ 1	137 $\pm$ 2	138 $\pm$ 1	137 $\pm$ 1	137 $\pm$ 2
K ⁺ (mMol/L)	GIM	3,8 $\pm$ 0,2	3,8 $\pm$ 0,3	3,7 $\pm$ 0,1	3,7 $\pm$ 0,2	3,8 $\pm$ 0,2	3,7 $\pm$ 0,3
	GIN	3,6 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,3
Ca ²⁺ (mMol/L)	GIM	1,29 $\pm$ 0,04	1,25 $\pm$ 0,06	1,25 $\pm$ 0,04	1,25 $\pm$ 0,06	1,25 $\pm$ 0,03	1,25 $\pm$ 0,05
	GIN	1,30 $\pm$ 0,07	1,29 $\pm$ 0,05	1,24 $\pm$ 0,06	1,25 $\pm$ 0,07†	1,29 $\pm$ 0,05	1,27 $\pm$ 0,09
Cl ⁻ (mMol/L)	GIM	103 $\pm$ 1	104 $\pm$ 1	104 $\pm$ 2	104 $\pm$ 2	104 $\pm$ 2	104 $\pm$ 1
	GIN	104 $\pm$ 1	103 $\pm$ 1	104 $\pm$ 1	104 $\pm$ 1	103 $\pm$ 1	103 $\pm$ 1
Glic (mMol/L)	GIM	5,4 $\pm$ 0,7	5,7 $\pm$ 1,4	5,8 $\pm$ 1,6	5,6 $\pm$ 1,7	5,5 $\pm$ 1,7	5,2 $\pm$ 1,1
	GIN	5,3 $\pm$ 0,7	5,2 $\pm$ 0,8	5,1 $\pm$ 1,1	5,0 $\pm$ 0,8	5,2 $\pm$ 1,0	5,3 $\pm$ 1,3
Lac (mMol/L)	GIM	2,3 $\pm$ 1,2	2,4 $\pm$ 1,0	2,6 $\pm$ 1,2	2,9 $\pm$ 1,6	3,2 $\pm$ 1,8	2,7 $\pm$ 1,4
	GIN	2,2 $\pm$ 0,8	2,5 $\pm$ 1,5	2,7 $\pm$ 1,9	3,4 $\pm$ 2,0	3,9 $\pm$ 2,6	4,6 $\pm$ 2,9

† Diferente do T10, no mesmo grupo, pelo teste de Dunnet (p < 0,05)

* Minutos após a aplicação do AMC

Tabela 7. Representação percentual das oscilações de variáveis hemogasométricas de suínos adultos, que receberam associação de azaperone (3 mg/kg), midazolam (0,3 mg/kg) e cetamina (7 mg/kg), pelas vias intramuscular (GIM, n = 8) e intranasal (GIN, n = 8), durante a fase I.

Variável	Tempo	GIN (% de animais)			GIM (% de animais)			Referência (unidade)
		Abaixo	Normal	Acima	Abaixo	Normal	Acima	
PaCO ₂ ^t	T10*	0	40	60	0	33	67	¹ 35 – 44 (mmHg)
	T20	0	50	50	0	43	57	
	T30	0	67	33	0	29	71	
	T45	0	38	63	0	29	71	
	T60	14	43	43	0	43	57	
	T90	20	60	20	0	50	50	
	Média	5	50	45	0	38	62	
PaO ₂ ^t	T10	33	67	0	50	50	0	² 82 – 108 (mmHg)
	T20	25	75	0	67	33	0	
	T30	0	75	25	33	67	0	
	T45	0	100	0	67	33	0	
	T60	0	100	0	33	67	0	
	T90	0	100	0	33	33	33	
	Média	11	83	6	47	47	6	
BE	T10	40	60	0	33	67	0	³ 4,6 – 12,6 (mMol/L)
	T20	38	63	0	43	57	0	
	T30	33	67	0	43	57	0	
	T45	38	63	0	43	57	0	
	T60	43	57	0	43	57	0	
	T90	40	60	0	33	67	0	
	Média	38	62	0	41	59	0	
K ⁺	T10	100	0	0	67	33	0	⁴ 3,9 – 7,8 (mMol/L)
	T20	88	13	0	71	29	0	
	T30	89	11	0	100	0	0	
	T45	75	25	0	71	29	0	
	T60	71	29	0	71	29	0	
	T90	100	0	0	67	33	0	
	Média	86	14	0	76	24	0	
Ca ²⁺	T10	100	0	0	100	0	0	⁵ 2,25 – 3,1 (mMol/L)
	T20	100	0	0	100	0	0	
	T30	100	0	0	100	0	0	
	T45	100	0	0	100	0	0	
	T60	100	0	0	100	0	0	
	T90	100	0	0	100	0	0	
	Média	100	0	0	100	0	0	
Glic	T10	0	100	0	0	100	0	⁶ 2,6 – 8,6 (mMol/L)
	T20	0	100	0	0	100	0	
	T30	0	100	0	0	86	14	
	T45	0	100	0	0	86	14	
	T60	0	100	0	0	86	14	
	T90	0	100	0	0	100	0	
	Média	0	100	0	0	92	8	
Lac	T10	0	20	80	0	33	67	⁷ 0,5 – 1,5 (mMol/L)
	T20	0	25	75	0	0	100	
	T30	0	22	78	0	29	71	
	T45	0	13	88	0	29	71	
	T60	0	43	57	0	29	71	
	T90	0	0	100	0	33	67	
	Média	0	21	79	0	24	76	
pH _{st}	T10 – T90	0	100	0	0	100	0	⁸ 7,4 – 7,54
chCO ₃ ^{-st}	T10 – T90	0	100	0	0	100	0	⁹ 22 – 36,6 (mmHg)
Na ⁺	T10 – T90	0	100	0	0	100	0	¹⁰ 129 – 156 (mMol/L)
Cl ⁻	T10 – T90	0	100	0	0	100	0	¹¹ 93 – 126 (mMol/L)

¹ PaCO₂^t: 35 – 44 mmHg (Hannon et al., 1990); 36 – 44 mmHg (Gianotti et al., 2010). ² PaO₂^t: 82 – 102 mmHg (Gianotti et al., 2010). ³ BE: 4,6 – 12,6 mMol/L (Gianotti et al., 2010); 7,5 – mMol/L (Hamilton et al., 2004). ⁴ K⁺: 3,9 – 4,1 mMol/L (Hannon et al., 1990); 4,8 – 7,8 mMol/L (Klem et al., 2010). ⁵ Ca²⁺: 2,25 – 2,8 mMol/L (Hannon et al., 1990); 2,5 – 3,1 mMol/L (Klem et al., 2010). ⁶ Glic: 2,6 – 6,5 mMol/L (Hannon et al., 1990); 4,3 – 8,6 mMol/L (Klem et al., 2010). ⁷ Lac: 0,5 – 8,5 mMol/L (Hannon et al., 1990); 2,8 – 3,1 mMol/L (Hamilton et al., 2004). ⁸ pH_{st}: 7,4 – 7,53 (Hannon et al., 1990); 7,45 – 7,54 (Gianotti et al., 2010). ⁹ chCO₃^{-st}: 22 – 33 mMol/L (Hannon et al., 1990); 27,8 – 36,6 mMol/L (Gianotti et al., 2010). ¹⁰ Na⁺: 129 – 143 mMol/L (Hannon et al., 1990); 143 – 156 mMol/L (Klem et al., 2010). ¹¹ Cl⁻: 93 – 126 mMol/L (Hannon et al., 1990); 99,5 – 112,3 mMol/L (Klem et al., 2010). * minutos após a aplicação do AMC.

5. DISCUSSÃO

5.1. Características da contenção química

Alguns estudos investigaram a administração intranasal de azaperone (Axiak et al., 2007; Heinonen et al., 2009; Becker et al., 2021; Svoboda et al., 2023), midazolam (Lacoste et al., 2000) e cetamina (Axiak et al., 2007; Heinonen et al., 2009; Becker et al., 2021) para CQ de suínos, associados ou não a outros fármacos. Os resultados apresentam grandes divergências, no que se refere à latência, duração e características da CQ. Algumas das discrepâncias podem ser atribuídas a variáveis como: combinação de medicamentos utilizada, doses administradas, presença ou ausência de estímulos nociceptivos e idade/peso dos animais.

Dentre os estudos citados, a associação que mais se aproxima da AMC foi empregada por Axiak et al. (2007), que utilizaram cetamina (15 mg/kg), azaperone (1 mg/kg) e clmazolam (1,5 mg/kg) para sedar leitões com idade entre 4 e 7 dias. Os períodos de latência registrados foram de 4-5 minutos, sendo superiores àqueles observados no nosso estudo. Essa diferença talvez possa ser atribuída ao peso dos animais. Ao se adotar um regime de doses baseado em peso, devemos lembrar que suínos de terminação possuem um alto percentual de gordura, fazendo com que a dose relativa calculada para um animal de 110 kg seja superior a dose relativa calculada para um animal com 2,3 kg. Em ambos os estudos, a duração da CQ foi menor nos animais que receberam a combinação de fármacos pela via intranasal, enfatizando a eficácia dessa rota para procedimentos que demandam sedação/contenção de curta duração.

Uma característica fundamental da administração intranasal reside na elevada permeabilidade da mucosa nasal e sua proximidade direta com o sistema nervoso central (Miller et al., 2008; Kerr et al., 2009). Além disso, se considerarmos que a absorção de agentes farmacológicos é facilitada através das vias trigeminais e olfativas, sem a necessidade de atravessar a barreira hematoencefálica (Pardeshi e Belgamwar, 2013), torna-se plausível a explicação para o período de latência

substancialmente menor observado no GIN, em comparação com GIM ($p = 0,002$). A rapidez com que o suíno entra em estado de relaxamento é uma grande vantagem, uma vez que essa espécie é particularmente suscetível ao estresse.

A associação AMC apresentou certas vantagens sobre demais protocolos previamente descritos. O azaperone, quando utilizado como agente único para tranquilização de leitões, foi capaz de promover o decúbito 30 e 90 minutos após sua administração pela via intranasal e intramuscular, respectivamente (Svoboda et al., 2023). Já a alfaxalona, quando administrada pela via intranasal, não foi capaz de promover CQ suficiente em suínos adultos para permitir o manuseio ou realização de procedimentos clínicos (Hampton et al., 2021). Um outro estudo concluiu que a cetamina S(+), associada ao azaperone, não foi capaz de promover melhor qualidade anestésica que a cetamina racêmica, quando administrada pela via intranasal (Becker et al., 2021). Esses achados reforçam a importância do sinergismo presente na associação AMC, que foi capaz de promover CQ de qualidade, independente da via de administração. O relaxamento muscular imediato dos animais do GIN pode estar associado ao menor período de latência de ação dos fármacos neste grupo.

É importante enfatizar que a associação AMC promoveu CQ e relaxamento muscular de qualidade na ausência de estímulos nociceptivos. No estudo de Axiak et al. (2007) a associação do azaperone, clomazepam e cetamina não foi capaz de abolir totalmente os escores de dor durante a castração de leitões, principalmente quando administrada pela via intranasal. Essa limitação da via intranasal pode ser explicada pelo volume significativo da solução final e pelo método de administração, que foram associados à deglutição dos fármacos e a uma absorção comprometida devido à taxa de primeira passagem (Axiak et al., 2007). Apesar do nosso ensaio ter sido realizado com suínos adultos, a solução AMC apresentou volumes finais consideráveis ($21 \pm 3,5$ ml). Embora não tenhamos observado grandes variações entre os indivíduos do GIN, em termos da qualidade da CQ, acreditamos que a formulação de preparações mais concentradas para esse tipo de administração, juntamente com o uso de dispositivos de pulverização capazes de gerar aerossóis, pode ser altamente vantajosa.

5.2. Parâmetros fisiológicos e gasométricos

A interpretação de variáveis fisiológicas apresenta um desafio constante, especialmente considerando as particularidades da espécie suína. Ao revisar a literatura, é crucial levar em conta fatores específicos do estudo, como idade, linhagem genética e condições ambientais. É necessário cautela ao realizar comparações e determinar valores normais ou anormais. Por essa razão, optamos por uma abordagem descritiva (Tabelas 5 e 7) para complementar as análises inferenciais. Os valores de referência para cada parâmetro foram padronizados com base em estudos selecionados, priorizando metodologias similares.

Os valores elevados da FC em Tdec podem ser atribuídos à contenção física para administração dos fármacos. Como representado na tabela 5, a incidência de taquicardia superou a de bradicardia, nos dois grupos. Essa tendência pode ser atribuída aos efeitos sistêmicos induzidos pelos fármacos utilizados para sedar esses animais. Em indivíduos saudáveis com níveis normais de catecolaminas séricas, o efeito simpatomimético da cetamina promove aumento da FC, DC, força contrátil, pressão arterial média e pulmonar (Haskins et al., 1985). Ademais, o azaperone reduz a resistência vascular sistêmica por bloqueio α 1-adrenérgico, que é compensada pelo aumento da FC (Posner, 2018a).

Apenas os animais GIN exibiram aumento da f_R . Normalmente, os medicamentos utilizados têm impacto mínimo no sistema respiratório (Soliman et al., 1975). Estes efeitos, se presentes, tendem a estar mais associados à depressão respiratória (McDonell e Kerr, 2015; Posner, 2018b), exceto para o azaperone, que elevou a f_R em ratos, cavalos e porcos (Fish et al., 2011). A via intranasal pode ser responsável pelas diferenças observadas na f_R entre os grupos e pela diminuição da SpO_2 no GIN no Tdec. A administração lenta teve como objetivo minimizar a deglutição e a entrada do medicamento no trato respiratório inferior, mas nenhum método garantiu o confinamento do líquido à mucosa nasal e traqueal. Consequentemente, acredita-se que o contato da droga com o epitélio pulmonar possa ter reduzido transitoriamente a SpO_2 , levando à taquipneia nos animais do GIN em T45, T60 e T90.

É importante notar que a temperatura no galpão foi controlada e os horários de administração do AMC foram padronizados, minimizando assim a influência de fatores externos sobre a T_{retal} . Portanto, podemos inferir que o sistema de termorregulação dos animais do GIN sofreu menos impacto em comparação com os animais do GIM, corroborando os achados de Axiak et al. (2007).

Com relação ao equilíbrio ácido-base, o déficit de bases em ambos os grupos pode estar associado com os níveis elevados de lactato observados desde a primeira coleta. Essa hiperlactatemia pode ter sido desencadeada pela contenção física. Um estudo conduzido por Hamilton et al. (2004) relatou níveis de lactato de 4,9 mMol/L em suínos submetidos a manejo leve e 19,1 mMol/L em suínos submetidos a manejo intenso. No entanto, é importante ressaltar que o aumento nos níveis de lactato não foi suficiente para provocar alterações no pH e nos níveis séricos de bicarbonato. Estas informações sugerem que os sistemas de tamponamento primário desempenharam um papel eficaz na manutenção da homeostase em ambos os grupos.

A hipocapnia observada em alguns animais de GIN em T60 e T90 está em consonância com o aumento da frequência respiratória observado nesses dois momentos dentro desse grupo. A hiperventilação talvez possa justificar a ausência de hipóxia no GIN entre T45 e T90, diferentemente do GIM, no qual 47% e 33% dos animais apresentaram valores de PaO_2^t inferiores a 82 mmHg, em T45 e T90, respectivamente (Tabela 7).

A depleção de potássio e cálcio pode ser atribuída ao jejum. Um estudo anterior com suínos de linhagem mestiça e peso médio de 30 kg não revelou variações significativas nos níveis de potássio após o período de privação alimentar (Kornegay et al., 1964). No entanto, este estudo apontou uma diminuição nos níveis de cálcio somente após jejuns prolongados (51, 95 e 167 horas), o que contrasta com nossas observações de hipocalemia e hipocalcemia em animais de peso consideravelmente maior, submetidos a jejum alimentar de oito horas. Nossos resultados corroboram aqueles encontrados por Becerril-Herrera et al. (2010), que avaliaram parâmetros bioquímicos e gasométricos em suínos de linhagem Pietran, Large White e Yorkshire destinados ao abate. Foi observado redução nos níveis

desses dois eletrólitos após 8 e 16 horas de privação alimentar (Becerril-Herrera et al., 2010), indicando que o peso e a linhagem possam exercer certa influência na resposta metabólica durante o jejum.

6. CONCLUSÃO

A administração intranasal da associação AMC produziu contenção química imediata, com qualidade similar àquela obtida após a administração intramuscular, com mínimas alterações clínicas. A latência e duração do efeito fazem da via intranasal uma opção adequada para realização de procedimentos ambulatoriais usuais ou procedimentos cirúrgicos, em associação com anestesia local. Além disso, dada a associação de muitos efeitos adversos da anestesia com períodos prolongados de recuperação, o uso dessa via sugere uma redução na incidência desses efeitos em comparação com a administração intramuscular.

7. REFERÊNCIAS

Al-Mashhadi RH, Sørensen CB, Kragh PM, et al (2013) Familial hypercholesterolemia and atherosclerosis in cloned minipigs created by DNA transposition of a human PCSK9 gain-of-function mutant. **Science Translational Medicine** 5:166.

Anderson DE, Mulon PY (2019) Anesthesia and surgical procedures in swine. In: Zimmerman JJ et al. (Eds.) **Diseases of swine**. Hoboken: John Wiley & Sons. p. 171-196.

Anghelescu DL, Ryan S, Wu D, Morgan KJ, Patni T, Li Y (2022) Low-dose ketamine infusions reduce opioid use in pediatric and young adult oncology patients. **Pediatric Blood & Cancer** 69:e29693.

Annetta MG, Iemma D, Garisto C, Tafani C, Proietti R (2005) Ketamine: new indications for an old drug. **Current Drug Targets** 6:789-794.

Arneth W, Gerner M (1985) Investigations on distribution of azaperone/azaperol residues in pigs. **Mitteilungsblatt der Bundesanstalt fuer Fleischforschung**, Kulmbach (Germany, FR).

Auffret Y, Gouillou M, Jacob GR et al. (2014) Does midazolam enhance pain control in prehospital management of traumatic severe pain? **The American Journal of Emergency Medicine** 32:655-9.

Axiak SM, Jäggin N, Wenger S, Doherr MG, Schatzmann U (2007) Anaesthesia for castration of piglets: comparison between intranasal and intramuscular application of ketamine, climazolam and azaperone. **Schweizer Archiv für Tierheilkunde** 149:395-402.

Bahji A, Vazquez, GH, Zarate Jr CA (2021) Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders** 278:542-555.

Becerril-Herrera M, Alonso-Spilsbury M, Ortega MT et al. (2010) Changes in blood constituents of swine transported for 8 or 16 h to an Abattoir. **Meat Science** 86:945-948.

Becker S, Maier A, Peters S, Büttner K, Reiner G (2021) S-ketamine and intranasal application: alternatives for the castration of male suckling piglets? **BMC Veterinary Research** 17:1-13.

Bendixen E, Danielsen M, Larsen K, Bendixen C (2010) Advances in porcine genomics and proteomics e a toolbox for developing the pig as a model organism for molecular biomedical research. **Briefings in Functional Genomics** 9:208-219.

Benjamin M (2005) Pig trucking & handling- stress and fatigued pig. **Advances in Pork Production** 16:57-66.

Berry SH (2015) Injectable anesthetics. In: Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, & Robertson SA (Eds.) **Veterinary anesthesia and analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones**. Hoboken: John Wiley & Sons. p. 277-296.

Bettschart-Wolfensberger R, Stauffer S, Hässig M, Flaherty D, Ringer SK (2013) Racemic ketamine in comparison to S-ketamine in combination with azaperone and butorphanol for castration of pigs. **Schweiz Arch Tierheilkd** 155:669-675.

Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL (2002) Sniffing neuropeptides: A transnasal approach to the human brain. **Nature Neuroscience** 5:514–516.

Bortolotti U, Milano AD, Valente M, Thiene G (2019) The Stented Porcine Bioprosthesis: a 50-year journey through hopes and realities. **The Annals of Thoracic Surgery** 108:304-308.

Bradbury A G, Clutton RE (2016) Review of practices reported for preoperative food and water restriction of laboratory pigs (*Sus scrofa*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science** 55:35-40.

Brodbelt DC, Pfeiffer DU, Young LE, Wood JLN (2007) Risk factors for anaesthetic-related death in cats: results from the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities (CEPSAF). **British Journal of Anaesthesia** 99:617-623.

Brodbelt DC, Pfeiffer DU, Young LE, Wood JL (2008) Results of the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities regarding risk factors for anesthetic-related death in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 233:1096-1104.

Brogden RN, Goa KL (1991) Flumazenil: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as a benzodiazepine antagonist. **Drugs** 42:1061-1089.

Browning GR, Eshar D, Beaufrere H (2019) Comparison of dexmedetomidine–ketamine–midazolam and isoflurane for anesthesia of black-tailed prairie dogs (*Cynomys ludovicianus*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science** 58:50-57.

Burdorf L, Laird CT, Harris DG et al. (2022) Pig-to-baboon lung xenotransplantation: extended survival with targeted genetic modifications and pharmacologic treatments. **American Journal of Transplantation** 22:28-45.

Bustamante R, Valverde A (1997) Determination of a sedative dose and influence of droperidol and midazolam on cardiovascular function in pigs. **Canadian Journal of Veterinary Research** 61:246.

Campbell JM, Crenshaw JD, Polo J (2013) The biological stress of early weaned piglets. **Journal of Animal Science and Biotechnology** 4:19.

Castro PAB, Erazo EAG, Villacrés VZC, Nieto JDT, Zambrano JSS (2022) Hipertermia maligna. **RECIMUNDO** 6:527-536.

Cho B, Kim SJ, Lee E-J, et al. (2018) Generation of insulin-deficient piglets by disrupting INS gene using CRISPR/Cas9 system. **Transgenic Research** 27:289-300.

Christopher MM, Perman V, Eaton JW (1989) Contribution of propylene glycol-induced Heinz body formation to anemia in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 194:1045-1056.

Clarke KW, Trim CM, Hall LW (2014a) Principles of sedation, anticholinergic agents, and principles of premedication. **Veterinary Anaesthesia**. Philadelphia: WB Saunders Company. p. 79-100.

Clarke KW, Trim CM, Hall LW (2014b) General pharmacology of the injectable agents used in anaesthesia. **Veterinary Anaesthesia**. Philadelphia: WB Saunders Company. p. 135-153.

Cooper DK, Ekser B, Burlak C (2012) Clinical lung xenotransplantation—what donor genetic modifications may be necessary? **Xenotransplantation** 19:144-158.

Cornick JL, Hartsfield SM (1992) Cardiopulmonary and behavioral effects of combinations of acepromazine/butorphanol and acepromazine/oxymorphone in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 200:1952-1956.

Costantino HR, Illum L, Brandt G, Johnson PH, Quay SC (2007) Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects. **International Journal of Pharmaceutics** 337:1-24.

Costea R, Ene I, Pavel R (2023) Pig Sedation and Anesthesia for Medical Research. **Animals** 13:3807.

Costea R, Tudor R, Degan A, Girdan G (2019) Anesthesia complications related to swine experimental invasive surgical procedures. **Scientific Works. Series C. Veterinary Medicine** 65:2065-1295.

Dawson B, Michenfelder JD, Theye RA (1971) Effects of ketamine on canine cerebral blood flow and metabolism: modification by prior administration of thiopental. **Anesthesia & Analgesia** 50:443-447.

Dewey CE, Straw BE (2006) Herd examination. In Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S et al. (Eds) **Diseases of swine**. Hoboken: John Wiley & Sons. p. 3–14

Divoll M, Greenblatt DJ, Ochs HR, Shader RI (1983) Absolute bioavailability of oral and intramuscular diazepam: effects of age and sex. **Anesthesia & Analgesia** 62:1-8.

Doenicke A, Roizen MF, Nebauer AE, Kugler A, Hoernecke R, Beger-Hintzen H (1994) A Comparison of two formulations for etomidate, 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol. **Anesthesia & Analgesia** 79:933-939.

Du X, Guo Z, Fan W et al. (2021) Establishment of a humanized swine model for COVID-19. **Cell Discovery** 7:70.

Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW et al. (1984) A review of its pharmacological properties and therapeutic use. **Drugs** 28:519–543.

Escribano D, Horvatić A, Contreras-Aguilar MD et al. (2019) Changes in saliva proteins in two conditions of compromised welfare in pigs: An experimental induced stress by nose snaring and lameness. **Research in veterinary science** 125:227-234.

Fan N, Lai L (2013) Genetically modified pig models for human diseases. **Journal of genetics and genomics** 40:67-73.

Fish R, Danneman PJ, Brown M, Karas A (Eds.) (2011) **Anesthesia and analgesia in laboratory animals**. London: Academic press. p. 2035.

Flôres FN, Tavares SG, Moraes AND, Oleskovicz N, Santos LCP, Minsky V, Keshen E (2009) Azaperone e sua associação com xilazina ou dexmedetomidina em suínos. **Ciência Rural** 39:1101-1107.

Flores-Peinado S, Mota-Rojas D, Guerrero-Legarreta I et al. (2020) Physiological responses of pigs to preslaughter handling: Infrared and thermal imaging applications. **International Journal of Veterinary Science and Medicine** 8:71-84.

Flório JC, Sousa ABD, Górnica SL (2017) Farmacocinética. In: Spinosa HS, Górnica SL, Bernardi MM (Eds.) **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 79-121.

Gabisonia K, Prosdocimo G, Aquaro GD et al. (2019). MicroRNA therapy stimulates uncontrolled cardiac repair after myocardial infarction in pigs. **Nature** 569:418-422.

Gianotti G, Beheregaray WK, Bianchi SP, Mombachi VS, Carregaro AB, Contesini E A (2010) Suíno como modelo experimental na pesquisa biomédica: valores fisiológicos normais. **Acta Scientiae Veterinariae** 38:133-137.

Gómez-Manzano FJ, Laredo-Aguilera JA, Cobo-Cuenca AI, Rabanales-Sotos J, Rodríguez-Cañamero S, Martín-Espinosa N, Carmona-Torres JM (2022) Evaluation of intranasal midazolam for pediatric sedation during the suturing of traumatic lacerations: A systematic review. **Children** 9:644.

Goumon S, Faucitano L (2017) Influence of loading handling and facilities on the subsequent response to pre-slaughter stress in pigs. **Livestock Science** 200:6-13.

Grandin T, Schultz-Kaster C (2003) Handling of Pigs. Grandin Livestock Handling System. **Extension Bulletin** E-2183.

Grissom N, Bhatnagar S (2009) Habituation to repeated stress: get used to it. **Neurobiology of Learning and Memory** 92:215–224.

Hai T, Guo W, Yao J et al. (2017) Creation of miniature pig model of human Waardenburg syndrome type 2A by ENU mutagenesis. **Human Genetics** 136:1463-1475.

Hamilton DN, Ellis M, Bertol TM, Miller KD (2004) Effects of handling intensity and live weight on blood acid-base status in finishing pigs. **Journal of Animal Science** 82:2405-2409.

Hampton CE, Takawira C, Ross JM, Liu CC (2021) Sedation characteristics of intranasal alfaxalone in adult Yucatan swine. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science** 60:184-187.

Hanna RM, Borchard RE, Schmidt SL (1988) Pharmacokinetics of ketamine HC1 and metabolite I in the cat: a comparison of iv, im, and rectal administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics** 11:84-93.

Hannon, JP, Bossone CA, Wade CE (1989) Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. **LAIR, Military Trauma Research**.

Haskins SC, Farver TB, Patz JD (1985) Ketamine in dogs. **American Journal of Veterinary Research** 46:1855-1860.

Hedenqvist P (2021) Laboratory animal analgesia, anesthesia, and euthanasia. In: Hau J, Schapiro SJ (eds.) **Handbook of Laboratory Animal Science**. CRC Press. p. 343-378.

Heinonen ML, Raekallio MR, Oliviero C, Ahokas S, Peltoniemi OA (2009) Comparison of azaperone–detomidine–butorphanol–ketamine and azaperone–tiletamine–zolazepam for anaesthesia in piglets. **Veterinary anaesthesia and analgesia** 36:151-157.

Herman JP (2013) Neural control of chronic stress adaptation. **Frontiers in Behavioral Neuroscience** 7:1–12.

Hobby AR, Berretta RM, Eaton DM et al. (2021) Cortical bone stem cells modify cardiac inflammation after myocardial infarction by inducing a novel macrophage phenotype. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology** 321:H684-H701.

Hobby AR, Sharp TE 3rd, Berretta RM, Borghetti G, Feldsott E, Mohsin S, Houser SR (2019) Cortical bone-derived stem cell therapy reduces apoptosis after myocardial infarction. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology** 317:H820-H829.

Hoffman WE, Miletich DJ, Albrecht RF (1986) The effects of midazolam on cerebral blood flow and oxygen consumption and its interaction with nitrous oxide. **Anesthesia & Analgesia** 65:729-733.

Hou N, Du X, Wu S (2022) Advances in pig models of human diseases. **Animal Models and Experimental Medicine** 5:141-152.

Ireland JJ, Roberts RM, Palmer GH, Bauman DE, Bazer FW (2008) A commentary on domestic animals as dual-purpose models that benefit agricultural and biomedical research. **Journal of Animal Science** 86:2797-2805.

Jakobsen JE, Johansen MG, Schmidt M et al. (2016). Expression of the Alzheimer's Disease Mutations A β PP695sw and PSEN1M146I in Double-Transgenic Göttingen Minipigs. **Journal of Alzheimer's Disease** 53:1617-1630.

Jaber SM, Sullivan S, Hankenson FC, Kilbaugh TJ, Margulies SS (2015) Comparison of heart rate and blood pressure with toe pinch and bispectral index for monitoring the depth of anesthesia in piglets. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science** 54:536-544.

Jain KK (2020) An overview of drug delivery systems. In: Jain KK (Eds.) **Drug Delivery Systems**. New York: Humana. p. 1-54.

Janiszewski A, Paślowski R, Skrzypczak P, Paśławska U, Szuba A, Nicpoń J (2014) The use of a plastic guide improves the safety and reduces the duration of endotracheal intubation in the pig. **Journal of Veterinary Medical Science** 76:1317-1320.

Jelen LA, Young AH, Stone JM (2021) Ketamine: a tale of two enantiomers. **Journal of Psychopharmacology** 35:109-123.

Kaiser GM, Heuer MM, Frühauf NR, Kühne CA, Broelsch CE (2006) General handling and anesthesia for experimental surgery in pigs. **Journal of Surgical Research** 130:73-79.

Kells NJ (2022) The Five Domains model and promoting positive welfare in pigs. **Animal** 16:100378.

Kells NJ, Beausoleil NJ, Sutherland MA, Johnson CB (2018) Electroencephalographic responses of anaesthetised pigs to intraperitoneal injection of sodium pentobarbital. **Animal Welfare** 27:205-214.

Kerr D, Kelly AM, Dietze P, Jolley D, Barger B (2009) Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. **Addiction** 104:2067-2074.

Klem TB, Bleken E, Morberg H et al. (2010). Hematologic and biochemical reference intervals for Norwegian crossbreed grower pigs. **Veterinary Clinical Pathology** 39:221-226.

Kmiec M (2005) **Die Kastration von Saugferkeln ohne und mit Allgemeinanaesthesie (Azaperone-Ketamine): Praktikabilität, Wohlbefinden und Wirtschaftlichkeit**. Dissertation (Fachbereich Veterinärmedizin), Freie Universität Berlin. p. 121.

Kobayashi E, Hishikawa S, Teratani T, Lefor AT (2012) The pig as a model for translational research: overview of porcine animal models at Jichi Medical University. **Transplantation Research** 1:1-9.

Kong S, Ruan J, Xin L, Fan J, Xia J, Liu Z, Mu Y, Yang S, Li K (2016) Multi-transgenic minipig models exhibiting potential for hepatic insulin resistance and pancreatic apoptosis. **Molecular Medicine Reports** 13:669-680.

Kornegay ET, Miller ER, Brent BE et al. (1964) Effect of fasting and refeeding on body weight, rectal temperature, blood volume and various blood constituents in growing swine. **The Journal of Nutrition** 84:295-304.

Lacoste L, Bouquet S, Ingrand P, Caritez JC, Carretier M, Debaene B (2000) Intranasal midazolam in piglets: pharmacodynamics (0.2 vs 0.4 mg/kg) and pharmacokinetics (0.4 mg/kg) with bioavailability determination. **Laboratory Animals** 34:29-35.

Lee SE, Hyun H, Park MR et al (2017) Production of transgenic pig as an Alzheimer's disease model using a multi-cistronic vector system. **PLoS One** 12:e0177933.

Lee K, Kwon DN, Ezashi T et al (2014) Engraftment of human iPS cells and allogeneic porcine cells into pigs with inactivated RAG2 and accompanying severe combined immunodeficiency. **Proceedings of the National Academy of Sciences** 111:7260-7265.

Lehmann HS, Blache D, Drynan E, Tshewang P, Blignaut DJ, Musk GC (2017) Optimum drug combinations for the sedation of growing boars prior to castration. **Animals** 7:61.

Levy A, Kushnir M, Chapman S, Brandeis R, Teitelbaum Z, Gilat E (2004) Characterization of early plasma concentrations of midazolam in pigs after administration by an autoinjector. **Biopharmaceutics & Drug Disposition** 25:297-301.

Li XJ, Li W (2012) Beyond mice: genetically modifying larger animals to model human diseases. **Journal of Genetics and Genomics** 39:237-238.

Lin HC (2022) Preanesthetic considerations. In: Lin H, Passler T, Clark-Price S (Eds.) **Farm Animal Anesthesia: Cattle, Small Ruminants, Camelids, and Pigs**. Hoboken: John Wiley & Sons. p. 1-15.

Liriano F, Hatten C, Schwartz TL (2019) Ketamine as treatment for post-traumatic stress disorder: a review. **Drugs in Context** 8: 212305.

Luca C, Salvatore F, Vincenzo DP, Giovanni C, Attilio ILM (2018) Anesthesia protocols in laboratory animals used for scientific purposes. **Acta Bio Medica: Atenei Parmensis** 89:337.

Lunney JK, Van Goor A, Walker KE et al. (2021) Importance of the pig as a human biomedical model. **Science Translational Medicine** 13:eabd5758.

Malavasi LM (2015) Swine. In: Grimm, KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA (Eds.) **Veterinary anesthesia and analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones**. Hoboken: John Wiley & Sons. p. 928-940.

Marchant-Forde JN, Matthews DL, Poletto R et al. (2012) Plasma cortisol and noradrenalin concentrations in pigs: automated sampling of freely moving pigs housed in the PigTurn® versus manually sampled and restrained pigs. **Animal Welfare** 21:197-205.

Martel A, Doss GA, Mans C (2021) Evaluation of the effects of intramuscular injection volume on midazolam-butorphanol induced sedation in domestic pigeons (*Columba livia*). **Journal of Exotic Pet Medicine** 37:3-7.

Masaki Y, Kashiwagi Y, Watabe H, Abe K (2019) (R)-and (S)-ketamine induce differential fMRI responses in conscious rats. **Synapse** 73: e22126.

Mataqueiro MI, D'Angelis FHF, De-Caroli-Neto A, Rossi CA, Queiroz-Neto A (2004) Comparative study of the sedative and antinociceptive effects of levomepromazine, azaperone and midazolam in laboratory animals. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** 56:340-345.

Matthews NS, Mohn TJ, Yang M et al. (2017) Factors associated with anesthetic-related death in dogs and cats in primary care veterinary hospitals. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 250:655-665.

McDonell WN, Kerr CL (2015) Physiology, pathophysiology, and anesthetic management of patients with respiratory disease. In: Grimm, KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA (Eds.) **Veterinary anesthesia and analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones**. Hoboken: John Wiley & Sons. p. 511-555.

Mestorino ON, Marchetti ML, Daniele MR, Martínez Larrañaga MR, Anadón A (2013) Tissue depletion of azaperone and its metabolite azaperol after oral administration of azaperone in food-producing pigs. **Revista de Toxicología** 30:209-214.

Miller JL, Ashford JW, Archer SM, Rudy AC, Wermeling DP (2008) Comparison of intranasal administration of haloperidol with intravenous and intramuscular administration: a pilot pharmacokinetic study. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy** 28:875-882.

Moon PF, Smith LJ (1996) General anesthetic techniques in swine. **Veterinary clinics of North America: Food animal practice** 12:663-691.

Mozzachio, K. (2022). Handling and Restraint. In: Mozzachio, K (Eds.) **Potbellied Pig Veterinary Medicine-E-Book**. Elsevier. p. 51-57.

Nedelcovych MT, Gadiano AJ, Wu Y et al. (2018) Pharmacokinetics of Intranasal versus Subcutaneous Insulin in the Mouse **ACS Chem. Neurosci.** 9:809–816.

Nugent M, Artru AA, Michenfelder, JD (1982) Cerebral metabolic, vascular and protective effects of midazolam maleate: comparison to diazepam. **Anesthesiology** 56:172-176.

Olesen AS, Hüttel MS (1980) Local reactions to iv diazepam in three different formulations. **British Journal of Anaesthesia** 52:609-611.

Olkola KT, Ahonen J (2008) Midazolam and other benzodiazepines. In: Schüttler J, Schwilden H (Eds.) **Modern Anesthetics: Handbook of Experimental Pharmacology**. Berlin: Springer. p. 335-360.

O'Malley CI, Hubley R, Tambadou H, Turner PV (2022) Refining restraint techniques for research pigs through habituation. **Frontiers in Veterinary Science** 9:01-08.

Pardeshi CV, Belgamwar VS (2013) Direct nose to brain drug delivery via integrated nerve pathways bypassing the blood–brain barrier: an excellent platform for brain targeting. **Expert Opinion on Drug Delivery** 10:957-972.

Peck Y, He P, Chilla GSV, Poh CL, Wang DA (2015) A preclinical evaluation of an autologous living hyaline-like cartilaginous graft for articular cartilage repair: a pilot study. **Scientific Reports** 5:16225.

Perkowski SZ, Oyama MA (2015) Pathophysiology and anesthetic management of patients with cardiovascular disease. In: Grimm, KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA (Eds.) **Veterinary anesthesia and analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones**. Hoboken: John Wiley & Sons. p. 496-510.

Posner LP (2018a) Sedatives and tranquilizers. In: Riviere JE, Papich MG (Eds.) **Veterinary pharmacology and therapeutics**. Hoboken: John Wiley & Sons. p. 324-350.

Posner LP (2018b) Injectable Anesthetic Agents. In: Riviere JE, Papich MG (Eds.) **Veterinary pharmacology and therapeutics**. Hoboken: John Wiley & Sons. p. 247-279.

Prommer E (2020) Midazolam: an essential palliative care drug. Palliative care and social practice 14:1-12.

Radvansky BM, Puri S, Sifonios AN, Eloy JD, Le V (2016) Ketamine – a narrative review of its uses in medicine. **American Journal of Therapeutics** 23:e1414-e1426.

Rankin DC (2015) Sedatives and tranquilizers. In: Grimm, KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA (Eds.) **Veterinary anesthesia and analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones**. Hoboken: John Wiley & Sons. p. 196-206.

Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, Bodian CA (2005) Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. **Anesthesia & Analgesia** 101:622-628.

Reves JD, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ (1985) Midazolam: pharmacology and uses. **Anesthesiology** 62:310-324.

Rodríguez RR, González-Bulnes A, Garcia-Contreras C et al. (2020) The Iberian pig fed with high-fat diet: a model of renal disease in obesity and metabolic syndrome. **International Journal of Obesity** 44:457-465.

Romero MH, Sánchez JÁ, Hoyos R (2016) Factores asociados con la frecuencia de cerdos no ambulatorios durante el transporte. **Archivos de medicina veterinaria** 48:191-198.

Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K (2015) Malignant hyperthermia: a review. **Orphanet journal of rare diseases** 10:1-19.

Russell WMS, Burch RL (1959) **The principles of humane experimental technique**. London: Methuen Publishing Ltd. p. 252.

Ryden A, Fisichella S, Perchiazzi G, Nyman G (2021) Comparison of two injectable anaesthetic techniques on induction and subsequent anaesthesia in pigs. **Laboratory Animals** 55:540-550.

Salcedo-Jiménez R, Brounts SH, Mulon PY, Dubois MS (2020) Multicenter retrospective study of complications and risk factors associated with castration in 106 pet pigs. **The Canadian Veterinary Journal** 61:173.

Schwarz T, Nowicki J, Tuz R, Bartlewski PM (2018) The influence of azaperone treatment at weaning on reproductive performance of sows: altering effects of season and parity. **Animal** 12:303-311.

Seak YS, Nor J, Tuan Kamauzaman TH, Arithra A, Islam MA (2021) Efficacy and safety of intranasal ketamine for acute pain management in the emergency setting: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Medicine** 10:3978.

Serrano L, Lees P (1976) The applied pharmacology of azaperone in ponies. **Research in Veterinary Science** 20:316-323.

Singh B (2018) **Dyce, Sack, and Wensing's Textbook of Veterinary Anatomy**. St. Louis: Saunders.

Smith JS, Seddighi R (2022) Miniature companion pig sedation and anesthesia. **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice** 25:297-319.

Soliman MG, Brindle GF, Kuster G (1975) Response to hypercapnia under ketamine anaesthesia. **Canadian Anaesthetists' Society Journal** 22:486-494.

Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I et al. (2017) Safety, tolerability and risks associated with first – and second – generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. **Ther Clin Risk Manag** 13:757-777.

Soma P, van Marle-Köster E, Frylinck L (2014) Frequency of the malignant hyperthermia gene in the South African pig industry. **South African Journal of Animal Science**, 44:384-387.

Steffey EP, Mama KR, Brosnan RJ (2015) Inhalation anesthetics. In: Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, & Robertson SA (Eds.) **Veterinary anesthesia and analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones**. Hoboken: John Wiley & Sons. p. 297-331.

Stoelting RK, Hillier SC (2012) **Pharmacology and physiology in anesthetic practice**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 903.

Svoboda M, Blahova J, Jarkovsky J et al. (2023) Efficacy of the intranasal application of azaperone for sedation in weaned piglets. **Veterinární medicína** 68:145-151.

Svoboda M, Fajt Z, Mruvčinská M, Vašek J, Blahová J (2021) The effects of buccal administration of azaperone on the sedation level and biochemical variables of weaned piglets. **Acta Veterinaria Brno** 90:47-56.

Swindle MM, Smith AC (2015). **Swine in the laboratory: surgery, anesthesia, imaging, and experimental techniques**. Boca Raton: CRC press. p. 593.

Swindle MM, Smith AC, Hepburn BJ (1988) Swine as models in experimental surgery. **Journal of Investigative Surgery** 1:65-79.

Trim CM, Braun C (2011) Anesthetic agents and complications in Vietnamese potbellied pigs: 27 cases (1999–2006). **Journal of the American Veterinary Medical Association** 239:114-121.

Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, Jaksch W, Messerer B, Schöchl H, Likar R (2018) S (+)-ketamine: Current trends in emergency and intensive care medicine. **Wiener Klinische Wochenschrift** 130:356-366.

van Essen GJ, te Lintel Hekkert M, Sorop O et al. (2018) Cardiovascular function of modern pigs does not comply with allometric scaling laws. **Scientific Reports** 8:792.

Van Velzen M, Dahan JD, van Dorp EL, Mogil JS, Hooijmans CR, Dahan A (2021) Efficacy of ketamine in relieving neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of animal studies. **Pain** 162:2320.

Visser E, Schug SA (2006) The role of ketamine in pain management. **Biomedicine & Pharmacotherapy** 60:341-348.

Vullo C, Meligrana M, Tambella AM, Palumbo Piccionello A, Dini F, Catone G (2019) Effects of intramuscular alfaxalone-midazolam combination in pig. **Acta Veterinaria Brno** 88:187-192.

Wala EP, Martin WR, Sloan JW (1991) Distribution of diazepam, nordiazepam, and oxazepam between brain extraneuronal space, brain tissue, plasma, and cerebrospinal fluid in diazepam and nordiazepam dependent dogs. **Psychopharmacology** 105:535-540.

Walters EM, Agca Y, Ganjam V, Evans T (2011) Animal models got you puzzled?: think pig. **Annals of the New York Academy of Sciences** 1245:63-64.

Wang Y, Du Y, Shen B, et al. (2015) Efficient generation of gene-modified pigs via injection of zygote with Cas9/sgRNA. **Scientific Reports** 5:8256.

Waxman K, Shoemaker WC, Lippmann M (1980) Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. **Anesthesia & Analgesia** 59:355-358.

Wernersson R, Schierup MH, Jørgensen FG et al. (2005) Pigs in sequence space: a 0.66X coverage pig genome survey based on shotgun sequencing. **BMC Genomics** 6:70.

Wirthgen E, Kunze M, Goumon S et al. (2017) Interference of stress with the somatotrophic axis in pigs—lights on new biomarkers. **Scientific Reports** 7:12055.

Wolff P (2009) Pet pig problems. **North American Veterinary Community Conference** 416-419.

Worrell SD, Gould TJ (2021) Therapeutic potential of ketamine for alcohol use disorder. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews** 126:573-589.

Yan S, Tu Z, Liu Z et al (2018) A Huntingtin Knockin Pig Model Recapitulates Features of Selective Neurodegeneration in Huntington's Disease. **Cell** 173:989-1002.

Yang Y, Maher DP, Cohen SP (2020) Emerging concepts on the use of ketamine for chronic pain. **Expert Review of Clinical Pharmacology** 13:135-146.

Yu H-H, Zhao H, Qing Y-B et al. (2016) Porcine zygote injection with Cas9/sgRNA results in DMD-modified pig with muscle dystrophy. **International Journal of Molecular Sciences** 17:1668.

Yuan X, Pan J, Wen L et al. (2020) MiR-590-3p regulates proliferation, migration and collagen synthesis of cardiac fibroblast by targeting ZEB1. **Journal of Cellular and Molecular Medicine** 24:227-237.

Zhang S, Yu B, Liu Q, Zhang Y, Zhu M, Shi L, Chen H (2022a) Assessment of hematologic and biochemical parameters for healthy commercial pigs in China. **Animals** 12:2464.

Zhang Z, Bai H, Zhang B, Shen M, Gao L (2022b) Comparison of cardiorespiratory and anesthetic effects of ketamine-midazolam-xylazine-sufentanil and tiletamine-zolazepam-xylazine in miniature pigs. **Plos One** 17:e0271325