

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 02/02/2025.

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. ANNELEISE CARLA CAMPLESI 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 10:59:05-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

g vb Documento assinado digitalmente
ANNELEISE CARLA CAMPLESI 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.

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, Górnaiak SL (2017) Farmacocinética. In: Spinosa HS, Górnaiak 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, Schöch 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