



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

THAÍS RIBEIRO FÉLIX

**DEXMEDETOMIDINA E MIDAZOLAM INTRANASAL EM GALINHAS
DOMÉSTICAS (*GALLUS GALLUS DOMESTICUS*): EFEITOS CLÍNICOS E
HISTOPATOLÓGICOS**

AREIA

2021

THAÍS RIBEIRO FÉLIX

**DEXMEDETOMIDINA E MIDAZOLAM INTRANASAL EM GALINHAS
DOMÉSTICAS (*GALLUS GALLUS DOMESTICUS*): EFEITOS CLÍNICOS E
HISTOPATOLÓGICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal da Paraíba, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientadora: Prof. Dr. Danila Barreiro Campos

Coorientadora: Prof. Dr. Simone Bopp

AREIA

2021

Catálogo na publicação Seção de Catalogação
e Classificação

F316d Félix, Thaís Ribeiro.

Dexmedetomidina e Midazolam intranasal em galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*): efeitos clínicos e histopatológicos / Thaís Ribeiro Félix. - Areia:UFPB/CCA, 2021.

46 f. : il.

Orientação: Danila Barreiro Campos.
Coorientação: Simone Bopp.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCA.

UFPB/CCA-AREIA

CDU 636.09(043.3)

THAÍS RIBEIRO FÉLIX

**DEXMEDETOMIDINA E MIDAZOLAM INTRANASAL EM GALINHAS DOMÉSTICAS
(GALLUS GALLUS DOMESTICUS): EFEITOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal da Paraíba, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal. Área de Concentração Saúde Animal no Brejo Paraibano.

APROVADA EM 25/02/2021

BANCA EXAMINADORA



Dra. DANILA BARREIRO CAMPOS

UFPB

Orientadora



Dra. LUCIANA DAMBRÓSIO GUIMARÃES

UFMT

Examinadora



Dr. RICARDO BARBOSA DE LUCENA

UFPB

Examinador

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Thaís Ribeiro Félix - Paraibana, natural de Remígio - Paraíba, nascida em 26 de fevereiro de 1993. Possui graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal da Paraíba, CCA-Campus II/Areia, em 2017. Residência em Anestesiologia Veterinária pela Universidade Federal da Paraíba.

Aos meus pais, irmão e esposo.

Amo vocês!

Dedico.

RESUMO GERAL

Visando avaliar os efeitos clínicos e histopatológicos da dexmedetomidina e do midazolam, associados (MDEX – midazolam 0,5 mg/kg + dexmedetomidina 40 µ/kg) ou não (DEX – dexmedetomidina 80 µ/kg e MID – midazolam 1 mg/kg), 36 galinhas domésticas híginas receberam esses fármacos intranasal e foram submetidas a avaliação clínica dos seguintes parâmetros: frequências respiratória (*f*) e cardíaca (FC), pressão arterial média, temperatura cloacal e grau sedativo. Realizou-se esta avaliação antes da administração dos fármacos, após cinco minutos (M5) e a cada 15 minutos até completar 65 minutos (M65); após este tempo a avaliação foi realizada a cada 30 minutos até recuperação da sedação. Por meio de sorteio, as aves foram eutanasiadas com 24 ou 168 horas pós administração dos fármacos e foram avaliadas as alterações histopatológicas no epitélio nasal. Os resultados obtidos foram submetidos a testes estatísticos para dados assimétricos. Notou-se no grupo DEX, no M5, taquipnéia em relação aos demais grupos e FC superior ao grupo MID. Pode-se observar em todos os grupos e momentos redução da FC, porém dentro dos valores de referência, e manutenção da pressão arterial. A temperatura cloacal diminuiu no decorrer do tempo nos grupos DEX e MDEX. Os animais do grupo MID não apresentaram sedação. No grupo MDEX observou-se sedação adequada e mínimos efeitos cardiovasculares. As lesões epiteliais foram observadas em todos os grupos e variaram de leve a intensa após 24h e ausente a leve após 168h da administração. Essas lesões histopatológicas precisam ser melhor investigadas.

Palavras-chave: Epitélio nasal. Sedação de aves. Sedação intranasal.

ABSTRACT

In order to evaluate the clinical and histopathological effects of dexmedetomidine and midazolam, associated (MDEX - midazolam 0.5 mg/kg + dexmedetomidine 40 μ /kg) or not (DEX - dexmedetomidine 80 μ /kg and MID - midazolam 1 mg/kg), 36 healthy domestic chickens received these drugs intranasally and underwent clinical evaluation of the following parameters: respiratory (*f*) and heart (HR) rates, media blood pressure ~~media~~, cloacal temperature and sedative rate. Clinical evaluation was carried out before administration of drugs, after five minutes (M5) and every 15 minutes until completing 65 minutes (M65); after this time, evaluation was performed every 30 minutes until sedation recovery. Following a draw, birds were euthanized 24 or 168 hours after administration of drugs and histopathological changes in the nasal epithelium were evaluated. Results obtained were subjected to statistical tests for asymmetric data. It was noted in the DEX group, in the M5, tachypnea in relation to the other groups and HR higher than the MID group. It is possible to observe a reduction in HR in all groups and moments, but within the reference values, and maintenance of blood pressure. The cloacal temperature decreased over time in the DEX and MDEX groups. The animals in the MID group did not present sedation. In the MDEX group, adequate sedation and minimal cardiovascular effects were observed. Epithelial lesions were observed in all groups and varied from mild to severe after 24 hours and absent to mild after 168 hours of administration. These histopathological lesions need to be further investigated.

Key words: Nasal epithelium. Bird sedation. Intranasal sedation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Administração intranasal da dexmedetomidina em galinha doméstica.....	18
Figura 2. Locais de incisão dos cortes cranial (A) e caudal (B) realizados em narina de galinhas domésticas para avaliação histopatológica do epitélio nasal.....	21
Figura 3. Galinha doméstica do grupo dexmedetomidina (A – Antes da aplicação do fármaco; B – 5 minutos após administração do fármaco, apresentando palidez em crista, ao redor de olho e barbela).....	22
Figura 4. Administração da dexmedetomidina (80 µg/kg) intranasal em galinha doméstica após cinco minutos (A) e 20 minutos (B) mostrando sedação e 125 minutos (C) após administração, mostrando recuperação do grau sedativo.....	28
Figura 5. Micrografias representativas das seções da narina de galinhas domésticas coradas com hematoxilina-eosina. A – 20x: Hiperplasia do epitélio nasal direito de galinha do grupo DEX (seta vermelha). B – 10x: Inflamação (*) e hiperplasia (seta vermelha) do epitélio nasal esquerdo de galinha do grupo MID. C – 20x: Inflamação (*) e perda moderada de cílios (+ vermelho) de narina esquerda de galinha do grupo MID. D – 10x: Inflamação (*) e congestão (+ amarelo) leve de narina direita de galinha do grupo MID. E – 20x: Infiltrado inflamatório (*) e congestão (+ amarelo) de narina esquerda de galinha do grupo MDEX. F – 20x: Inflamação (*) e dilatação dos vasos (seta amarela) de narina direita de galinha do grupo MID.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Escala para avaliação dos efeitos sedativos de fármacos administrados pela via intranasal em galinhas domésticas (<i>Gallus gallus domesticus</i>) adaptada de Mans et al. (2012).....	19
Tabela 2: Medianas seguidas de valores mínimos e máximos da frequência respiratória (mpm), frequência cardíaca (bpm), pressão arterial média (mmHg) e temperatura cloacal (°C) de aves sedadas com Dexmedetomidina (DEX), Midazolam (MID) e Dexmedetomidina + Midazolam (MDEX) pela via intranasal.....	25
Tabela 3. Medianas seguidas de valores mínimos e máximos da avaliação dos efeitos sedativos de Midazolam (MID) administrado pela via intranasal em galinhas domésticas.....	26
Tabela 4. Medianas seguidas de valores mínimos e máximos da avaliação dos efeitos sedativos de Dexmedetomidina (DEX) administrada pela via intranasal em galinhas domésticas.....	28
Tabela 5. Medianas seguidas de valores mínimos e máximos da avaliação dos efeitos sedativos de Dexmedetomidina associada ao Midazolam (MDEX) administrados pela via intranasal em galinhas domésticas.....	30
Tabela 6. Avaliação histopatológica da cavidade nasal (cortes cranial e caudal) de galinhas sedadas com dexmedetomidina (DEX) administrada na narina direita (D), dexmedetomidina e midazolam (MDEX) administrados nas narinas direita (D) e esquerda (E) respectivamente e midazolam (MID) administrado na narina esquerda (E), eutanasiadas (T.E.) após 24 ou 168 horas da administração dos fármacos. Dados expressos como mediana seguida de valor mínimo e máximo.....	33

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	10
2. Capítulo I.....	15
INTRODUÇÃO	17
MATERIAL E MÉTODOS	18
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
CONCLUSÕES.....	34
AGRADECIMENTOS	34
CONFLITOS DE INTERESSES	34
REFERÊNCIAS.....	35
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
4. REFERÊNCIAS.....	41

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A inabilidade na captura de uma ave pode acarretar estresse e o animal pode evoluir a óbito por exaustão, o que é ainda mais agravado quando se fala de animais doentes, pois suas reservas podem estar diminuídas a níveis perigosos. Se não evoluírem a óbito, quando contidas de forma inadequada e/ou por pessoas inexperientes para tal contenção, tem-se as fraturas de membros e traumas como lesões que acontecem mais comumente na rotina clínica (NUNES, 2006). Devido a estes fatores, muitos procedimentos como coleta de sangue, colocação de microchips, exames radiográficos e até um exame clínico completo, que seriam realizados em animais domésticos conscientes, constantemente, necessitam de anestesia ou sedação em pacientes aviários para minimizar o estresse e facilitar o manuseio (KUBIAK, 2013; NUNES, 2006).

Protocolos de sedação tem sido utilizados como forma de diminuir os estímulos dolorosos, imobilizar o animal e minimizar os riscos de acidentes com o manipulador (KUBIAK, 2013), porém, a grande diversidade quanto à forma, função e modo de vida que existe dentro da ordem das aves impõe desafios para o manejo anestésico desta espécie, além disso, estes animais apresentam diferenças fisiológicas e anatômicas quando comparadas aos mamíferos, que devem ser levadas em consideração ao escolher um determinado fármaco anestésico (GRIMM *et al.*, 2017).

Os anestésicos inalatórios são os mais utilizados em aves para indução e manutenção da anestesia, contudo estes apresentam desvantagens como a necessidade de aparelhagem específica, necessidade de pessoal treinado, poluição ambiental, depressão cardiovascular dose-dependente, indução mais demorada quando utilizado sozinho e um estresse maior por parte do animal na indução por máscara (TREVISIAN *et al.*, 2016).

Anestésicos injetáveis são frequentemente utilizados para produzir anestesia e analgesia em aves, tendo como as principais vantagens o seu baixo custo, facilidade de uso, rapidez da indução anestésica, não haver a necessidade de equipamentos caros para fornecer ou manter a anestesia e mínima ou nenhuma poluição anestésica no ambiente de trabalho. Entretanto, as variações significativas entre as espécies e indivíduos em termos de dose e de resposta, a dificuldade de fornecer um volume seguro em aves pequenas, a facilidade de uma superdosagem por qualquer rota, a dificuldade em manter a anestesia cirúrgica sem causar depressão cardiopulmonar grave e o potencial de recuperações violentas e prolongadas são desvantagens na utilização de anestésicos injetáveis em aves (GRIMM *et al.*, 2017).

Dessa forma, a sedação entra como uma alternativa viável, pois reduz os efeitos do estresse ocasionados pela contenção física, possibilitando um maior tempo de contenção sem efeitos deletérios à saúde da ave, especialmente em procedimentos onde seja necessária contenção física (MANS *et al.*, 2012). Estudos demonstram redução na dose de anestésicos inalatórios, redução do tempo necessário para indução, redução do estresse e uma anestesia segura nas aves com o uso complementar dos sedativos (ESCOBAR *et al.*, 2012; KUBIAK, 2013), portanto a escolha de um bom protocolo de sedação é essencial.

Quanto aos locais de aplicação, a via intranasal surge, como alternativa, para evitar a dor e ansiedade relacionadas a administração intramuscular, tendo uma rápida absorção e alta biodisponibilidade quando comparada a outras vias (LACOSTE *et al.*, 2000). O músculo peitoral é frequentemente utilizado para injeções intramusculares em aves, entretanto, o risco de injeção intravascular acidental ou intracelomática é evidente, devido a massa muscular diminuída e do pequeno tamanho das aves (KAMILOGLU *et al.*, 2008). A musculatura da coxa pode ser utilizada como alternativa, contudo essa não é recomendada, pois apresenta o risco de danos a nervos e de que o fármaco seja eliminado através do sistema porta renal presente nas aves (ABOU-MADI 2001; AL-SHEBANI, 2011).

Devido ao fato de a mucosa nasal ser altamente vascularizada e o tecido olfativo possuir contato direto com o sistema nervoso central (SNC), a administração de fármacos pela via intranasal permite que estes possam ser transportados rapidamente para a corrente sanguínea e chegar ao cérebro, evitando o metabolismo de primeira passagem do fármaco através do fígado, resultando em elevada biodisponibilidade do medicamento. Além disso, a administração de medicação intranasal também é relativamente indolor e fácil de ser executada (SURENDAR *et al.*, 2014; WOLFE, BRAUDE, 2010).

A via intranasal é muito utilizada em crianças (HAN *et al.*, 2014; SHETA *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2016) e pouco utilizada na Medicina Veterinária, tendo relatos de sua utilização em alces (CATTET *et al.*, 2004), aves (MANS *et al.*, 2012; BEIER *et al.*, 2013), cães (MICIELI *et al.*, 2017) e gatos (MARJANI *et al.*, 2015; FÉLIX, 2016), como uma via alternativa considerada indolor, segura e eficaz.

Os principais grupos de medicamentos utilizados para sedação pela via intranasal são os benzodiazepínicos, opióides e agonistas alfa dois adrenérgicos, associados entre eles ou a um anestésico dissociativo, principalmente a cetamina (BUONSENSO *et al.*, 2014; JIA *et al.*, 2013; MEKITARIAN *et al.*, 2013; NIELSEN *et al.*, 2014; SHETA *et al.*, 2014).

Os benzodiazepínicos exercem sua ação no sistema nervoso central (SNC) ao aumentar a afinidade do receptor GABA_A pelo GABA (principal neurotransmissor inibitório

do SNC), resultando em aumento da condutância do cloreto e hiperpolarização das membranas celulares pós-sinápticas (GRIMM *et al.*, 2017).

O midazolam é um benzodiazepínico com poucos efeitos depressores e tem um início de ação e duração menores se comparado ao diazepam. Em aves, ao contrário de muitas espécies de mamíferos (nas quais pode induzir disforia), tende a produzir sedação (PLUMB, 2008). Apresenta-se como um fármaco hidrossolúvel em virtude de um anel diazepínico aberto e um pH menor que 4, existindo relatos de irritação nasal e faríngea, como também lacrimejamento em alguns pacientes após a administração intranasal de midazolam (HASCHKE *et al.*, 2010; SHETA *et al.*, 2014).

Em canários (*Serinus canarius*) os benzodiazepínicos por via intranasal produziram sedação efetiva e rápida com decúbito (VESAL, ZARE, 2006). Papagaios de hispaniola (*Amazona ventralis*) apresentaram redução na vocalização, luta e respostas de defesa com midazolam intranasal (MANS *et al.*, 2012). Também foram satisfatórios em produzir sedação para realização de diagnósticos e procedimentos terapêuticos leves em periquitos australianos (*Melopsittacus undulatus*) (SADEGH, 2013). Em periquitos de colar (*Psittacula krameri*) a administração de midazolam com ou sem cetamina apresentou sedação satisfatória e miorelaxamento (VESAL, ESKANDARI, 2006).

Os agonistas alfa dois adrenérgicos são utilizados nas aves para promover sedação e analgesia, porém não são recomendados como agentes únicos podendo causar recuperações prolongadas (POLLOCK *et al.*, 2001).

Os receptores alfa adrenérgicos são encontrados tanto nos Sistemas Nervoso Central e periférico quanto em tecidos não-neuronais como plaquetas, hepatócitos e células musculares lisas. A atual divisão dos receptores em alfa um e alfa dois baseia-se apenas na afinidade dos agonistas e antagonistas por determinado tipo de receptor (SELMİ *et al.*, 2001; SINCLAIR, 2003). Os receptores alfa dois podem ser pré e pós-sinápticos. Os pré-sinápticos modulam a liberação de noradrenalina e adenosina trifosfato por meio de mecanismo de retroalimentação inibitório. Este mecanismo inibe a adenilciclase e impede a abertura dos canais de cálcio. Deste modo, quando estes receptores são ativados ocorre inibição da liberação de transmissores. Com relação aos pós-sinápticos, como os situados na musculatura lisa dos vasos, causam liberação de transmissores quando ativados (VIEIRA *et al.*, 2004).

No sistema cardiovascular a ativação dos receptores agonistas alfa dois adrenérgicos pré-sinápticos, nas terminações nervosas periféricas, desencadeia uma inibição da exocitose da noradrenalina, o que explica, de certo modo, o efeito de hipotensão arterial e bradicardia decorridos da ativação desses receptores. Já a ativação dos receptores alfa dois do centro

vasomotor, no SNC, diminui o efluxo simpático, com diminuição progressiva das catecolaminas circulantes, potencializando, com isto, a atividade nervosa parassimpática e, conseqüentemente, causando diminuição da pressão arterial. A estimulação dos receptores alfa um adrenérgicos no endotélio vascular provoca vasoconstrição, sendo esta uma explicação pela qual ocorre hipertensão arterial inicial transitória. Sendo assim, o efeito hipotensor é causado pela ação simpaticolítica no SNC, e o efeito hipertensor decorre, principalmente, pela ação do fármaco sobre os receptores alfa dois pós-sinápticos e também sobre os receptores alfa um. Pode ser visto ainda bloqueios atrioventriculares de primeiro, segundo e até de terceiro grau (BAGATINI *et al.*, 2002; FANTONI, CORTOPASSI, 2010; TALKE *et al.*, 2000).

Os agonistas alfa dois adrenérgicos ainda causam hiperglicemia pela inibição da secreção de insulina mediada pela estimulação dos adrenoreceptores alfa dois, aumento da diurese, depressão respiratória, ataxia, glicosúria, aumento da tonicidade uterina e a diminuição do hematócrito por vasodilatação esplênica (BAGATINI *et al.*, 2002; FANTONI, CORTOPASSI, 2010).

Assim como os outros fármacos agonistas alfa dois adrenérgicos, a dexmedetomidina é um composto de estrutura imidazolínica. Trata-se do enantiômero farmacologicamente ativo da medetomidina, separado da forma racêmica da L-medetomidina, isômero pouco ativo. Apresenta meia vida de distribuição rápida, cerca de seis minutos, e tempo de eliminação de duas horas em animais domésticos (BACCHIEGA, SIMAS, 2008; VILELA, NASCIMENTO, 2003; VILELA *et al.*, 2003). É metabolizada no fígado e eliminada principalmente pelos rins (VILELA, NASCIMENTO JR, 2003).

A dexmedetomidina é o agente de desenvolvimento e comercialização mais recente na classe dos agonistas alfa dois adrenérgicos, fornecendo uma “sedação consciente” única (os pacientes parecem adormecidos, mas são facilmente despertáveis), e analgesia, sem depressão respiratória (AFONSO; REIS, 2012). Por possuir uma alta seletividade para os receptores alfa dois em relação aos receptores alfa um na proporção de 1620:1, em doses equipotentes, a dexmedetomidina promove sedação, analgesia e relaxamento muscular dose-dependente (BAGATINI *et al.*, 2002; FANTONI, CORTOPASSI, 2010; GRIMM *et al.*, 2017).

Após administração de dexmedetomidina junto ao midazolam intranasal em pombos, Hornak *et al.* (2015) observaram sedação intensa, no entanto relataram que a principal vantagem de associar a dexmedetomidina ao protocolo de anestesia deve-se a possibilidade de reverter o grau de sedação promovido pelo fármaco com o atipamezole.

Os efeitos sinérgicos de midazolam e dexmedetomidina pela via intranasal foram avaliados por Hornak *et al.* (2015) em pombos, sendo constatado um bom potencial para

proporcionar imobilização a curto prazo em aves submetidas à investigação clínica e/ou diagnóstica. No entanto, em reptéis, a associação de dexmedetomidina e midazolam via intranasal não produziu sedação eficaz em um estudo feito com espécies de quelônios (EMERY *et al.*, 2014).

Poucos estudos foram realizados avaliando os efeitos histopatológicos de fármacos sobre o epitélio nasal. Ozbay *et al.* (2015) demonstraram que a administração do midazolam pela via intranasal em ratos causou lesões como perda de células caliciformes e inflamação no epitélio respiratório. Soares (2018) observou lesões agudas e crônicas no epitélio nasal com o uso intranasal da cetamina (20 mg/kg) e midazolam (1 mg/kg) em galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*). Já Queiroz (2015), observou lesões de caráter reversível no epitélio nasal com o uso de midazolam (2 mg/kg) ou nalbufina (1 mg/kg) intranasal na mesma espécie.

Devido à ausência de dados que comprovem sedação promovida pela dexmedetomidina associada ou não ao midazolam via intranasal e lesões histopatológicas no epitélio nasal de galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*), estima-se argumentar a implantação destes protocolos nesses animais, tendo em vista a hipótese destes fármacos promoverem sedação sem causar lesões significativas no epitélio nasal. Os dados obtidos nesta pesquisa poderão servir de base para estudos do protocolo utilizado em outras espécies de aves.

Capítulo I

DEXMEDETOMIDINA E MIDAZOLAM INTRANASAL EM GALINHAS DOMÉSTICAS: EFEITOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS

Manuscrito submetido ao periódico Ciência Rural

Dexmedetomidina e midazolam intranasal em galinhas domésticas: efeitos clínicos e histopatológicos

Intranasal dexmedetomidine and midazolam in domestic chickens: clinical and histopathological effects

RESUMO

Visando avaliar os efeitos clínicos e histopatológicos da dexmedetomidina e do midazolam, associados (MDEX – midazolam 0,5 mg/kg + dexmedetomidina 40 µ/kg) ou não (DEX – dexmedetomidina 80 µ/kg e MID – midazolam 1 mg/kg), 36 galinhas domésticas híginas receberam esses fármacos intranasal e foram submetidas a avaliação clínica dos seguintes parâmetros: frequências respiratória (*f*) e cardíaca (FC), pressão arterial média, temperatura cloacal e grau sedativo. Realizou-se esta avaliação antes da administração dos fármacos, após cinco minutos (M5) e a cada 15 minutos até completar 65 minutos (M65); após este tempo a avaliação foi realizada a cada 30 minutos até recuperação da sedação. Por meio de sorteio, os animais foram eutanasiados com 24 ou 168 horas pós administração dos fármacos e foram avaliadas as alterações histopatológicas no epitélio nasal. Os resultados obtidos foram submetidos a testes estatísticos para dados assimétricos. Notou-se no grupo DEX, no M5, taquipnéia em relação aos demais grupos e FC superior ao grupo MID. Pode-se observar em todos os grupos e momentos redução da FC, porém dentro dos valores de referência, e manutenção da pressão arterial. A temperatura cloacal diminuiu no decorrer do tempo nos grupos DEX e MDEX. Os animais do grupo MID não apresentaram sedação. No grupo MDEX observou-se sedação adequada e mínimos efeitos cardiovasculares. As lesões epiteliais foram observadas em todos os grupos e variaram de leve a intensa após 24h e ausente a leve após 168h da administração. Essas lesões histopatológicas precisam ser melhor investigadas.

Palavras-chave: Epitélio nasal. Sedação de aves. Sedação intranasal.

ABSTRACT

In order to evaluate the clinical and histopathological effects of dexmedetomidine and midazolam, associated (MDEX - midazolam 0.5 mg/kg + dexmedetomidine 40 µ/kg) or not (DEX - dexmedetomidine 80 µ/kg and MID - midazolam 1 mg/kg), 36 healthy domestic chickens received these drugs intranasally and underwent clinical evaluation of the following parameters: respiratory (*f*) and heart (HR) rates, media blood pressure ~~media~~, cloacal temperature and sedative rate. Clinical evaluation was carried out before administration of drugs, after five minutes (M5) and every 15 minutes until completing 65 minutes (M65); after this time, evaluation was performed every 30 minutes until sedation recovery. Following a draw, birds were euthanized 24 or 168 hours after administration of drugs and histopathological changes in the nasal epithelium were evaluated. Results obtained were subjected to statistical tests for asymmetric data. It was noted in the DEX group, in the M5, tachypnea in relation to the other groups and HR higher than the MID group. It is possible to observe a reduction in HR in all groups and moments, but within the reference values, and maintenance of blood pressure. The cloacal temperature decreased over time in the DEX and MDEX groups. The animals in the MID group did not present sedation. In the MDEX group, adequate sedation and minimal

cardiovascular effects were observed. Epithelial lesions were observed in all groups and varied from mild to severe after 24 hours and absent to mild after 168 hours of administration. These histopathological lesions need to be further investigated.

Key words: Nasal epithelium. Bird sedation. Intranasal sedation.

INTRODUÇÃO

As aves, devido ao seu comportamento, rotineiramente precisam de sedação durante procedimentos médicos de menor ou maior complexidade, diferente de outras espécies domésticas (WHITE & TABOADA, 2019).

Como alternativa às injeções convencionais intramusculares ou subcutâneas, a via intranasal tem se demonstrado uma boa opção, pois é uma técnica não invasiva, além de proporcionar pouco estresse à ave devido à rápida contenção e pouca manipulação, sendo indicada para procedimentos de diagnóstico que exijam uma imobilização em curto prazo (VESAL & ZARE, 2006; BEIER et al., 2013).

Os agonistas alfa dois adrenérgicos são utilizados nas aves para promover sedação e analgesia, porém não são recomendados como agentes únicos podendo causar recuperações prolongadas (POLLOCK et al., 2001, MOGHADAM et al., 2009). Os benzodiazepínicos, como o midazolam, causam excelente relaxamento muscular, têm efeitos ansiolíticos e sedativos e são uma boa opção para administração via intranasal em aves (POLLOCK et al., 2001, VESAL & ZARE, 2006, MOGHADAM et al., 2009).

Não há estudos que comprovem lesões no epitélio nasal de aves promovidas pela dexmedetomidina, associada ou não ao midazolam, via intranasal. No entanto Ozbay et al. (2015) observaram que o midazolam intranasal em ratos promoveu lesões mínimas no epitélio nasal e Soares (dados não publicados) observou lesões leves a moderadas com 24 e 144 horas após a administração de cetamina e midazolam intranasal, em galinhas domésticas.

Devido à pequena quantidade de estudos avaliando alterações teciduais dos fármacos administrados por vias trans-mucosas, objetivou-se avaliar os efeitos clínicos e histopatológicos da dexmedetomidina e do midazolam associados ou não, administrados via intranasal, em galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*). Com os resultados deste estudo poderemos argumentar a implantação da administração intranasal da dexmedetomidina e do midazolam em aves, tendo em vista a hipótese destes fármacos não promoverem lesão epitelial e subsidiar a utilização deste protocolo sedativo em galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*).

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal da Paraíba, sob protocolo n° 1133020519.

Realizou-se a parte experimental deste estudo no Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal da Paraíba – Campus II/Areia- PB. Trinta e seis galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*) adultas, consideradas híginas por meio de exame clínico e hemograma, foram alocadas em gaiolas, em ambiente com iluminação natural, três dias antes do início das atividades e receberam ração balanceada duas vezes ao dia e água *ad libitum*. As aves foram submetidas a jejum sólido e hídrico de seis horas antes da aplicação do(s) fármaco(s).

Os animais foram distribuídos aleatoriamente por meio de sorteio em três grupos de igual número: DEX – dexmedetomidina 80 µg/kg, MID – midazolam 1 mg/kg e MDEX – midazolam 0,5 mg/kg + dexmedetomidina 40 µg/kg.

A dexmedetomidina (Dexdomitor®, Cloridrato de Dexmedetomidina, Zoetis, Brasil) foi administrada na narina direita e o midazolam (Dormire®, Cloridrato de Midazolam, Cristália, Brasil) na narina esquerda dos animais de seus respectivos grupos, ambos com auxílio de uma seringa e a parte plástica de um cateter 24G (Figura 1). Após administração do(s) fármaco(s), os animais permaneceram com a cabeça levemente erguida por 20 segundos para assegurar completa absorção.



Figura 1. Administração intranasal da dexmedetomidina em galinha doméstica.

No momento basal (M0), imediatamente antes da administração do(s) fármaco(s), os seguintes parâmetros foram aferidos: frequência respiratória (*f*), frequência cardíaca (FC),

pressão arterial média (PAM) e temperatura cloacal (TC), além da avaliação do grau de sedação. Tal avaliação foi repetida após a aplicação do(s) fármaco(s) nos seguintes tempos: 5 minutos (M5), 20 minutos (M20), 35 minutos (M35), 50 minutos (M50), 65 minutos (M65), e posteriormente a avaliação foi repetida a cada 30 minutos até que o animal estivesse em estação e executasse movimentos coordenados, sendo considerada recuperação anestésica.

Um único avaliador foi designado para verificar o período de latência (tempo para a ave adotar uma postura de decúbito esternal e fechamento dos olhos) e o grau de sedação das aves, uma vez que o avaliador não teve conhecimento do que foi administrado. A frequência respiratória (f) foi aferida por observação dos movimentos respiratórios durante um minuto, a frequência cardíaca (FC) por auscultação com estetoscópio, a pressão arterial média (PAM) pelo método não invasivo doppler ultrassônico, sendo o manguito colocado no membro pélvico do animal, respeitando 40% da circunferência do membro e a temperatura cloacal (TC) aferida por meio de termômetro clínico digital inserido na cloaca das aves.

A sedação foi avaliada a partir da escala de Mans et al. (2012), adaptada para galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*) (Tabela 1), além da adição de escore 3 na variável posição corporal (POCO) para os animais que adotaram decúbito lateral.

Tabela 1: Escala para avaliação dos efeitos sedativos de fármacos administrados pela via intranasal em galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*) adaptada de Mans et al. (2012).

Período de observação	Comportamento	0	1	2
Na gaiola	Posição da Cabeça (POCA)	Na vertical	Suspensa	Cabeça/bico descansando no chão
	Olhos (OLHO)	Abertos	Parcialmente fechados	Completamente fechados
	Posição corporal (POCO)	Normal/Em estação	Base ampla, descansando sobre os jarretes	Decúbito esternal
	Resposta a estímulos visuais (REVIS)	Movimentos de cabeça e olho e vocalização	Movimentos de olhos e cabeça reduzidos	Sem resposta
	Respostas a estímulos sonoros (RESON)	Movimentos de cabeça e olho e vocalização	Movimentos de olhos e cabeça reduzidos	Sem resposta
	Resposta a estímulo tátil (RETAT)	Movimentos de cabeça e olho e vocalização	Movimentos de olhos e cabeça reduzidos	Sem resposta
Captura	Vocalização (VOCAL)	Normal/Vocalizando	Vocalização reduzida	Ausente
	Comportamentos	Tentando bicar	Redução nas	Ausente

	defensivos (CODEF)		tentativas ou na intensidade de bicar	
	Comportamento de fuga (COFUG)	Voando ou movendo-se para fugir da captura	Redução nas tentativas ou na intensidade de comportamento de escape	Ausente
	Facilidade na captura (FCAPT)	Afasta-se em resposta à abertura da gaiola e ataca	Afasta-se em resposta à abertura da gaiola, mas não tenta atacar	Ausência de tentativas de afastar-se e de atacar
Contenção Física	Vocalização/ Tentativa de escape (VTEESC)	Normal/ vocalização, movimentos vigorosos e repetitivos da cabeça, pernas e asas	Vocalização, força e frequência de movimentos de cabeça, perna e asas reduzidos	Ausência de movimentos de cabeça, pernas e asas

Todos os animais deste estudo foram eutanasiados com a administração intramuscular de cetamina (120 mg/kg) + xilazina (6 mg/kg), seguido do método complementar de decapitação, conforme normas da Resolução Nº 1000, de 11 de maio de 2012, do Conselho Nacional de Medicina Veterinária e Zootecnia para eutanásia de aves. Sorteou-se ainda o tempo para eutanásia dos animais, sendo 24 e 168 horas após administração dos fármacos em estudo, para avaliação das lesões histopatológicas agudas e tardias no epitélio nasal. Os animais foram distribuídos em seis grupos de igual número da seguinte forma: seis do grupo DEX foram eutanasiados após 24 horas e seis após 168 horas; seis do grupo MID após 24 horas e seis após 168 horas; e seis do grupo MDEX após 24 horas e seis após 168 horas da administração dos fármacos.

Para avaliação das lesões histopatológicas do epitélio nasal foram confeccionadas lâminas pelo método tradicional de inclusão em parafina, de acordo com a técnica descrita por Freitas Neto et al. (2003), a fim de se observar a presença de reação inflamatória pela administração intranasal dos fármacos em estudo e se tais reações eram reversíveis ou não. Foram avaliados a presença de edema (ED), a hiperplasia do epitélio respiratório (HER), o exsudato (EX), a dilatação de vasos (DV), a inflamação do epitélio respiratório (IER), a perda de cílios (PC) e a perda de células caliciformes (PCC), sendo os achados classificados como ausente (0), leve (1), moderado (2) e acentuado (3) em corte cranial e caudal da cavidade nasal, de acordo com a figura 2.

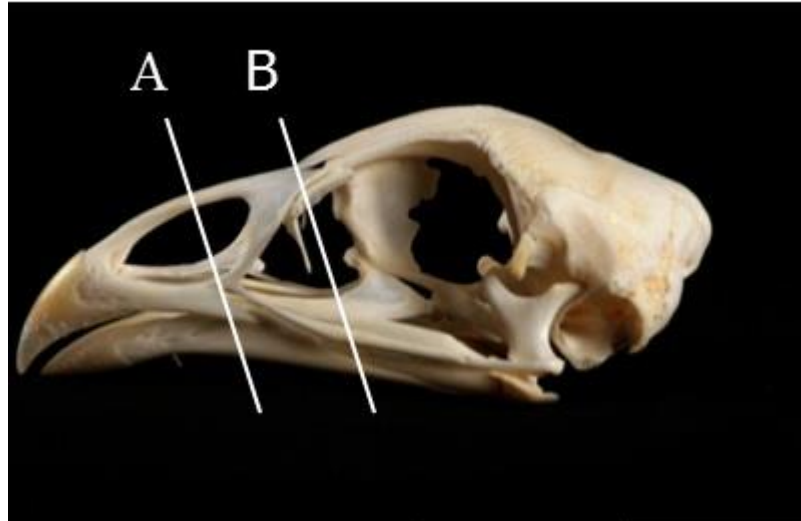


Figura 2. Locais de incisão dos cortes cranial (A) e caudal (B) realizados em narina de galinhas domésticas para avaliação histopatológica do epitélio nasal.

Todos os dados foram submetidos ao teste de normalidade Shapiro Wilk. Os parâmetros clínicos (f , FC, PAM e TC) e escores sedativos (CODEF, COFUG, FCAPT, OLHO, POCA, POCO, RESON, RETAT, REVIS, VOCAL e VTESC) foram submetidos ao teste de Kruskal Wallis e de pós teste utilizou-se Bonferroni. Os dados histopatológicos (ED, EX, HE, IER, PCC e PC) foram submetidos a ANOVA não paramétrica por Permutação, a partir da qual aplicou-se o Teste de Kruskal Wallis para avaliar efeitos dos grupos, cujas medianas foram comparadas pelo teste de Dunn. Para cortes utilizou-se o teste de Mann Whitney. Considerou-se diferença significativa quando $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que relata os efeitos clínicos e que descreve alterações histopatológicas causadas na mucosa olfatória da administração intranasal da dexmedetomidina associada ou não ao midazolam, em galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*).

Os animais do grupo tratado com dexmedetomidina isolada apresentaram aumento considerável da frequência respiratória (f) a nos primeiros cinco minutos, porém sem diferença estatística em relação ao basal (Tabela 2); os valores observados neste momento foram significativamente maiores dos observados no grupo MID. Após este momento, os valores da f se mantiveram semelhantes, sem diferença entre os grupos. Hornak et al. (2015) observaram diminuição da f a partir dos 10 minutos após administração de dexmedetomidina (80 $\mu\text{g}/\text{kg}$) + midazolam (5 mg/kg) IN em pombos, essas alterações perduraram até 100 minutos. A ausência

de diferença na f nas galinhas do grupo MDEX no decorrer do tempo pode estar relacionada às menores doses utilizadas em nosso estudo.

Durante os primeiros minutos após administração da dexmedetomidina isolada observou-se palidez em 75% dos animais ($n = 9$), o mesmo também pode ser observado no grupo MDEX em 41,6% dos animais ($n = 5$). A palidez observada (Figura 3) pode estar relacionada à vasoconstricção periférica nos grupos DEX e MDEX, que pode ter sido mais acentuada no grupo DEX já que usou dose mais elevada e poderia ter causado a taquipnéia compensatória observada neste grupo, no M5. A vasoconstricção periférica é maior nos primeiros minutos após a administração do fármaco e é dose-dependente (TALKE & ANDERSON, 2018). A dexmedetomidina diminui o débito cardíaco, como consequência dos efeitos pré-sinápticos dos agonistas alfa dois adrenérgicos (KELLIHAN et al., 2015) e age na musculatura lisa do endotélio vascular promovendo vasoconstricção e aumento da resistência vascular periférica (PYPENDOP et al., 2011), diminuindo assim o fornecimento de oxigênio aos tecidos. De forma compensatória, as aves apresentariam uma taquipneia, no entanto mais estudos precisam ser realizados para comprovar esta afirmação.

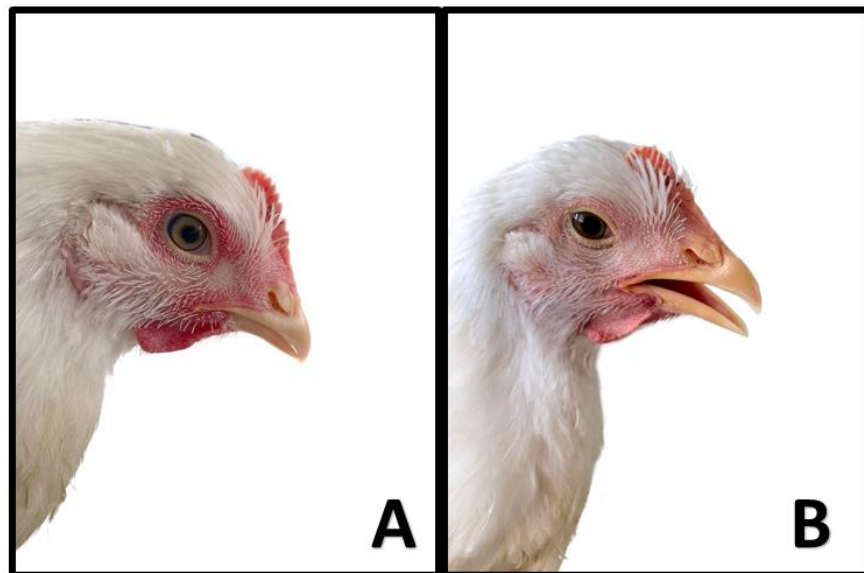


Figura 3. Galinha doméstica do grupo dexmedetomidina (A – Antes da aplicação do fármaco; B – 5 minutos após administração do fármaco, apresentando palidez em crista, ao redor de olho e barbela).

Com relação a frequência cardíaca (FC) observou-se diferença significativa entre os grupos no M0, onde foi inferior no grupo MID, e M20, onde superior no grupo DEX. A partir do M35 não houve diferença entre os grupos (Tabela 2), provavelmente a manutenção da FC aconteceu por um mecanismo compensatório a diminuição do débito cardíaco promovido pela dexmedetomidina (CONGDON et al., 2013). No decorrer do tempo também houve diferença

deste parâmetro em todos grupos, notando-se uma diminuição da FC até o M65 nos grupos DEX e MDEX e até o M50 no grupo MID. Apesar da diminuição os valores das medianas observados de FC permaneceram dentro do intervalo aceitável para a espécie (180-340 bpm) (CARPENTER & MARION, 2018). A diminuição da FC nos grupos em que a dexmedetomidina foi administrada pode ser explicada pela ativação dos receptores pré-sinápticos das terminações nervosas periféricas, provocando redução da exocitose da noradrenalina e pelo efeito simpaticolítico sobre o sistema nervoso central (SNC) causado pelos agonistas alfa dois adrenérgicos (BAGATINI et al., 2002) e no grupo MID deve estar relacionada a depressão do sistema nervoso central, provocada pela potencialização da ligação do GABA, um dos principais neurotransmissores inibitórios do SNC (MOGHADAM et al., 2009).

Em pombos, constatou-se diminuição importante na FC após cinco minutos da administração de dexmedetomidina associada ao midazolam que perdurou até os 100 minutos, diferindo dos resultados vistos em nosso estudo, essa diferença pode ser justificada devido as doses mais elevadas utilizadas no estudo de Hornak et al. (2015). Os autores utilizaram o dobro da dose de dexmedetomidina e a dose do midazolam foi 10 vezes maior que a utilizada no estudo em tela.

A pressão arterial média (Tabela 2) não variou estatisticamente no decorrer do tempo em nenhum grupo, o que era esperado já que a manutenção da pressão arterial é observada após a administração da dexmedetomidina pelo aumento da resistência vascular periférica e diminuição do débito cardíaco. Tal acontecimento pode ter sido uma vantagem das doses utilizadas neste estudo, pois os efeitos colaterais da dexmedetomidina são dose-dependente (CONGDON et al., 2013). Não há dose deste fármaco pré-determinada para galinhas domésticas, sugerindo que a sedação desencadeada sem alterações cardiovasculares importantes esteja relacionada com a dose utilizada neste estudo. Quando comparados os grupos, notou-se que os valores da PAM no grupo MID foram significativamente maiores dos observados no grupo MDEX após 50 minutos e no grupo DEX e MDEX após 65 minutos. Essa diferença pode estar relacionada ao fato dos animais do grupo MID não terem atingido um grau sedativo tão intenso quanto os animais dos demais grupos, que tiveram uma acentuada sedação que, segundo Biermann et al. (2012), está associada a redução do tônus simpático, promovendo uma diminuição da pressão arterial maior nos grupos DEX e MDEX.

Nos grupos DEX e MDEX houve diminuição significativa da temperatura cloacal das aves (Tabela 2). No grupo DEX pode-se observar diferença no M95 em relação ao valor basal, já no grupo MDEX a diminuição da TC ocorreu a partir do M50 até M125. Provavelmente, tal

fato aconteceu devido ao acentuado grau sedativo que os animais destes grupos se encontravam e diminuição da atividade musculoesquelética. Hornak et al. (2015) observaram alterações termorregulatórias, com valores que chegaram próximo ao valor mínimo basal tanto no grupo MID quanto no grupo MDEX. Apesar da diminuição deste parâmetro não foi observada hipotermia nos animais do nosso estudo, contudo essa diminuição precisa ser levada em consideração caso o protocolo sedativo seja usado como medicação pré-anestésica, potencializando os efeitos de anestésicos gerais.

Tabela 2: Medianas seguidas de valores mínimos e máximos da frequência respiratória (mpm), frequência cardíaca (bpm), pressão arterial média (mmHg) e temperatura cloacal (°C) de aves sedadas com Dexmedetomidina (DEX), Midazolam (MID) e Dexmedetomidina + Midazolam (MDEX) pela via intranasal.

		MOMENTOS								
		(min)								
GRUPOS	M0	M5	M20	M35	M50	M65	M95	M125	M155	
FR	DEX Min-Max	20,5^{Aab} 17-31	43^{Aa} 16-124	26^{Aab} 16-70	21,5^{Aab} 13-67	19,5^{Aab} 13-106	19,5^{Aab} 13-93	17,5^{Aab} 13-100	15^{Ab} 13-108	18^{Aab} 15-23
	MID Min-Max	20^{Aa} 17-34	18^{Ba} 15-45	21^{Aa} 15-47	21^{Aa} 14-85	22,5^{Aa} 14-45	21,5^{Aa} 16-76			
	MDEX Min-Max	20,5^{Aa} 16-93	32^{ABa} 15-129	28,5^{Aa} 15-112	18,5^{Aa} 15-115	18,5^{Aa} 13-125	18^{Aa} 13-117	15^{Aa} 13-100	15^{Aa} 14-100	16^{Aa} 16-26
FC	DEX Min-Max	250^{Aa} 174-130	220^{Aab} 165-240	210,5^{Ab} 180-238	199^{Ab} 148-227	197^{Ab} 186-226	201^{Ab} 165-224	200^{Aab} 151-273	224^{Aab} 188-248	258^{Aab} 198-378
	MID Min-Max	227,5^{Ba} 198-276	207^{Aab} 182-226	183,5^{Bb} 156-236	187^{Aab} 176-238	195^{Ab} 172-228	203,5^{Aab} 165-250			
	MDEX Min-Max	256^{ABa} 200-323	203,5^{Aab} 120-226	200^{ABb} 176-233	211,5^{Ab} 179-230	189,5^{Ab} 140-220	202^{Ab} 188-240	204,5^{Aab} 182-272	220^{Aab} 178-250	210^{Aab} 202-218
PAM	DEX Min-Max	109,5^{Aa} 69-152	89,5^{Aa} 65-123	83^{Aa} 62-128	79,5^{Aa} 48-148	93^{ABa} 64-153	80^{Aa} 56-128	91,5^{Aa} 60-127	86^{Aa} 64-123	100^{Aa} 80-120
	MID Min-Max	108,5^{Aa} 79-156	101,5^{Aa} 79-146	102^{Aa} 71-154	116,5^{Aa} 74-139	105^{Aa} 70-146	91,5^{Ba} 98-150			
	MDEX Min-Max	118,5^{Aa} 86-163	100,5^{Aa} 60-184	105^{Aa} 66-160	77^{Aa} 55-128	80^{Ba} 58-124	114^{Aa} 57-154	90,5^{Aa} 63-123	99^{Aa} 62-150	106^{Aa} 88-124
TC	DEX Min-Max	41,2^{Aa} 40,7-41,8	40,85^{Aab} 40,4-41,6	41,05^{Aab} 40,5-41,6	40,7^{Aab} 39,9-41,8	40,6^{ABab} 39,5-41,5	40,55^{Aab} 39,7-41,5	40,35^{Ab} 49,7-41,4	40,45^{Aab} 39,5-42,2	40,4^{Aab} 40-40,8
	MID Min-Max	41,2^{Aa} 40,1-41,8	41,2^{Aa} 40,5-41,8	40,9^{Aa} 40,5-41,7	40,9^{Aa} 40,5-41,6	40,9^{Aa} 40,5-41,7	40,8^{Aa} 40,3-41,5			
	MDEX Min-Max	41,3^{Aa} 40,5-41,8	40,95^{Aab} 40,3-41,8	40,7^{Aabc} 39,4-41,9	40,4^{Aabc} 39,5-41,6	40,45^{Bbc} 38,5-41,5	40,15^{Abc} 38,1-41,4	39,85^{Ac} 38,8-41	40^{Abc} 38,9-41,1	39,65^{Aabc} 39,3-40

A seta indica o momento da aplicação do fármaco. Medianas seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem entre si. Medianas seguidas de mesma letra maiúscula nas colunas não diferem entre si.

Os animais do grupo MID não atingiram um adequado grau sedativo (Tabela 3), não

havendo diferença nos comportamentos avaliados no decorrer do tempo. Contrário a este resultado, Hornak et al. (2015) observaram sedação moderada por 30 minutos após administração do midazolam intranasal em pombros e sedação leve por até 60 minutos. Esta diferença pode ser justificada pela dose utilizada por Hornak et al. (2015) em pombros ser cinco vezes maior do que a utilizada nesse estudo. Versal & Zare (2006) também observaram sedação moderada em canários com a administração do midazolam na mesma dose utilizada por Hornak et al. (2015). Esses dados sugerem que pode-se utilizar doses maiores do midazolam IN em galinhas domésticas, porém mais estudos são necessários para instituir uma dose efetiva.

Tabela 3. Medianas seguidas de valores mínimos e máximos da avaliação dos efeitos sedativos de Midazolam (MID) administrado pela via intranasal em galinhas domésticas.

COMPORTAMENTO	MID					
	M0	M5	M20	M35	M50	M65
POCA	0^a	0^a	0^a	0^a	0^a	0^a
Min-máx	0 - 0	0 - 1	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2
OLHO	0^a	0^a	0^a	0^a	0^a	0^a
Min-máx	0 - 0	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2
POCO	0^a	0^a	0^a	0,5^a	0,5^a	0,5^a
Min-máx	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2
REVIS	0^a	0,5^a	0,5^a	0,5^a	0,5^a	0^a
Min-máx	0 - 0	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 2	0 - 1
RESON	0^a	1^a	1^a	1^a	0,5^a	0^a
Min-máx	0 - 2	0 - 1	0 - 2	0 - 2	1 - 2	0 - 2
RETAT	0^a	0^a	0,5^a	0^a	0^a	0^a
Min-máx	0 - 0	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2
VOCAL	0^a	0,5^a	1^a	1^a	0^a	0^a
Min-máx	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2
CODEF	2^a	2^a	2^a	2^a	1,5^a	1,5^a
Min-máx	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2
CAFUG	0^a	2^a	2^a	1^a	1^a	0^a
Min-máx	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2
FCAPT	1^a	2^a	2^a	2^a	1^a	1^a
Min-máx	1 - 2	1 - 2	1 - 2	1 - 2	1 - 2	1 - 2
VTESC	0^a	0^a	0^a	0^a	0^a	0^a
Min-máx	0 - 0	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1

A seta indica o momento da aplicação do fármaco. Medianas seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem entre si. POCA: Posição da cabeça; OLHO: Olhos; POCO: Posição corporal; REVIS: Resposta a estímulos visuais; RESON: Respostas a estímulos sonoros; RETAT: Resposta a estímulo tátil; VOCAL: Vocalização; CODEF: Comportamentos defensivos; COFUG: Comportamento de fuga; FCAPT: Facilidade na captura; VTESC: Vocalização/ tentativa de escape.

No grupo DEX as galinhas ficaram em grau de sedação intensa (Tabela 4). Após cinco minutos da aplicação do fármaco (M5), houve mudanças significativas no comportamento das aves com relação ao momento basal, como olhos parcialmente ou totalmente fechados (OLHO), ausência de resposta a estímulos visuais (REVIS), sonoros (RESON) e estímulos táteis (RETAT), ausência de vocalização (VOCAL), ausência de fuga (COFUG), não houve tentativas de afastar-se e de atacar no momento da captura (FCAPT) e ausência de movimentos de cabeça, pernas e asas (VTESC). O tempo de latência (tempo para a ave adotar uma postura de decúbito esternal e fechamento dos olhos) foi em média de $14,5 \pm 7,4$ minutos. Dessa forma, observou-se em M20 mudança significativa na postura corporal dos animais (POCO), bem como a cabeça descansando no piso da gaiola (POCA); 75% dos animais do grupo DEX (N = 9) adotaram a posição de decúbito lateral com o tempo médio de $21,2 \pm 13,9$ minutos.

As aves permaneceram em sedação intensa até M95, após isso, apresentaram mudança na postura como cabeça erguida, abertura dos olhos e estivessem em estação (Figura 4). Os animais adotaram a posição de cabeça erguida com $102,5 \pm 18,9$ minutos e em estação com $101 \pm 18,9$ minutos. A recuperação da sedação, momento em que a ave apresentou movimentos coordenados e interesse pela comida, foi vista no M125 em 58,4% dos animais (N = 7) e em 41,6% (N = 5) após M155.

Tabela 4. Medianas seguidas de valores mínimos e máximos da avaliação dos efeitos sedativos de Dexmedetomidina (DEX) administrada pela via intranasal em galinhas domésticas.

		DEX								
		MOMENTOS								
		(min)								
COMPORTAMENTO	M0	M5	M20	M35	M50	M65	M95	M125	M155	
POCA	0^{ac}	0^{ac}	2^b	2^b	2^b	1,5^b	1^a	0^c	0^{ac}	
Min-Máx	0-0	0-1	0-2	1-2	1-2	1-2	0-2	0-1	0-0	
OLHO	0^a	1,5^b	2^{bc}	2^b	2^b	2^b	2^b	0^a	0^{ac}	
Min-Máx	0-0	1-2	1-2	2-2	2-2	2-2	1-2	0-2	0-0	
POCO	0^a	1^a	2,5^b	3^b	3^b	2^b	2^b	0^a	0^a	
Min-Máx	0-2	0-2	1-3	2-3	1-3	2-3	0-3	0-2	0-0	
REVIS	0^a	1,5^{cd}	2^b	2^b	2^{bd}	2^{bd}	2^{bcd}	1^c	0,8^{cd}	
Min-Máx	0-0	1-2	2-2	2-2	1-2	1-2	1-2	1-2	0-1	
RESON	0^a	2^{bc}	2^b	2^b	2^b	2^b	2^{bc}	1^{bc}	0^{ac}	
Min-Máx	0-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	0-1	
RETAT	0^a	1^{bc}	2^b	2^b	2^b	2^b	1^{bc}	1^c	0^{ac}	
Min-Máx	0-0	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	0-1	0-1	
VOCAL	0^a	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	1^b	1^b	1^b	
Min-Máx	0-0	1-2	2-2	2-2	2-2	1-2	1-2	0-2	1-2	
CODEF	2^a	2^a	2^a	2^a	2^a	2^a	2^a	2^a	2^a	
Min-Máx	0-2	0-2	2-2	2-2	2-2	2-2	2-2	2-2	2-2	
COFUG	0^a	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	
Min-Máx	0-2	1-2	2-2	2-2	2-2	2-2	2-2	0-2	2-2	
FCAPT	1^a	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	
Min-Máx	1-2	2-2	2-2	2-2	2-2	2-2	2-2	1-2	2-2	
VTESC	0^a	1^{bed}	2^{bd}	2^b	2^b	2^b	1^{bed}	1^{cd}	1^d	
Min-Máx	0-0	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	0-1	0-1	

A seta indica o momento da aplicação do fármaco. Medianas seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem entre si. POCA: Posição da cabeça; OLHO: Olhos; POCO: Posição corporal; REVIS: Resposta a estímulos visuais; RESON: Respostas a estímulos sonoros; RETAT: Resposta a estímulo tátil; VOCAL: Vocalização; CODEF: Comportamentos defensivos; COFUG: Comportamento de fuga; FCAPT: Facilidade na captura; VTESC: Vocalização/ tentativa de escape.



Figura 4. Administração da dexmedetomidina (80 µg/kg) intranasal em galinha doméstica após cinco minutos (A) e 20 minutos (B) mostrando sedação e 125 minutos (C) após administração, mostrando recuperação do grau sedativo.

Os animais do grupo MDEX ficaram em sedação moderada a intensa, observou-se alterações significativas no M5 com relação ao momento basal das variáveis OLHO, REVIS, RESON, RETAT, VOCAL, COFUG, FCAPT e VTESC (Tabela 5). O período de latência foi menor em comparação com o grupo DEX, cuja média foi de $8 \pm 7,3$ minutos. A partir de M20 foi possível detectar alteração na posição da cabeça dos animais (POCA), porém com diferença significativa apenas a partir de M35. A maioria das aves, 83,4% (N = 10), adquiriram posição de decúbito lateral com o tempo médio de $22 \pm 15,1$ minutos, semelhante ao grupo DEX. As variáveis de sedação começaram a se aproximar do valor basal a partir de M95. As aves adquiriram posição de cabeça erguida em média com $96 \pm 18,5$ minutos e em estação com $92 \pm 17,8$ minutos, tempos menores dos observados no grupo DEX. Aos 125 minutos, 83,4% dos animais (N = 10) se recuperaram da sedação, enquanto que 16,6% (N = 2) se recuperaram 155 minutos após administração dos fármacos.

Quanto a comparação entre os grupos, a partir do M5 os escores de sedação do grupo DEX e MDEX apresentaram aumento significativo comparados ao grupo MID que perdurou até o M65, ou seja, os animais que receberam a dexmedetomidina isolada ou associada ao midazolam sedaram muito mais comparados aos que receberam apenas o midazolam, este último, por sua vez não produziu sedação efetiva. O baixo potencial sedativo do midazolam em nosso estudo pode estar relacionado a dose utilizada, pois aves que receberam o midazolam em doses mais elevadas apresentaram sedação adequada pela via intranasal (HORNACK et al., 2015; VERSAL & ZARE, 2006).

A partir do M95 observou-se diferença do escore de sedação entre os grupos DEX e MDEX para os comportamentos OLHO, RETAT e REVIS, sendo que as aves do grupo DEX estavam mais sedadas, fato que pode ser justificado pois as doses da dexmedetomidina e do midazolam associados foram menores do que quando estes foram utilizados isolados, este resultado indica que o potencial de sedação da dexmedetomidina e do midazolam em galinhas

domésticas é dose dependente. A partir do M125, os valores observados nesses dois grupos foram significativamente iguais.

Tabela 5. Medianas seguidas de valores mínimos e máximos da avaliação dos efeitos sedativos de Dexmedetomidina associada ao Midazolam (MDEX) administrados pela via intranasal em galinhas domésticas.

COMPORTAMENTO	MDEX								
	MOMENTOS								
	(min)								
	M0	M5	M20	M35	M50	M65	M95	M125	M155
POCA	0^{ac}	0^{abc}	1^{ab}	1,5^b	2^b	2^b	0^{abc}	0^c	0^{abc}
Min-máx	0 - 0	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 0	0 - 0
OLHO	0^a	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	1^{bc}	0^{ac}	0^{abc}
Min-máx	0 - 0	1 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 1	0 - 0
POCO	0^a	1,5^{ac}	2^{bc}	3^b	3^b	3^b	1,5^a	0^a	0^a
Min-máx	0 - 2	0 - 3	1 - 3	2 - 3	2 - 3	2 - 3	0 - 3	0 - 2	0 - 0
REVIS	0^a	2^{bcd}	2^c	2^c	2^c	2^{bc}	1^{bd}	1^d	1^{bcd}
Min-máx	0 - 0	1 - 2	1 - 2	1 - 2	1 - 2	1 - 2	1 - 2	0 - 2	1 - 1
RESON	0^a	2^{bc}	2^{bc}	2^b	2^{bc}	2^{bc}	1^c	1^c	0,5^{ac}
Min-máx	0 - 0	1 - 2	1 - 2	2 - 2	1 - 2	1 - 2	1 - 2	0 - 2	0 - 1
RETAT	0^a	1^b	2^c	2^c	2^c	2^c	1^b	1^{ab}	0,5^{ab}
Min-máx	0 - 0	0 - 2	1 - 2	1 - 2	1 - 2	1 - 2	0 - 1	0 - 1	0 - 1
VOCAL	0^{ac}	2^{bc}	2^b	2^b	2^b	2^{bc}	1,5^{bc}	1^c	0,5^{ac}
Min-máx	0 - 0	0 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 1
CODEF	2^a	2^a	2^a	2^a	2^a	2^a	2^a	2^a	2^a
Min-máx	0 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2
COFUG	0^a	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	2^a
Min-máx	0 - 2	1 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	0 - 2	2 - 2
FCAPT	1^a	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b	2^b
Min-máx	1 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	2 - 2	1 - 2	2 - 2
VTESC	0^a	1^{bd}	2^c	2^c	2^c	1,5^{cd}	1^{bd}	0^{ab}	0,5^{abcd}
Min-máx	0 - 0	0 - 2	0 - 2	0 - 2	1 - 2	1 - 2	0 - 2	0 - 1	0 - 1

A seta indica o momento da aplicação do fármaco. Medianas seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem entre si. POCA: Posição da cabeça; OLHO: Olhos; POCO: Posição corporal; REVIS: Resposta a estímulos visuais; RESON: Respostas a estímulos sonoros; RETAT: Resposta a estímulo tátil; VOCAL: Vocalização; CODEF: Comportamentos defensivos; COFUG: Comportamento de fuga; FCAPT: Facilidade na captura; VTESC: Vocalização/tentativa de escape.

Na avaliação histopatológica (Figura 5) observou-se, no corte cranial, do grupo DEX24h uma HER (hiperplasia do epitélio respiratório) leve, com EX (exsudato) e PC (perda de cílios) leves a moderados, já no corte caudal notou-se moderada HER, DV (dilatação de vasos) e IER (inflamação do epitélio respiratório). Nos animais deste mesmo grupo que foram eutanasiados após 168 horas observou-se uma diminuição nos escores anteriores, sendo registrado apenas HER leve no corte cranial e uma leve DV e IER no corte caudal. No corte cranial do grupo MDEX24h registrou-se EX e DV leves e no corte caudal uma HER leve a moderada, além de ausência a leve DV e IER moderada. Nos grupo MID, após 24h da administração, notou-se PC intensa no corte cranial; já no corte caudal uma HER leve a moderada, ausência a leve DV e IER moderada a intensa. Passadas 168 horas da administração, nos grupos MDEX e MID, notou-se uma diminuição dos achados, porém com uma leve presença de ED (edema).

Os únicos dados que apresentaram diferença significativa entre os grupos foram a HER e perda de células caliciformes (PCC) (Tabela 6). No corte cranial da cavidade nasal, o grupo DEX24h obteve maior HER (leve) comparado ao grupos MDEX24h, MDEX168h, MID24h e MID168h (ausência de HER), já no corte caudal o grupo DEX24h apresentou maior HER (moderada) comparado ao grupo DEX168H (ausência de HER). Além disso notou-se significativa hiperplasia do epitélio respiratório (leve a moderada) nos cortes caudais dos grupos DEX24h, MDEX168h, MID24 e MID168h comparados aos cortes craniais (ausência de HER) destes mesmos grupos. Observou-se ainda que houve PCC maior no corte caudal (ausência a leve), comparando com o corte cranial do grupo MID168h (ausência).

Não foi observada diferença entre narina esquerda e direita dentro de cada grupo, sugerindo que houve passagem dos fármacos de um lado para o outro, provavelmente devido a coana, fenda presente no palato que pode promover a comunicação entre os lados direito e esquerdo da cavidade nasal (KANG et al., 2013).

Não há trabalhos que avaliem as alterações histopatológicas da administração intranasal ou por outra via transmucosa da dexmedetomidina associada ou não ao midazolam em aves. No entanto, Ozbay et al. (2015) avaliaram a administração intranasal do midazolam (200 µg/kg) em ratos e concluíram que apesar do mesmo induzir inflamação e perda de células caliciformes seu uso não seria contraindicado. Já Hanci et al. (2015), avaliaram os efeitos histopatológicos da dexmedetomidina (100 µg/kg) retal em ratos e observaram danos moderados a mucosa, não recomendando o uso.

Neste estudo, apenas os animais do grupo MID apresentaram lesões intensas no

epitélio respiratório (PC e IER) com 24h e 168h após administração do fármaco. Os animais dos grupos DEX e MDEX apresentaram lesões leves a moderadas após 24h que se tornaram leves a ausentes após 168 horas de administração. Estas alterações podem estar associadas a acidez dos fármacos em estudo, dexmedetomidina (pH 4,5 - 7) e midazolam (pH <4) (VILLELA & NASCIMENTO JUNIOR, 2003; HASCHKE et al., 2010), contudo tais resultados indicam que com o passar do tempo haja uma possível diminuição das lesões decorrentes da administração dos fármacos via intranasal.

Soares (dados não publicados) avaliou alterações histopatológicas no epitélio nasal de galinhas domésticas, após a administração de cetamina e midazolam IN, notando alterações em todas as mesmas variáveis após 24 horas; lesões moderadas a acentuadas nas variáveis HER, ED, EX, IER e PC e lesões leves e moderadas nas variáveis DV e PCC após 72 horas; essas alterações perduraram por até 144 horas após a administração dos fármaco, provavelmente devido ao pH mais ácido da cetamina presente na associação.

Tabela 6. Avaliação histopatológica da cavidade nasal (cortes cranial e caudal) de galinhas sedadas com dexmedetomidina (DEX) administrada na narina direita (D), dexmedetomidina e midazolam (MDEX) administrados nas narinas direita (D) e esquerda (E) respectivamente e midazolam (MID) administrado na narina esquerda (E), eutanasiadas (T.E.) após 24 ou 168 horas da administração dos fármacos. Dados expressos como mediana seguida de valor mínimo e máximo.

Grupo	T.E.	Corte	ED		HER		EX		DV		IER		PC		PCC		
			D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
DEX	24h	Cranial	0	0	1	1	0	0,5	1	1	0	0	1,5	1,5	0	0	
			0-1	0-1	0-2	0-2	0-3	0-3	0-2	0-3	0-2	0-2	0-3	0-3	0-2	0-2	
	24h	Caudal	0	0	2	2,5	0	0	2,5	2	2	2	0	0	0	0	
			0-3	0-3	1-3	1-3	0-0	0-0	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-0	0-0
	168h	Cranial	0	0	0,5	0	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			0-0	0-1	0-1	0-1	0-1	1-1	0-2	0-2	0-1	0-1	0-0	0-0	0-0	0-0	0-0
168h	Caudal	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
		0-1	0-1	0-2	0-2	0-1	0-1	0-2	0-2	0-2	0-2	0-1	0-1	0-0	0-0	0-0	
MDEX	24h	Cranial	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
			0-1	0-1	0-3	0-3	0-1	0-1	0-2	0-1	0-3	0-3	0-2	0-2	0-0	0-0	
	24h	Caudal	0	0	1,5	0	0	0	0,5	0,5	2	2	0	0	0	0	
			0-2	0-2	0-3	0-2	0-1	0-1	0-2	0-2	1-3	0-3	0-1	0-3	0-0	0-0	
	168h	Cranial	0	0	0	0	1	0,5	0,5	0,5	0	0,5	0	0	0	0	0
			0-2	0-2	0-0	0-0	0-1	0-1	0-2	0-2	0-1	0-2	0-2	0-2	0-0	0-0	
168h	Caudal	1	1	0	0	0,5	0	2	1	2	1,5	0	0	0	0		
		0-1	0-1	0-3	0-3	0-1	0-1	1-3	1-2	1-3	1-3	0-2	0-2	0-2	0-1		
MID	24h	Cranial	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	
			0-0	0-0	0-0	0-0	0-1	0-0	0-1	0-1	0-1	0-1	0-3	0-3	0-0	0-0	
	24h	Caudal	0	0	1,5	1,5	0	0	0,5	0,5	2,5	1,5	0	0	0	0	
			0-2	0-2	0-3	0-3	0-1	0-1	0-3	0-3	1-3	0-3	0-3	0-3	0-2	0-2	
	168h	Cranial	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2,5	3	0	0	
			0-0	0-0	0-0	0-0	0-1	0-1	0-2	0-2	0-2	0-2	0-3	0-3	0-0	0-0	
168h	Caudal	0,5	0	1,5	1,5	0	0	2	1	2,5	2,5	0	0,5	0	0		
		0-2	0-2	0-3	0-3	0-0	0-0	1-3	1-2	1-3	1-3	0-3	0-3	0-2	0-1		

ED =Edema, HER = Hiperplasia do Epitélio Respiratório, EX= Exsudato, DV = Dilatação de Vasos, IER = Inflamação do Epitélio Respiratório, PC = Perda de Cílios e PCC = Perda de Células Caliciformes. 0 Ausente, 1 Leve, 2 Moderada, 3 Acentuada.

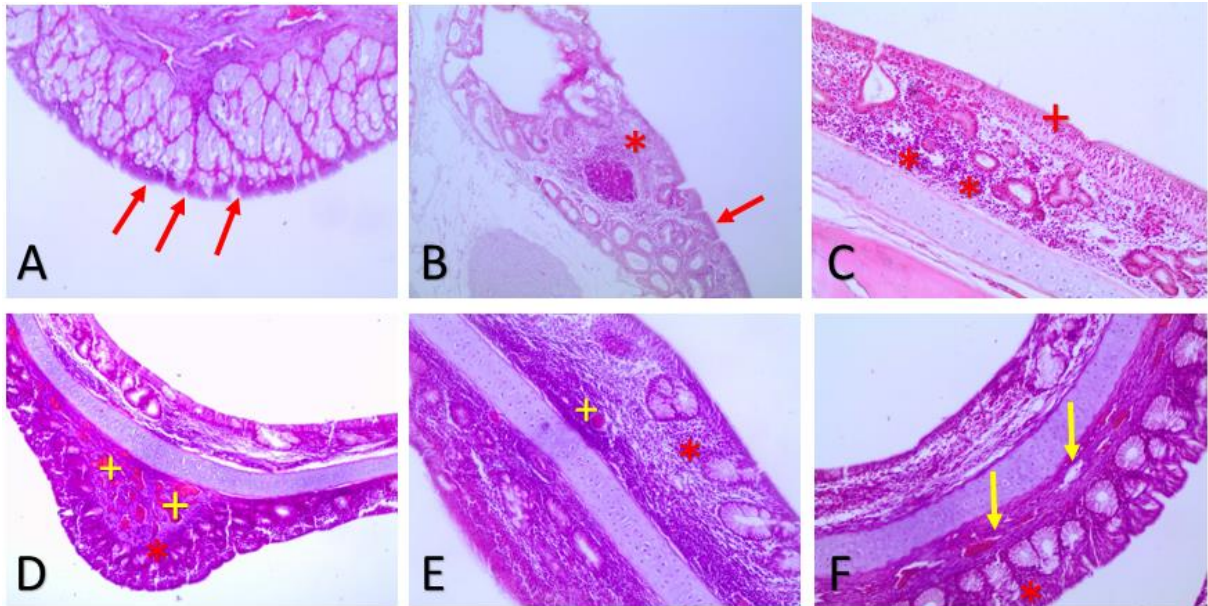


Figura 5. Micrografias representativas das seções da narina de galinhas domésticas coradas com hematoxilina-eosina. **A – 20x:** Hiperplasia do epitélio nasal direito de galinha do grupo DEX (seta vermelha). **B – 10x:** Inflamação (*) e hiperplasia (seta vermelha) do epitélio nasal esquerdo de galinha do grupo MID. **C – 20x:** Inflamação (*) e perda moderada de cílios (+ vermelho) de narina esquerda de galinha do grupo MID. **D – 10x:** Inflamação (*) e congestão (+ amarelo) leve de narina direita de galinha do grupo MID. **E – 20x:** Infiltrado inflamatório (*) e congestão (+ amarelo) na mucosa da narina esquerda de galinha do grupo MDEX. **F – 20x:** Inflamação (*) e dilatação dos vasos (seta amarela) de narina direita de galinha do grupo MID.

CONCLUSÕES

A administração intranasal da dexmedetomidina associada ou não ao midazolam, nas doses utilizadas neste estudo, promoveu sedação eficaz em galinhas domésticas sem alterações graves em parâmetros cardiovasculares e temperatura cloacal, entretanto a dexmedetomidina isolada promoveu intensa taquipneia, enquanto que o midazolam intranasal, na dose utilizada, não promoveu sedação adequada. Os protocolos em estudo promoveram alterações no epitélio respiratório que diminuíram no decorrer do tempo, no entanto mais estudos precisam ser realizados para comprovar o total desaparecimento de tais alterações, para assim poder se recomendar o uso destes fármacos via intranasal com maior respaldo científico.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Número de Processo 88887.470352/2019-00 e da empresa Zoetis – Brasil.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção e redação do manuscrito. Todos os autores revisaram criticamente o manuscrito e aprovaram a versão final.

REFERÊNCIAS

- BAGATINI, A. et al. Dexmedetomidina: Farmacologia e Uso Clínico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 5, p. 606–617, 2002. Disponível em <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942002000500012> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942002000500012>
- BEIER, S. L. et al. Efeitos anestésicos da administração intranasal ou intramuscular de cetamina S+ e midazolam em pomba-rola (*Streptotelia sp.*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 4, p. 517-22, 2013. Disponível em <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2013000400016&script=sci_abstract&tlng=pt> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2013000400016>.
- BIERMANN, K. et al. Sedative, cardiovascular, haematologic and biochemical effects of four different drug combinations administered intramuscularly in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 137–150, 2012. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1467298716303841>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00699.x>.
- CARPENTER, J. W.; MARION, C. J. **Exotic Animal Formulary**, 5ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2018.
- CONGDON, J. M. et al. Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid–base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 2013, 40, 464–471. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1467298716304354>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/vaa.12036>.
- Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV). **Guia Brasileiro de Boas Práticas em Eutanásia em Animais – Conceitos e Procedimentos Recomendados**. Brasília: Josemar Aragão/ASCOM/CFMV, 2012. 62p. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/producao-animal/arquivos-publicacoes-bem-estar-animal/guia-brasileiro-de-boas-praticas-para-a-eutanasia-em-animais.pdf>> Acesso: fevereiro, 2021.
- EMERY, Lee et al. Sedative effects of intranasal midazolam and dexmedetomidine in 2 species of tortoises (*Chelonoidis carbonária* and *Geochelone platynota*). **Journal of Exotic**

Pet Medicine, v. 23, n. 4, p. 380-383, 2014. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1557506314001530>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2014.07.015>.

FREITAS-NETO, A. G. et al. A. **Manual de técnicas para histologia normal e patológica**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2003. 239p.

HANCI, V. et al. Dexmedetomidina retal em ratos: avaliação dos efeitos sedativos e sobre a mucosa. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 65 (1), p. 1-6, 2015. Disponível em https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942015000100001&script=sci_arttext&tlng=pt> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2013.09.005>.

HASCHKE, M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally delivered midazolam. **British journal of clinical pharmacology**, v. 69, n. 6, p. 607-616, 2010. Disponível em <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2010.03611.x>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03611.x>.

HORNAK, S. et al. A preliminary trial of the sedation induced by intranasal administration of midazolam alone or in combination with dexmedetomidine and reversal by atipamezole for a short-term immobilization in pigeons. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 42, n. 2, p. 192-196, 2015. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1467298716300927>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/vaa.12187>.

KAMILOGLU, A. et al. Comparison of intraosseous and intramuscular drug administration for induction of anaesthesia in domestic pigeons. **Research in Veterinary Science**, v. 85, n. 1, p. 171-175, 2008. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034528807002202>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.09.002>

KANG, H. et al. Characteristics of Nasal-Associated Lymphoid Tissue (NALT) and Nasal Absorption Capacity in Chicken. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, 2013. Disponível em <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0084097>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084097>.

KELLIHAN, H.B. et al. Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, p. 282 e 292, 2015. Disponível em

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1760273415000831>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.08.008>.

LACOSTE, L. et al. Intranasal midazolam in piglets: pharmacodynamics (0.2 vs 0.4 mg kg) and pharmacokinetics (0.4 mg kg) with bioavailability determination. **Laboratorial Animal**, v. 34, p. 29- 35, 2000. Disponível em <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1258/002367700780578073>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1258/002367700780578073>.

MANS, C. et al. Sedation and physiologic response to manual restraint after intranasal administration of midazolam in Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). **Journal of avian medicine and surgery**, v. 26, n. 3, p. 130-139, 2012. Disponível em <<https://bioone.org/journals/journal-of-avian-medicine-and-surgery/volume-26/issue-3/2011-037R.1/Sedation-and-Physiologic-Response-to-Manual-Restraint-After-Intranasal-Administration/10.1647/2011-037R.1.short>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1647/2011-037R.1>

MOGHADAM, A. Z. et al. Comparison of intranasal administration of diazepam, midazolam and xylazine in Pigeons: clinical evaluation. Iranian **Journal of Veterinary Science and Technology**, 1:19-26, 2009. Disponível em <https://ijvst.um.ac.ir/article/view/45439/article_25160.html?lang=en> Acesso: fevereiro, 2021. doi: 10.22067/veterinary.v1i1.2269.

OZBAY, I. et al. Cytotoxic effects of intranasal midazolam on nasal mucosal tissue. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 26, n. 6, p. 2008-2012, 2015. Disponível em <https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2015/09000/Cytotoxic_Effects_of_Intranasal_Midazolam_on_Nasal.52.aspx> Acesso: fevereiro, 2021. doi: 10.1097/SCS.0000000000001965.

PANDHARIPANDE, P. et al. **Dexmedetomidine for sedation and perioperative management of critically ill patients**. In: Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain. WB Saunders, 2006. p. 43-50. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0277032606000122>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sane.2006.01.001>.

PLUMB, D.C. **Veterinary Drug Handbook**. Sixth Edition Ames, IA: Iowa State Publishing, 2008.

LACOSTE, L. et al. Intranasal midazolam in piglets: pharmacodynamics (0.2 vs 0.4 mg kg) and pharmacokinetics (0.4 mg kg) with bioavailability determination. **Laboratorial Animal**, v. 34, p. 29- 35, 2000. Disponível em

<<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1258/002367700780578073>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1258/002367700780578073>.

PANDHARIPANDE, P. et al. **Dexmedetomidine for sedation and perioperative management of critically ill patients**. In: Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain. WB Saunders, 2006. p. 43-50. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0277032606000122>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sane.2006.01.001>

PYPENDOP, B. H. et al. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 555–567, 2011. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S146729871630681X>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00663.x>

SOARES, M. K. F. Efeitos clínicos e histopatológicos da cetamina e midazolam intranasal em galinhas domésticas. **Trabalho de Conclusão de Curso** – Universidade Federal da Paraíba, Brasil, 2018.

SHETA, S.A. et al. Intranasal dexmedetomidine vs midazolam for premedication in children undergoing complete dental rehabilitation: a double-blinded randomized controlled trial. **Pediatric Anesthesia**, v.24, n.2, p.181-9, 2014. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pan.12287>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.12287>.

TALKE, P.; ANDERSON, B. J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine-induced vasoconstriction in healthy volunteers. **British journal of clinical pharmacology**, 84, 1364-1372, 2018. Disponível em: <<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.13571>> Acesso em março, 2021. Doi: 10.1111/bcp.13571

VESAL, N.; ZARE, P. Clinical evaluation of intranasal benzodiazepines, α_2 -agonists and their antagonists in canaries. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 3, p. 143-148, 2006. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1467298716309187>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00244.x>.

VILLELA, N.R.; NASCIMENTO JR, P. Uso de dexmedetomidina em anestesiologia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.53, n. 1, p.97-113, 2003. Disponível em <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942003000100013>

Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942003000100013>.

WHITE, D. M.; TABOADA, F. M. Induction Of Anesthesia With Intravenous Alfaxalone In Two Isa Brown Chickens (Gallus Gallus Domesticus). **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 29, p. 119-122, 2019. Disponível em

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1557506318300181>> Acesso: fevereiro, 2021. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2018.06.003>.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização da dexmedetomidina associada ou não ao midazolam em galinhas domésticas desencadeou sedação adequada sem promover alterações em parâmetros cardiovasculares, porém observou-se uma taquipneia severa em alguns animais do estudo durante os primeiros minutos pós administração. Tal alteração foi sendo compensada e os animais foram estabilizando este parâmetro no decorrer do tempo. Além disso pode-se observar que estes fármacos promoveram alterações leves a moderadas no epitélio nasal após 24 horas de administração, tais alterações tornaram-se ausentes a leves nos animais eutanasiados após 168 horas.

No grupo em que o midazolam foi administrado isolado, os animais não obtiveram um grau de sedação adequado, observou-se também alterações leves a moderadas no epitélio nasal, porém uma intensa perda de cílios, com diminuição dos escores após 168 horas de administração.

Com os resultados obtidos neste estudo, podemos concluir também que há passagem do fármaco da narina esquerda para a direita, possivelmente pela fenda palatina existente nas galinhas domésticas, pois as alterações observadas em ambos os lados (direito e esquerdo) não obtiveram diferença estatística.

O aumento da frequência respiratória após a administração da dexmedetomidina não era esperado, tratou-se de uma alteração grave que foi compensada no decorrer do tempo. Talvez sejam necessários mais estudos para avaliar se doses menores deste fármaco em galinhas domésticas também induzirão taquipneia.

Quanto a aplicabilidade dos protocolos, devido as alterações histopatológicas observadas, mais estudos são necessários para seja estipulado o tempo de permanência das lesões no epitélio nasal. Além disso sugere-se avaliação posterior das mesmas variáveis estudados pós administração da dexmedetomidina e midazolam com um balanceamento do pH, sob a hipótese da acidez dos fármacos ter sido a causa das lesões histopatológicas observadas no estudo em tela.

4. REFERÊNCIAS

- ABOU- MADI, N. Avian anaesthesia. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, v.4, p.147-167, 2001.
- AL-SHEBANI, W. H. S. The sedative effect of intranasal administration of some sedative agents in budgerigar (*Melopsittacus undulatus*). **Al-Anbar Journal of Veterinary Science**, v. 4, n. 2, 2011.
- AFONSO, J.; REIS, FLÁVIO. Dexmedetomidina: Papel Atual em Anestesia e Cuidados Intensivos **Revista Brasileira Anestesia**, v. 62, n. 1, p. 118-133, 2012.
- BACCHIEGA, T. S.; SIMAS, R. C. Dexmedetomidina um novo medicamento na anestesiologia veterinária. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, v.1, n.10, p.46-51, 2008.
- BAGATINI, A.; GOMES, C. R.; MASELLA, M. Z.; REZER, G. Dexmedetomidina: Farmacologia e Uso Clínico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 5, p. 606–617, 2002.
- BEIER, S. L.; ROSA, A. C.; OLESKOVICZ, N.; MATTOSO, C. R. S.; MORAES, A. N. Efeitos anestésicos da administração intranasal ou intramuscular de cetamina S+ e midazolam em pomba-rola (*Streptotelia sp.*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 4, p. 517-22, 2013.
- BIERMANN, K.; HUNGERBUHLER, S.; MISCHKE, R.; KASTNER, S. B. R. Sedative, cardiovascular, haematologic and biochemical effects of four different drug combinations administered intramuscularly in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 137–150, 2012.
- BUONSENSO, D.; BARONE, G.; VALENTINI, P.; PIERRI, F.; RICCARDI, R.; CHIARETTI, A. Utility of intranasal Ketamine and Midazolam to perform gastric aspirates in children: A double-blind, placebo controlled, randomized study. **BMC Pediatrics**. v. 14, n. 67, 2014.
- CATTET, M. R. L.; CAULKETT, N. A.; WILSON, C.; VANDENBRINK, T.; BROOK, R. K. Intranasal Administration of Xylazine to Reduce Stress in Elk Captured by Net Gun. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 40, n. 3, p. 562-565, 2004.
- Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV). **Guia Brasileiro de Boas Práticas em Eutanásia em Animais – Conceitos e Procedimentos Recomendados**. Brasília: Josemar Aragão/ASCOM/CFMV, 2012. 62p.

- CONGDON, J. M.; MARQUEZ, M.; SIRIRAT NIYOM, S.; BOSCAN, P. Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid–base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2013, 40, 464–471.
- CRUZ, M. L., NUNES, A. L. V. Contenção física e anestesia em animais silvestres. In: MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap.19, p.183-204.
- EMERY, Lee *et al.* Sedative effects of intranasal midazolam and dexmedetomidine in 2 especies of tortoises (*Chelonoidis carbonária* and *Geochelone platynota*). **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 23, n. 4, p. 380-383, 2014.
- ESCOBAR, A.; PYPENDOP, B. H.; SIAO, K. T.; STANLEY, S. D.; ILKIW, J. E.. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics**, v. 35, , 2011.
- FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2.ed. São Paulo: Roca. p. 222-225, 2010.
- FÉLIX, T. R. Comparação dos efeitos da xilazina e da dexmedetomidina pelas vias intranasal e intramuscular e avaliação do efeito antagonista do atipamezole em gatos. **Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado)**, Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, Areia, 2016.
- FREITAS-NETO, A. G.; RODRIGUES, C. J.; TOLOSA, E. M. C.; BEHMER, O. A. **Manual de técnicas para histologia normal e patológica**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2003.
- GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones, Anestesiologia e analgesia em Veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017.
- HAN, G.; YU, W.W.; ZHAO, P. A randomized study of intranasal vs. intravenous infusion of dexmedetomidine in gastroscopy. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 52, p. 756-761, 2014.
- HANCI, V.; GÜLLE, K., KARAKAYAC, K.; YURTLUA, S.; AKPOLAT, M.; YÜCE, M. F.; YÜCE, F. Z.; TURAN, I. O. Dexmedetomidina retal em ratos: avaliação dos efeitos sedativos e sobre a mucosa. **Rev. Brasileira de Anestesiologia**, 65 (1), p. 1-6, 2015.
- HASCHKE, M., SUTER, K, HOFMANN, S., WITSCHI, R., FRÖHLICH, J., IMANIDIS, G., DREWE, J., BRIELLMANN, T. A., DUSSY, F. E., KRÄHENBÜHL, S., SURBER, C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally delivered midazolam. **British journal of clinical pharmacology**, v. 69, n. 6, p. 607-616, 2010.
- HAWKINS, M. G.; PASCOE, P. J. **Cagebirds**. In: Gary West. Zoo Animal & Wildlife Immobilization and Anesthesia. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. .

- HORNAK, S. LIPTAK, T., LEDECKY, V., HROMADA, R., BILEK, J., MAZENSKY, D., VLADIMIRPETROVIC, V. A preliminary trial of the sedation induced by intranasal administration of midazolam alone or in combination with dexmedetomidine and reversal by atipamezole for a short-term immobilization in pigeons. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 42, n. 2, p. 192-196, 2015.
- JIA, J.E.; CHEN, J.Y.; HU, X.; LI, W.X.A. Randomised study of intranasal dexmedetomidine and oral ketamine for premedication in children. **Anaesthesia**. v.68, n.9, p.944, 2013.
- KAMILOGLU, A.; ATALAN, GÜLTEKİN; KAMILOGLU, N. N. Comparison of intraosseous and intramuscular drug administration for induction of anaesthesia in domestic pigeons. **Research in Veterinary Science**, v. 85, n. 1, p. 171-175, 2008.
- KARDONG, K. V. **Vertebrados: anatomia comparada, função evolutiva**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanaraba Koogan, 2016.
- KELLIHAN, H.B.; STEPIEN, R.L.; HASSEN, K.M.; SMITH, L.J. Sedative and echocardiographic effects of dexmedetomidine combined with butorphanol in healthy dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, p. 282 e 292, 2015.
- KUBIAK, M. The influence of a combined Butorphanol and Midazolam pre-medication on anaesthesia in psittacid species.61 f. **Dissertação** (Mestrado em Medicina de Zoológicos (Aves) – Royal College of Veterinary Surgeons, Londres. 2013.
- LACOSTE, L., BOUQUET, S., INGRAND, P. Intranasal midazolam in piglets: pharmacodynamics (0.2 vs 0.4 mg kg) and pharmacokinetics (0.4 mg kg) with bioavailability determination. **Laboratorial Animal**, v. 34, p. 29- 35, 2000.
- LI, B. L.; ZHANG, N.; HUANG, J. X.; QIU, Q. Q.; TIAN, H.; NI, J.; SONG, X. R.; YUEN, V. M.; IRWIN, M. G. A comparison of intranasal dexmedetomidine for sedation in children administered either by atomiser or by drops. **Anaesthesia**, v. 71, p. 522–528, 2016.
- LUDDERS, J. W. Anestesiologia e analgesia comparada de aves. In: **LUMB & JONES. Anestesiologia e analgesia em veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. cap.43. p.2339-2385.
- MACWHIRTER, P. Anatomia, fisiologia e nutrição básicas. In: **TULLY, T. N. Clínica de aves**. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap.2, p. 66-133.
- MANS, C.; GUZMAN, D. S. M.; LAHNER, L. L.; MURPHY, J. P.; SLADKY, K. K. Sedation and physiologic response to manual restraint after intranasal administration of midazolam in Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). **Journal of avian medicine and surgery**, v. 26, n. 3, p. 130-139, 2012.

- MARJANI, M.; AKBARINEJAD, V.; BAGHEI, M. Comparison of intranasal and intramuscular ketamine midazolam combination in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, p. 178–181, 2015.
- MASSONE F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- MEKITARIAN, F.E.; DE CARVALHO, W.B.; GILIO, A.E.; ROBINSON, F.; MASON, K.P. Aerosolized intranasal midazolam for safe and effective sedation for quality computed tomography imaging in infants and children. **The Journal of Pediatrics**. v. 163, n.4, p.1217-9, 2013.
- MICIELI, F; SANTANGELO, B; REYNAUD, F; MIRRA, A; NAPOLEONE, G; VALLE, G. D.; PORTIER, K. G.; VESCE, G. Sedative and cardiovascular effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 44, p. 703-709, 2017.
- MOGHADAM, A. Z.; SADEGH, A. B.; SHARIFI, S.; HABIBIAN, S. Comparison of intranasal administration of diazepam, midazolam and xylazine in Pigeons: clinical evaluation. **Iranian J. Vet. Sci. Tech.**, 1:19-26, 2009.
- NIELSEN, B.N.; FRIIS, S.M.; ROMSING, J.; SCHMIEGELOW, K.; ANDERSON, B.J.; FERREIRÓS, N.; LABOCHA, S.; HENNEBERG, S.W. Intranasal sufentanil/ketamine analgesia in children. **Pediatric Anesthesia**, v.24, n.2, p.170-80, 2014.
- NUNES, A. L. V.; CRUZ, M. L.; CORTOPASSI, S. R. G. Anestesiologia. In: ZALMIR S. CUBAS. *Tratado de Animais Selvagens*. São Paulo: ROCA, p. 1040-1067, 2006.
- OZBAY, I.; KUCUR, C.; DEGER, A.; ITAL, I.; CAYCI, M. K.; OGHAN, F. Cytotoxic effects of intranasal midazolam on nasal mucosal tissue. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 26, n. 6, p. 2008-2012, 2015.
- PLUMB, D.C. **Veterinary Drug Handbook**. Sixth Edition Ames, IA: Iowa State Publishing, 2008
- POLLOCK, C. G.; SCHUMACHER, J.; OROSZ, S. E.; RAMSAY, E. C. Sedative effects of medetomidine in pigeons (*Columba livia*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, v. 15, n. 2, p. 95-100, 2001.
- PYPENDOP, B. H.; BARTER, L. S.; STANLEY, S. D.; ILKIW, J. E. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 555–567, 2011.

- QUEIROZ, E. M. C. Avaliação dos efeitos clínicos da nalbufina ou midazolam intranasal em galinhas domésticas. In: **XXIII Encontro de Iniciação Científica da UFPB**, 23., 2015, Bananeiras. Anais... Bananeiras: Editora da UFPB, 2015. p.128.
- SADEGH, A. Comparison of intranasal administration of xylazine, diazepam, and midazolam in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*): clinical evaluation. **J Zoo Wildl Med**, 44, 241–244, 2013.
- SELMI, A. L.; MENDES, G. M.; PEBONI, J. F.; GUIMARÃES, F. B.; Utilização de alfa-2-agonistas na contenção farmacológica de felídeos selvagens – Revisão de Literatura. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 4, n. 2, p. 195-202, 2001.
- SINCLAIR, M. D. A review of the physiological effects of α 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 44, n. 11, p. 885, 2003.
- SHETA, S.A.; AL-SARHEED, M.A.; ABDELHALIM, A.A. Intranasal dexmedetomidine vs midazolam for premedication in children undergoing complete dental rehabilitation: a double-blinded randomized controlled trial. **Pediatric Anesthesia**, v.24, n.2, p.181-9, 2014.
- SOARES, M. K. F. Efeitos clínicos e histopatológicos da cetamina e midazolam intranasal em galinhas domésticas. **Trabalho de Conclusão de Curso** – Universidade Federal da Paraíba, Brasil, 2018.
- SURENDAR, M. N.; PANDEY, R. K.; SAKSENA, A. K.; KUMAR, R.; CHANDRA, G. A Comparative evaluation of Intrnasal Dexmedetomidine, Midazolam and Ketamine for their sedative and analgesic properties: A Triple Blind Randomized Study. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 38, n. 3, p. 255-261, 2014.
- TALKE, P.; ANDERSON, B. J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine-induced vasoconstriction in healthy volunteers. **British journal of clinical pharmacology**, 84, 1364-1372, 2018. Disponível em: <<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.13571>> Acesso em março, 2021. Doi: 10.1111/bcp.13571
- TALKE, P.; CHEN, R.; THOMAS, B.; AGGARWALL, A.; GOTTLIEB, A.; THORBORG, P.; HEARD, S.; CHEUNG, A.; SON, S. L.; KALLIO, A. The Hemodynamic and Adrenergic Effects of Perioperative Dexmedetomidine Infusion after Vascular Surgery. **Anesthesia & Analgesia**, v. 90, p. 834-839, 2000.
- TREVISAN, G. A.; SILVA, E. L.; CARVALHO, A. L.; LUIZ, R. M. Efeitos anestésicos da administração intranasal ou intramuscular da associação de midazolam e cetamina racêmica ou

- S+ em periquito australiano (*Melopsittacus undulatus*). **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v.17, n.1, p. 126-132, 2016.
- UZUN, M.; YILDIZ, S.; ATALAN, G.; KAYA, M.; SULU, N. Effects of MedetomidineKetamine combination anaesthesia on electrocardiographic findings, body temperature, and heart and respiratory rates in domestic pigeons. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* v.27, p.377-382, 2003.
- VESAL, N.; ZARE, P. Clinical evaluation of intranasal benzodiazepines, α 2- agonists and their antagonists in canaries. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 3, p. 143-148, 2006.
- VIEIRA, A. M.; SCHNAIDER, T. B.; BRANDÃO, A. C. A.; PEREIRA, F. A.; COSTA, E. D.; FONSECA, C. E. P. Clonidina e Dexmedetomidina por Via Peridural para Analgesia e Sedação Pós-Operatória de Colecistectomia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 4, p. 473 - 478, 2004.
- VILA, L. G. Bioquímica em aves: revisão de literatura. **Pós-graduação em ciência animal – Universidade Federal de Goiás**, 2013.
- VILLELA, N.R.; NASCIMENTO JR, P. Uso de dexmedetomidina em anestesiologia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.53, n. 1, p.97-113, 2003.
- VILELA, N. R.; NASCIMENTO, P. J.; CARVALHO, L. R. Efeitos cardiovasculares de duas doses de dexmedetomidina. Estudo experimental em cães. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de janeiro, v.53, n.6, p.784-796, 2003.
- WOLFE, T. R.; BRAUDE, D. A. Intranasal Medication Delivery for Children: A Brief Review and Update. **American Academy of Pediatrics**, v. 126, n. 3, p. 532–537, 2010.
- WHITE, D. M.; TABOADA, F. M. Induction Of Anesthesia With Intravenous Alfaxalone In Two Isa Brown Chickens (*Gallus Gallus Domesticus*). **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 29, p. 119-122, 2019