



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

RAFAEL PALLONE FAVRETTO

**DESENVOLVIMENTO DE UM MANUAL DE ANALGESIA EM
RATOS E CAMUNDONGOS USADOS PARA
EXPERIMENTAÇÃO:
FÁRMACOS, DOSES, PROTOCOLOS ANALGÉSICOS E
TÉCNICAS ALTERNATIVAS NÃO FARMACOLÓGICAS**

RAFAEL PALLONE FAVRETTO

**DESENVOLVIMENTO DE UM MANUAL DE ANALGESIA EM
RATOS E CAMUNDONGOS USADOS PARA
EXPERIMENTAÇÃO:
FÁRMACOS, DOSES, PROTOCOLOS ANALGÉSICOS E
TÉCNICAS ALTERNATIVAS NÃO FARMACOLÓGICAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Mestre em Clínicas Veterinárias.

Orientadora: Profa. Dra Carmen Esther Santos
Grumadas

Londrina
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Favretto, Rafael Pallone.

Desenvolvimento de um manual de analgesia em ratos e camundongos usados para experimentação : fármacos, doses, protocolos analgésicos e técnicas alternativas não farmacológicas / Rafael Pallone Favretto. - Londrina, 2017.

98 f. : il.

Orientador: Carmen Esther Santos Grumadas.

Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias, 2017.

Inclui bibliografia.

1. Farmacologia veterinária - Tese. 2. Analgésicos - Tese. 3. Dor em animais - Tese. 4. Bem-estar animal - Tese. I. Grumadas, Carmen Esther Santos. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias. III. Título.

RAFAEL PALLONE FAVRETTO

**DESENVOLVIMENTO DE UM MANUAL DE ANALGESIA EM
RATOS E CAMUNDONGOS USADOS PARA
EXPERIMENTAÇÃO:
FÁRMACOS, DOSES, PROTOCOLOS ANALGÉSICOS E
TÉCNICAS ALTERNATIVAS NÃO FARMACOLÓGICAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Mestre em Clínicas Veterinárias.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Carmen Esther Santos
Grumadas
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Nilva Maria Freres Mascarenhas
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Guilherme Schiess Cardoso
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 06 de março de 2017.

Dedico este trabalho a minha filha,
Maria Júlia Araki Pallone Favretto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, em especial meus pais genitores, Sr. Hélio Favretto e Sra. Cristina Coelho Pallone Favretto, pela oportunidade de continuar estudando a fundo o que me faz feliz;

Agradeço a minha orientadora, Prof^a Dra. Carmen Esther Santos Grumadas, não só pela constante orientação neste trabalho, mas sobretudo pela sua amizade, carinho, atenção e paciência;

Aos demais professores da Universidade Estadual de Londrina, os quais também foram muito atenciosos e corresponderam a todo e qualquer chamado de dúvida; em especial, o Prof. Dr. Guilherme Schiess Cardoso e a Prof. Dra. Nilva Maria Freres Mascarenhas, ambos por terem aceito participar das bancas de qualificação e defesa do trabalho final;

A minha namorada, Daphine Ramella Marcon, por toda compreensão e ajuda durante este período;

Aos colegas de turma que, de uma forma ou de outra fizeram parte da minha vida nesse período, os quais também mutuamente nos ajudamos e;

A você, caro leitor, por se interessar pelo tema, lendo este trabalho.

*“Knowledge is power, arm yourself”
Francis Bacon*

FAVRETTO, Rafael Pallone. **Desenvolvimento de um manual de analgesia em ratos e camundongos usados para experimentação: fármacos, doses, protocolos analgésicos e técnicas alternativas não farmacológicas.** 2017. 98 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

RESUMO

No Brasil atualmente, grande parte da comunidade científica utiliza ratos e camundongos em seus experimentos. Visando primordialmente o bem-estar desses animais, o adequado manejo analgésico faz-se extremamente necessário quando a experimentação resulta em qualquer estímulo doloroso, por mais brando que este for. Cabe ao pesquisador, o prévio conhecimento das principais propriedades farmacológicas de cada analgésico a ser utilizado, mediante o reconhecimento do grau de dor que o procedimento pode proporcionar, para o correto tratamento da dor no animal. Vale ainda ressaltar a existência de técnicas alternativas não farmacológicas que podem servir de complemento ao protocolo analgésico utilizado, objetivando menores efeitos adversos dos fármacos nos animais.

Palavras-chave: Analgésicos. Animais de experimentação. Controle da dor.

FAVRETTO, Rafael Pallone. Development of a manual of analgesia in rats and mice used for experimentation: drugs, doses, analgesic protocols and nonpharmacological alternative techniques. 2017. 98 p. 2017. Dissertation (Professional Master's degree in Veterinary Clinics) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

ABSTRACT

In Brazil today, much of the scientific community uses rats and mice in their experiments. Aiming primarily at the well-being of these animals, proper analgesic management becomes extremely necessary when experimentation results in any painful stimulus, however mild it may be. It is the researcher's previous knowledge of the main pharmacological properties of each analgesic to be used, through the recognition of the degree of pain that the procedure can provide, for the correct treatment of pain in the animal. It is also worth noting the existence of alternative nonpharmacological techniques that can complement the analgesic protocol used, aiming at lower drug side effects in the animals.

Keywords: Analgesics. Experimental animals. Pain control.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Procedimentos de acordo com o grau de invasividade.....	17
--------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

n°	Número
%	Porcentagem
mg/kg	Miligrama por quilograma
q	A cada
AINE	Anti-inflamatório não esteroidal ou anti-inflamatórios não esteroidais
COX	Cicloxigenase
COX-1	Cicloxigenase 1
COX-2	Cicloxigenase 2
COX-3	Cicloxigenase 3
NMDA	N-metil-D-aspartato

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	JUSTIFICATIVA.....	14
3	OBJETIVO	15
4	REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1	Diretrizes/recomendações para prevenção e tratamento da dor em roedores	16
4.2	Fármacos analgésicos mais utilizados em experimentação animal	18
4.2.1	Opioides	18
4.2.1.1	Morfina	18
4.2.1.2	Metadona	19
4.2.1.3	Meperidina.....	19
4.2.1.4	Fentanila.....	20
4.2.1.5	Alfentanila.....	20
4.2.1.6	Remifentanila	21
4.2.1.7	Sufentanila	21
4.2.1.8	Tramadol	21
4.2.1.9	Buprenorfina	22
4.2.1.10	Butorfanol	23
4.2.1.11	Oximorfona.....	23
4.2.2	AINE	23
4.2.2.1	Carprofeno	23
4.2.2.2	Meloxicam	24
4.2.2.3	Flunixin Meglumine.....	24
4.2.2.4	Cetoprofeno.....	24
4.2.2.5	Ácido acetilsalicílico.....	25
4.2.2.6	Dipirona	25
4.2.2.7	Paracetamol	25
4.2.3	Outros fármacos com atividade analgésica.....	26
4.2.3.1	Cetamina	26

4.2.3.2	Lidocaína	27
4.2.3.3	Bupivacaína.....	27
4.2.3.4	Metoclopramida	28
4.3	Protocolos analgésicos para serem utilizados em ratos e camundongos na experimentação animal.....	128
4.4	Métodos alternativos para analgesia em ratos e camundongos.....	30
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
	REFERÊNCIAS.....	34
	APÊNDICE.....	45
	APÊNDICE – Manual de Analgesia em Ratos e Camundongos: Fármacos, Doses e Técnicas Alternativas.....	46

1 INTRODUÇÃO

A experimentação em animais tornou-se mais frequente na Europa, entre os séculos XVI e XVIII. Naquela época, os cientistas baseavam-se em opiniões como a do filósofo francês René Descartes, que afirmava que os animais não tinham a capacidade de sentir dor e eram considerados apenas “máquinas complexas”. Com o avanço da tecnologia e de uma nova ciência, denominada “Ciência em Animais de Laboratório”, estes paradigmas e comportamentos antigos dos pesquisadores e profissionais que utilizam animais em pesquisa, vem sofrendo alterações significativas (FEIJÓ, BRAGA, PITREZ, 2010).

Em 1959, os pesquisadores Russell e Burch publicaram uma estratégia prática, referida como “os três Rs”, onde, do Inglês tem-se, *replacement* (substituição), *refinement* (aperfeiçoamento) e *reduction* (redução), para aplicação dos pesquisadores ao longo de seus experimentos, com o intuito de procurarem alternativas experimentais, buscando o aperfeiçoamento da equipe e a redução do número de animais utilizados em pesquisas. Ao longo dos anos, acabou sendo preconizado que, quando utilizados em pesquisa e ensino, os animais devem possuir responsáveis por seus bem-estares, assegurando que sejam cumpridos princípios éticos e humanitários (Guide for the Care and Use of Lab Animals, 2010).

Hoje sabe-se que aproximadamente 95% das pesquisas científicas são realizadas com a utilização de ratos e camundongos tendo como principais fatores justificáveis, o prévio e amplo conhecimento da biologia e da genética destes animais, bem como seu fácil manejo além de serem relativamente dóceis (MELINA, 2010).

Deste modo, de acordo com o Artigo 2º da Sociedade Brasileira de Ciências em Animais de Laboratório, atualmente, existe plena consciência de que a sensibilidade do animal é similar à humana no que se refere à dor, memória, angústia e instinto de sobrevivência, tornando-se dever de quem pratica esta ciência, além de treinamento e habilidade de identificação da dor na espécie avaliada (Guidelines for Pain and Distress in Laboratory Animals, 2015), a utilização de todos os meios possíveis para minimizar a dor e o sofrimento destes animais (National Research Council, 2011), sendo assim, todos os experimentos devem ser realizados de maneira ética e justificada, não sendo de direito do homem perante os animais, o abuso sobre os mesmos.

No Brasil, a regulamentação para o uso de animais em experimentação é estabelecida pela lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, a qual torna possível a criação e a utilização de animais em atividade de ensino e pesquisa científica em todo o território nacional. Com o advento desta lei, foram criados o Conselho Nacional de Experimentação Animal, o Sistema de Cadastro das Instituições de Uso Científico de Animais e as normas para funcionamento das Comissões de Ética em Uso Animal, cujos objetivos são de garantir o atendimento ético e humanitário do uso de animais para fins científicos (BRASIL, 2008).

A presença de dor permite que o animal apresente uma recuperação prejudicada para determinados procedimentos, além de atrasar a recuperação pós-operatória, possibilitando assim o aumento de complicações neste período e colocando, em dúvida, o sucesso da pesquisa em si (SCHOFIELD; WILLIAMS, 2002). De acordo com Wells, Pasero e McCaffery (2008) o manejo inadequado da dor, tem como consequência a ativação do eixo pituitário-supra-renal, que pode além de suprimir o sistema imune, resultar em infecção pós-cirúrgica e interferir no processo de cicatrização da ferida cirúrgica. Sendo assim, a atenuação da resposta ao estresse pelo adequado alívio da dor por instituição de uma terapia de suporte, pode promover bons resultados nas espécies não humanas (HELLYER et al., 2007).

Procedimentos cirúrgicos devem ser realizados com a anestesia adequada, local e/ou geral, bem como sua adequada monitoração. A escolha e administração de agentes analgésicos e anestésicos devem ser apropriadas para a espécie em questão e para a finalidade do projeto de pesquisa, ao qual os animais estão vinculados. Esses agentes devem ser administrados dentro do contexto do plano de controle da dor e, o período pós-operatório deve, obrigatoriamente, continuar proporcionando conforto e analgesia para o animal (BRASIL, 2013). Flecknell (1998) relatou que a maioria dos animais de laboratório são anestesiados por pessoas que não receberam uma formação especializada neste campo.

Devido a tais fatores, este manual tem por finalidade fornecer recomendações para a avaliação, prevenção e tratamento da dor em roedores, bem como diretrizes para o desenvolvimento de protocolos para o manejo da dor, apontando os efeitos benéficos e adversos de fármacos analgésicos que potencialmente, podem ser indicados para a utilização em roedores utilizados em experimentação.

2 JUSTIFICATIVA

Devido à utilização de ratos e camundongos para experimentação na pesquisa científica, existe a necessidade primordial da preocupação do pesquisador perante o bem-estar destes animais. Um dos cuidados na promoção do bem-estar é a promoção de analgesia sempre que for indicada. Sem a instituição de um protocolo analgésico adequado a estes animais, os mesmos padeceriam de dor, o que, caracterizaria violação das normas previamente estabelecidas por leis, podendo-se enquadrar como crime de maus tratos aos animais, o que, certamente, seria intolerado por profissionais, comitês e instituições de ensino e pesquisa responsáveis pela aprovação do projeto. Devido a obrigatoriedade de utilização de protocolos analgésicos nos animais de pesquisa, há necessidade de que esse tema seja abordado de forma clara, objetiva e concisa sob a forma de um manual.

3 OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é a confecção de um manual de fácil e rápido acesso a informação que contenha as principais características dos fármacos e os protocolos analgésicos mais empregados nos ratos e camundongos utilizados em experimentação, como também, apresentar sucintamente técnicas analgésicas alternativas que visam a promoção de analgesia ou a melhoria da eficácia analgésica nestes animais.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Diretrizes/recomendações para prevenção e tratamento da dor em roedores

Os animais são seres sencientes e seu bem-estar deve ser considerado como fator essencial durante a condução de qualquer atividade científica ou didática (BRASIL, 2013). Há a necessidade de responsabilidade do pesquisador ou professor perante os animais utilizados, do acompanhamento rigoroso das diretrizes e leis brasileiras vigentes, visando principalmente uma terapia analgésica para esses animais. Uma vez que, a dor é sentida de forma similar na espécie humana (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2016), ocorrendo pelos mesmos mecanismos nervosos (SCHOFIELD; WILLIAMS, 2002), fica claro que, circunstâncias que poderiam dar origem a um processo doloroso no homem, acarretariam em estímulos dolorosos também nos animais (FLECKNELL, 1999).

A dor pode não ser facilmente identificada em ratos e camundongos, pois, a presença de anorexia, piloereção, letargia ou perda de peso são sinais clínicos inespecíficos para dor nestas espécies (LEE-PARRITZ, 2007). Para realizar o adequado manejo da dor e estresse do animal, é preciso conhecer o comportamento normal da espécie e o comportamento relacionado à dor (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS, 2015). É de extrema importância a avaliação minuciosa de cada indivíduo para a investigação destes sinais, tendo em vista que, a vocalização, sinal doloroso mais evidente, é também um indicador não confiável nestas espécies porque as “chamadas de socorro”, se assim pode-se dizer, são inaudíveis ao homem por estarem em frequências ultrassônicas (LEE-PARRITZ, 2007). Portanto, todo procedimento que possa induzir a sensação dolorosa, humanitariamente, um alívio deve ser providenciado, como por exemplo um fármaco ou protocolo analgésico, em suas preconizadas dosagens (MURRAY, PEKOW, BORKOWSKI, 2000).

A administração de analgésicos não somente no período pós-operatório imediato mas também no pré-operatório é de extrema importância para o alívio adequado da dor nos roedores (GAERTNER et al., 2008). Sendo que uma das modalidades utilizadas em animais é a analgesia preemptiva, a qual se dá pelo tratamento prévio antinociceptivo, no qual impede o estabelecimento ou amplificação da dor (HASANI et al., 2011), pela ligação do fármaco analgésico aos receptores,

antes mesmo da incisão cirúrgica (LASCELLES et al., 1995). Esta técnica previne o desenvolvimento de hiperssensibilização durante procedimentos cirúrgicos e resulta em menor nível de dor pós-operatória, o que possibilita melhor manejo com os animais, utilizando-se de doses menores de analgésicos e, conseqüentemente, menores efeitos adversos (BORER-WEIR, 2014).

Fica sob encargo do pesquisador, o prévio conhecimento da farmacologia dos analgésicos que irão ser utilizados levando-se em consideração o grau de invasividade do experimento, o qual, é apresentado no quadro abaixo:

Quadro 1: Procedimentos de acordo com o grau de invasividade.

CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INVASIVIDADE	GRAVIDADE DO EXPERIMENTO	PROCEDIMENTOS
Grau de Invasividade 1	Experimentos que causam pouco ou nenhum desconforto ou estresse	Observação e exame físico; administração oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, ou intramuscular de substâncias que não causem reações adversas perceptíveis; eutanásia por métodos aprovados após anestesia ou sedação; privação alimentar ou hídrica por períodos equivalentes à privação na natureza.
Grau de Invasividade 2	Experimentos que causam estresse, desconforto ou dor, de leve intensidade	Procedimentos cirúrgicos menores, como biópsias, sob anestesia; períodos breves de contenção e imobilidade em animais conscientes; exposição a níveis não letais de compostos químicos que não causem reações adversas graves.
Grau de Invasividade 3	Experimentos que causam estresse, desconforto ou dor, de intensidade intermediária	Procedimentos cirúrgicos invasivos conduzidos em animais anestesiados; imobilidade física por várias horas; indução de estresse por separação materna ou exposição a agressor; exposição a estímulos aversivos inescapáveis; exposição a choques localizados de intensidade leve; exposição a níveis de radiação e compostos químicos que provoquem prejuízo duradouro da função sensorial e motora; administração de agentes químicos por vias como a intracardiaca e intracerebral.
Grau de Invasividade 4	Experimentos que causam dor de alta intensidade	Indução de trauma a animais não sedados.

Fonte: CONCEA, 2015.

4.2 Fármacos analgésicos mais utilizados em experimentação animal

4.2.1 Opioides

4.2.1.1 Morfina

Apesar de atualmente existirem muitos compostos com propriedades farmacológicas similares às da morfina ainda assim ela permanece como padrão em relação ao qual os novos analgésicos são analisados (GUTSTEIN; AKIL, 2006). Se enquadra como um agonista puro de receptores μ e com ação moderada perante os demais receptores opioides (OTERO, 2005), os quais têm dentre suas várias funções, o controle da dor (GUTSTEIN; AKIL, 2006). De acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde o tratamento farmacológico com morfina é considerado padrão para o alívio de dores moderadas à severas (WHO, 1996) por sua potente ação analgésica (SILVA; SAKATA; ISSY, 2004), propriedade essa, à qual todos os demais fármacos analgésicos são comparados (REHME, 2004). Tem absorção satisfatória quando administrada por via intramuscular porém por via oral tem pouca biodisponibilidade devido ao seu metabolismo de primeira passagem pelo fígado, onde boa parte do fármaco se torna farmacologicamente inativo (OTERO, 2005). Mostra-se eficaz quando administrada por via espinhal, entretanto, como todo fármaco, não é isenta de efeitos adversos, que são observados quando administrada por via subaracnóidea em ratos nas doses analgésicas (SILVA; SAKATA; ISSY, 2004). Este fato leva a crer que não existe analgesia sem efeitos adversos por esta via. Já por via intravenosa, a primeira administração produz resposta cardiodepressora resultando em bradicardia vagal em ratos anestesiados. Com o aumento da dose, evidencia-se um quadro hipotensivo (FENNESSY; RATTRAY, 1971) pela liberação de histamina, efeito este minimizado ou eliminado, caso a administração seja via intramuscular ou subcutânea, ou, se administrada de forma lenta e diluída pela via intravenosa (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010). Em caso de administração por infusão contínua em um período de 12 horas, o pico máximo de ação analgésica se daria entre 2 a 3 horas porém, diminuiria consideravelmente no decorrer deste tempo, sugerindo tolerância dos ratos à esse tipo de terapia (OUELLET; POLLACK, 1997). Outro efeito que advém de sua utilização é a inibição

do trânsito gastrointestinal a qual pode levar à constipação nos ratos (MANARA et al., 1986). A sua dosagem deve ser de 10mg/kg em camundongos e varia de 2-10mg/kg em ratos, ambas pela via subcutânea (UNIVERSITY of PENNSYLVANIA, 2008).

4.2.1.2 Metadona

A metadona é um opioide sintético oralmente ativo, com biodisponibilidade de aproximadamente 75% (TRIVEDI; SHAIKH; GWINNUTT, 2013) e, farmacologicamente semelhante à morfina, sendo que a principal diferença se dá pela duração de sua ação, a qual é consideravelmente mais longa, possuindo tempo de meia-vida plasmática maior que 24 horas (RANG et al., 2012). Assim como a morfina, é agonista puro de receptores μ e com ação moderada perante os demais receptores opioides (OTERO, 2005) além de agir como antagonista de receptores N-metil-D-aspartato (CHIANG et al., 2010). Mostrou-se analgésico mais eficaz por via oral quando comparada com a via intravenosa em ratos (RODRIGUEZ et al., 2003), o que sugere não sofrer metabolismo de primeira passagem, tornando a administração mais cômoda ao pesquisador. Produz antinocicepção com potência semelhante à da morfina quando administrada por via subcutânea, no entanto, por via intratecal, a morfina se mostra ligeiramente mais eficaz (HE et al., 2009). Possui além dos efeitos adversos similares aos da morfina, um efeito depressor do sistema respiratório que pode ser detectado por mais de 24 horas após uma única administração (GUTSTEIN; AKIL, 2006). Seu máximo efeito está relacionado a sua maior dose, que em ratos varia de 0,5-5mg/kg (HOLTMAN; WALA, 2007).

4.2.1.3 Meperidina

Também chamada de petidina, é um fármaco opioide sintético, estruturalmente não relacionado à morfina, porém, com ações semelhantes. Atua em receptores μ e se liga de modo eficaz em receptores κ (CLARK et al., 2011) resultando em analgesia e sedação (LASCELLES, 2012), o que pode ser útil tanto no período pré quanto no pós-operatório. Causa depressão respiratória de forma semelhante à morfina mas não apresenta ação cardiovascular significativa quando administrada por via oral. É contraindicada para uso prolongado, pois seu metabólito ativo, normeperidina, possui propriedades neurotóxicas significativas (CLARK et al., 2011). Pode causar irritação

ao ser administrada por via subcutânea e deve ser utilizada com cautela em injeções intravenosas, por sua possível liberação de histamina com consequente hipotensão (PLUMB, 2015). Em ratos e camundongos, sua dosagem varia de 10-20mg/kg devendo ser administrada por via subcutânea ou intramuscular a cada 2 ou 3 horas, devido ao seu tempo de meia-vida plasmática (SGROTT; PIOVEZAN, 2015).

4.2.1.4 Fentanila

Potente analgésico narcótico com início rápido e duração curta de ação quando administrado por via parenteral. Amplamente utilizado para o tratamento da dor crônica no período trans-operatório, porém mostra-se um potente depressor respiratório (HANSON, 2012). De acordo com Hu, Flecknell e Liles (1992) foi observado este mesmo efeito quando administrado por via intraperitoneal em ratos, embora seja indicada na dose de 0,4mg/kg para ratos e camundongos (UNIVERSITY OF ILLINOIS, 2014). Geralmente fornece analgesia de boa qualidade quando utilizado mesmo em baixa dosagem devido à sua alta seletividade por receptores μ opioides (LERCHE; MUIR, 2012). Usada em sobredose, foi demonstrada por Kofke et al. (1996) alteração histopatológica cerebral em ratos, o que confere neurotoxicidade deste fármaco, bem como de seus análogos. Portanto, é contraindicada a utilização pela via transdérmica, sob a forma de adesivo, na qual a menor formulação possui uma dose extremamente alta para roedores (FOLLEY, 2014).

4.2.1.5 Alfentanila

Opioide sintético, derivado da fentanila, 25 vezes mais potente que a morfina, com período de ação de apenas 2 a 5 minutos, o que limita seu uso em ratos e camundongos. Sua potência e meia-vida de eliminação são menores que a da fentanila, porém com as mesmas propriedades farmacológicas da fentanila e da sufentanila. Da mesma forma que os outros opioides, causa bradicardia e depressão respiratória e assim como a sufentanila é mais lipossolúvel e apresenta maior ligação às proteínas plasmáticas que a fentanila (STEAGALL; LUNA, 2012). A alfentanila induz também a hipotermia significativa quando administrada por via intravenosa em ratos (COX et al., 1997). Devido a estes fatores, a via transdérmica seria uma

alternativa para sua utilização, uma vez que o fármaco é bem absorvido desta forma devido a sua alta lipossolubilidade (GUTSTEIN; AKIL, 2006).

4.2.1.6 Remifentanila

Opioide agonista puro de receptores μ , com potente atividade analgésica e sedativa. Possui curta duração (PANLILIO; SCHINDLER, 2000) e rápida biotransformação por esterases plasmáticas, o que sugere seu uso somente por via intravenosa sob infusão contínua. Não apresenta efeito cumulativo o que demonstra sua rápida depuração farmacológica. Pode causar bradicardia, redução da pressão arterial, bem como depressão respiratória significativa (MASSONE, 2011).

4.2.1.7 Sufentanila

Agente opioide cerca de 100 vezes mais potente que a morfina, com duração de ação em torno de 20 minutos. Assim como outros fármacos desta classe, promove bradicardia, no entanto, não se observa hipotensão logo após a administração (FANTONI; CORTOPASSI, 2008). Tem boa aplicabilidade por via epidural para fornecer analgesia pós-operatória em procedimentos que acarretam dores torturantes (COLPAERT et al., 1996).

4.2.1.8 Tramadol

Agente opioide analgésico de ação central (SOUSA; ASMAWI, 2015) e periférica (SOUSA, 2009) com fraca ligação em receptores μ , apresentando baixa afinidade por estes, porém, alta seletividade. Aparenta envolver a receptação de noradrenalina e serotonina como mecanismo de ação adicional (BRANSON; GROSS, 2003). Sua atividade opioide advém da segunda fase da biotransformação hepática em um metabólito ativo. Devido às suas características farmacocinéticas, este fármaco é bem absorvido quando utilizado por via oral em animais (STEAGALL; LUNA, 2012), apesar de sofrer metabolismo de primeira passagem, assim como a morfina, apresenta cerca de 90% de biodisponibilidade (SOUSA, 2009), possibilitando seu uso por esta via de administração (CANNON et al., 2010). Ainda de acordo com Cannon et al. (2010), a utilização de cubos de gelatina contendo tramadol, torna-se

uma alternativa para a administração prévia do analgésico no período pré-operatório, praticamente não produzindo depressão do sistema respiratório em ratos. Além disso, se mostrou eficaz na redução da dor pós-operatória melhorando a recuperação de ratos Wistar após ooforectomia (GUZMAN-SILVA et al., 2007). Sousa e Asmawi (2015) mostraram que o tramadol apresenta um efeito analgésico local que parece ser semelhante ao de um anestésico local. Pode ser utilizado como agente único ou em combinação com anti-inflamatórios não esteroidais na janela terapêutica de 1-20mg/kg de peso por via oral ou subcutânea (GRANT, 2016), sendo seu efeito analgésico dose-dependente (SOUSA, 2009). É indicado para o tratamento de dor moderada a grave (SOUSA; ASMAWI, 2015).

4.2.1.9 Buprenorfina

Classificada como agonista parcial de receptores μ , a buprenorfina se ativa com alta afinidade, porém não atinge a plenitude e dissocia-se deles lentamente, o que pode explicar a ausência de reversão da depressão respiratória por um antagonista (WELCH; MARTIN, 2005). Parece ser o opioide mais utilizado em ratos e camundongos fora do Brasil (CURTIN et al., 2009). Promove analgesia moderada com mínima sedação que dura de 6 até 8 horas quando administrada por via intravenosa (ROBBINS, 2010), sendo seus efeitos adversos raros, onde a depressão respiratória aparenta ser o mais proeminente (PLUMB, 2015). De acordo com Curtin et al. (2009), um único tratamento com buprenorfina por via subcutânea foi capaz de causar insensibilização em um modelo de dor pós-operatória em ratos no que tange a hiperalgesia tanto quanto a alodinia, podendo-se usufruir de 0,05-0,1mg/kg nesta via (FLECKNELL; RICHARDSON; POPOVIC, 2007; PLUMB, 2015). Já Murray, Pekow e Borkowski (2000) relatam que, não há garantia de que as formulações orais de analgésicos, independentemente de sabor ou formulação escolhida, será voluntariamente ingerida por um dado roedor em quantidade suficiente para proporcionar analgesia eficaz, contudo a administração de buprenorfina por via oral misturada com gelatina com sabor possui efeito analgésico eficaz em ratos, viabilizando esta via de administração.

4.2.1.10 Butorfanol

É considerado predominantemente um agonista de receptores κ , entretanto pode atuar também como agonista parcial ou como antagonista nos receptores μ . Produz analgesia equivalente à buprenorfina, mas parece provocar mais sedação em doses equianalgésicas (SCHUMACHER; BASNAUM; WAY, 2014). As doses recomendadas por Gades et al. (2000) são as de 2mg/kg para ratos e 5mg/kg para camundongos em um intervalo de tempo de 1 a 2 horas para ambas as espécies, administrado via subcutânea. Já Araújo (2010) preconiza a utilização de doses de 0,2-2mg/kg a cada 2 a 4 horas, podendo ser indicada além da via subcutânea, as vias intramuscular e intraperitoneal, sendo seus efeitos adversos menos severos do que quando utilizados agonistas opioides puros (PLUMB, 2015).

4.2.1.11 Oximorfona

Potente agonista de receptores μ opioide, este fármaco é utilizado para o tratamento da dor aguda ou crônica, de intensidade moderada a severa em ratos e camundongos (SHUEY et al.; 2007). Pode ser administrado tanto por via enteral quanto parenteral (SHUEY et al.; 2008), sendo que nesta última, a via subcutânea é preconizada por Flecknell, Richardson e Popovic (2007) na variação de dose de 0,2-0,3mg/kg, tendo seus efeitos adversos, similares aos da morfina (PLUMB, 2015).

4.2.2 Anti-Inflamatórios Não Esteroidais

4.2.2.1 Carprofeno

Tem ação preferencial em COX-2 e demonstrou proporcionar analgesia suficiente para aliviar a dor pós-operatória aguda em ratos submetidos à laparotomia, sendo uma alternativa ao uso de fármacos opioides (CANNON et al., 2011). Porém, Matsumiya et al. (2012) revelaram que, sob o mesmo procedimento, o carprofeno seria eficaz somente em doses muito mais altas do que as preconizadas atualmente, o que sustentaria o aparecimento de efeitos adversos que incluem diarreia, anorexia, úlcera gastrintestinal e nefrotoxicidade (CANNON et al., 2011). Plumb (2015) sugere a dose de 5mg/kg para ratos e camundongos por via subcutânea a cada 12-24 horas

e, Flecknell et al. (1999) indica também por via oral sob a forma de gelatina aromatizada, nesta mesma dose.

4.2.2.2 Meloxicam

Fármaco de longa ação que reduz a dor inflamatória por inibição da síntese de prostaglandina (TUBBS et al., 2011), com preferência para a enzima COX-2 e, com alguma atividade em COX-1. Ao lado do carprofeno, são os fármacos anti-inflamatórios comumente utilizados em ratos e camundongos para promover analgesia (KENDALL et al., 2014) quando se tem dor classificada de moderada a severa, sendo as dosagens preconizadas por McErlane (2016), 1mg/kg a cada 24 horas para ratos e, 5mg/kg a cada 24 horas para camundongos pelas vias oral ou subcutânea. Podem ser observados distúrbios renais e gastrintestinais como possíveis efeitos adversos (PLUMB, 2015).

4.2.2.3 Flunixin Meglumine

Fármaco não narcótico, não seletivo para COX e com potência analgésica superior à meperidina em ratos e camundongos quando administrada por via subcutânea na dose de 2,5mg/kg, uma vez ao dia (PLUMB, 2015). Sua atividade pela administração intramuscular é comparável àquela após administração subcutânea além de ter boa absorção por via oral (CIOFALO et al., 1977). Tubbs et al. (2011) não verificaram adequada analgesia deste fármaco nesta dosagem, duas vezes ao dia em camundongos após hepatectomia parcial, indicando que o efeito da analgesia visceral pode não ocorrer como evidenciado em outras espécies (DE PAULI, 2002). Assim como os outros AINE, pode levar ao aparecimento de efeitos indesejáveis caso extrapole-se as dosagens recomendadas (CANNON et al., 2011).

4.2.2.4 Cetoprofeno

Atua de forma não seletiva bloqueando ambas as isoenzimas da ciclooxigenase na cascata do ácido araquidônico. Tem sido utilizado com segurança e eficiência na dose de 2-5mg/kg administrado pela via subcutânea, uma vez ao dia, para o tratamento da dor pós-operatória leve em ratos e camundongos (SHIENTAG et al.,

2012). Terapias analgésicas advindas da administração oral do fármaco podem causar irritação gástrica e efeitos adversos nos rins. Já a aplicação tópica em gel, pode contornar os distúrbios gastrintestinais e proporcionar níveis do fármaco, relativamente consistentes no local de ação (RATHORE et al., 2013).

4.2.2.5 Ácido acetilsalicílico

Dentre os AINE, o ácido acetilsalicílico é tido como o anti-inflamatório padrão. Possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas por inibição não seletiva da COX, além de promover inibição da agregação plaquetária (TASAKA, 2011). Quando utilizado por via oral ou intravenosa, sofre rápida depuração, tendo somente 8 minutos de meia-vida plasmática e, aproximadamente 60% de biodisponibilidade (WIENTJES; LEVY, 1988). Mesmo assim Seabra, Pompeu e Valenti, (2015) indicam a dose de 100mg/kg por via oral para ratos a cada 12 horas. Já pela via subcutânea, 20mg/kg e por meio da via intraperitoneal, 100-120mg/kg a cada 12 horas para ratos e camundongos.

4.2.2.6 Dipirona

Analgésico e antitérmico, sem atividade anti-inflamatória, é também denominada de metamizol (MALTA, 2007). A dipirona parece atuar dessensibilizando nociceptores periféricos (REIS; ROCHA, 2006) além de inibir a isoenzima COX-3, desta forma, conferindo fraca ação anti-inflamatória porém, sendo eficaz no alívio de dores leves a moderadas, inclusive em dores viscerais. Quando aplicada por via intramuscular, aumenta-se o risco de reações locais e formação de abscessos (TASAKA, 2011), portanto recomenda-se a administração por via subcutânea ou intraperitoneal, na variação de 50-600mg/kg para ratos a cada 8 horas (SEABRA; POMPEU; VALENTI, 2015). Tasaka (2011) alerta que, na administração pela via intravenosa, indivíduos sensíveis podem sofrer choque anafilático.

4.2.2.7 Paracetamol

Também denominado de acetaminofeno, é um inibidor não seletivo da COX, agindo inclusive na COX-3, que possui potentes efeitos analgésico e antipirético,

porém, não evidencia efeito anti-inflamatório algum (BOTTING, 2000). Está indicado para dor leve a moderada na dose de 1-2mg/ml na água (ONG; RODRIGUES, 2013), sendo o analgésico de primeira linha em casos de osteoartrite (STOELTING et al., 2015). Bauer et al. (2003) sugeriram a administração prévia de paracetamol na água de beber dos animais dois dias antes do procedimento cirúrgico como terapia analgésica confiável, uma vez que relataram nefro e hepatotoxicidade quando administrado por via intraperitoneal. De acordo com os Procedimentos Experimentais do Biotério da Faculdade de Ciências Farmacêuticas e Instituto de Química da Universidade de São Paulo (2010), a utilização de 200mg/kg de paracetamol dissolvidos na água disponível no bebedouro deve estar presente no período pós-operatório devendo, o consumo de água, ser muito bem monitorado, entretanto; Seabra; Pompeu; Valenti (2015), indicam a janela terapêutica de 110-305mg/kg no intervalo de tempo de 12 horas, pelas vias oral e intraperitoneal, tanto para ratos quanto para camundongos.

4.2.3 Outros fármacos com atividade analgésica

4.2.3.1 Cetamina

Classificada como anestésico dissociativo, amplamente utilizado para roedores, nos quais, produz um estado de catalepsia, sedação superficial e profunda analgesia (ALVES; DÓREA; ANDRADE, 2010), além de possuir atividade anticonvulsiva em camundongos (MOHAMMAD; AL-BAGGOU; NASER, 2011). O efeito analgésico quando administrado como anestésico dissociativo, pode se prolongar até momentos pós recuperação anestésica do animal (UNIVERSITY OF COLORADO, 2012). Em doses baixas, é utilizada para o controle da dor, em razão da sua ação antagonista sobre os receptores NMDA presentes na medula espinhal, os quais estão envolvidos no processo de modulação da informação nociceptiva proveniente de tecidos periféricos (KLAUMANN; FILHO; NAGASHIMA, 2013). Na sua utilização no período pós-operatório, é considerado um fármaco eficaz na redução da dor e do consumo de outros analgésicos suplementares (OLIVEIRA et al., 2004). Mohammad, Al-Baggou e Naser (2011) sugeriram a via intraperitoneal como via de administração ideal para a dose de 2,15mg/kg de cetamina, onde, em concomitância com a utilização de 10,17mg/kg de metoclopramida, a dose analgésica de cetamina

seria 0,68mg/kg para camundongos, viabilizando analgesia para dores agudas bem como sedação e hipnose com menores efeitos adversos do fármaco dissociativo tais como taquiarritmias, depressão respiratória, mioclonia e alucinações (WOUDEN; MILLER, 2014).

4.2.3.2 Lidocaína

Anestésico local com propriedade bloqueadora de canais de sódio e, em menor proporção, canais de potássio e cálcio. Possui um mecanismo central de analgesia manifestado como efeito antinociceptivo (RYKACZEWSKA-CZERWIŃSKA, 2006). Tem sido utilizada para uma variedade de fins terapêuticos diferentes da anestesia local, como quando administrada por via intravenosa para produzir analgesia pós-operatória em animais (MOORE; BURNEY, 1979). Boer et al. (1980) utilizaram as vias oral e retal como possibilidades para a administração de lidocaína em ratos, porém com significativo desvio de primeira passagem hepática. De acordo com o Formulário de Informações Gerais sobre Medicamentos da University of British Columbia (2016), as doses de lidocaína para ratos e camundongos, não devem exceder 7mg/kg se administrada por via subcutânea, para que não sejam observados efeitos adversos tais quais depressão, ataxia e tremores musculares (PLUMB, 2015).

4.2.3.3 Bupivacaína

Anestésico local com mecanismo de ação semelhante ao da lidocaína porém, com diferentes duração de ação e potência, sendo significativamente maiores que a lidocaína. Quando utilizada por via epidural, possui mais efeito sobre a nocicepção do que sobre a atividade locomotora, o que a torna útil quando usada por esta via de administração (SCHULMAN; STRICHARTZ, 2014). Apresenta maior cardiotoxicidade comparada a outros anestésicos locais mas tem boa aplicabilidade quando administrada previamente no local da incisão cirúrgica. Recomenda-se não ultrapassar 8mg/kg na concentração de 0,25%, por via subcutânea tanto para ratos quanto para camundongos (Rodent Anesthesia and Analgesia Formulary, 2016).

4.2.3.4 Metoclopramida

Antiemético de ação central com função antidopaminérgica, demonstrou ter eficácia para o alívio da dor em camundongos quando administrada por via intraperitoneal (RAMASWAMI; BAPNA, 1986). Apesar de não ser classificada como analgésico ou anti-hiperalgésico, a dose de 5mg/kg em ratos, aumentou significativamente os efeitos analgésicos da morfina, contudo, a morfina exacerba a disfunção motora induzida pela metoclopramida nesses animais (KAMERMAN; BECKER; FICK, 2007).

4.3 Protocolos analgésicos para serem utilizados em ratos e camundongos na experimentação animal

Para procedimentos que cursem com dores leves, tais como, implantação de cateter intravenoso, colocação de brinco, corte de cauda, ressecção auricular, implante de tumor superficial, linfadenectomia superficial, procedimentos oftálmicos básicos, múltiplas injeções, implantação de eletrodo cerebral e vasectomia (BARAN, 2015; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2016); onde, alguns sinais clínicos, como perda de peso, desidratação, piloereção, isolamento individual, postura encurvada, aumento do tempo de sono e vocalização ao ser tocado, específicos para camundongos e; perda de peso, piloereção e postura encurvada, hipotermia, descarga ocular, lambeduras, agressividade e vocalização, geralmente para os ratos (RIVERA, 2002); ajudarão o pesquisador a identificar este nível de dor; preconiza-se o uso de anestesia local associada a fármacos anti-inflamatórios não esteroidais como o carprofeno ou o meloxicam ou ainda, anestésicos locais juntamente com a buprenorfina (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2016).

Procedimentos tais como pequenas incisões para laparotomia, tireoidectomia, orquiectomia, cesariana, hipofisectomia, timectomia, acesso à veia porta, colocação de implante intracerebral e transferência de embrião caracterizam como potenciais para dor moderada nestes animais (BARAN, 2015; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2016), demonstrados pelos camundongos como: perda de peso e desidratação moderadas, pálpebras parcialmente fechadas, alterações no padrão respiratório, aumento de movimento das vibrissas, possíveis contorções com

arranhões, mordeduras e automutilação, corrida repentina e vocalização agressiva e; para os ratos; perda de peso moderada, pálpebras parcialmente fechadas, manchas de porfirina ao redor dos olhos e nariz, comportamento de exploração reduzido, vocalização excessiva, lambeduras e mordeduras (UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA, 2015); auxiliarão o pesquisador a identificar este nível doloroso encaminhando para a utilização de anestesia local associado à um antiinflamatório não esteroide como o carprofeno ou o meloxicam, associado ainda a um opioide tal como a buprenorfina ou o tramadol (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2016).

Já para procedimentos que acarretam dor severa onde exemplificam-se grandes incisões para laparotomia ou incisões em órgãos, toracotomia, transplante de órgãos, procedimentos ortopédicos em geral, modelos de trauma, modelos com indução de tumores invasivos e queimaduras (BARAN, 2015; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2016), tem-se os sinais clínicos mais evidenciados, onde em camundongos observa-se perda de peso e desidratação severas, perda de musculatura da região dorsal, globo ocular retraído à órbita, movimentação das vibrissas diminuída, postura encurvada, abdômen distendido, ataxia, isolamento do grupo, hipotermia e diminuição da vocalização e; nos ratos, tem-se perda de peso e desidratação severa, perda de musculatura da região dorsal, os olhos encontram-se totalmente fechados, postura encurvada, abdômen distendido, hipotermia, automutilação, depressão e, diminuição da vocalização bem como o animal se torna arresponsivo a estímulos externos (UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA, 2015). Sinais estes, não mais importantes que os demais, porém que servirão de apoio ao pesquisador à identificação de dor grave, direcionando-o a escolha de analgésicos mais potentes em associação com outros fármacos ou técnicas, na intenção de sanar ou no mínimo, amenizar a dor do animal, como por exemplo; a utilização de anestesia local em concomitância com antiinflamatórios não esteroides, como o carprofeno ou o meloxicam e, opioides fortes como a morfina ou a metadona, por no mínimo 3 dias consecutivos (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2016).

De acordo com a Comissão de Ética no Uso de Animais de Experimentação da Fundação Oswaldo Cruz (2008), as injeções por via subcutânea devem ser nas regiões nugal e dorsal para ambas as espécies podendo extrapolar para base da cauda somente em camundongos, tendo o volume máximo para administração de

5ml/kg/local de aplicação para ratos e 0,5ml por camundongo. Para aplicações por via intramuscular, as regiões da face posterior da coxa e do quadríceps são as preconizadas com volume máximo de 0,1ml/kg/local de aplicação em ratos e 0,2ml para camundongo (CEUA, 2008; HANKERSON, 2014). Já em injeções intravenosas, os melhores acessos seriam as veias safenas e laterais da cauda para ratos e, laterais da cauda e femorais para camundongos, sendo que o volume máximo de analgésico a ser administrado não poderia ultrapassar 20ml/kg em ratos (HANKERSON, 2014) e 0,2ml/animal nos camundongos (CEUA, 2008). A via intraperitoneal também pode ser utilizada abordando-se pelo quadrante lateral inferior direito em ambas as espécies não ultrapassando o volume de 10ml/kg nos ratos e 1ml/animal nos camundongos (CEUA, 2008; HANKERSON, 2014).

4.4 Métodos alternativos para analgesia em ratos e camundongos

Embora a dor aguda e a crônica sejam habitualmente controladas com intervenções farmacológicas, alguns métodos complementares de analgesia podem ser úteis na redução da utilização de analgésicos, com o objetivo de diminuir os efeitos adversos provenientes do uso destes fármacos, assim, melhorando a qualidade de vida e o bem-estar dos que usufruem desta terapia (VALE, 2006).

Dentre as modalidades analgésicas não farmacológicas com boa aplicabilidade em ratos e camundongos estão: estimulação elétrica transcutânea, crioterapia, ozonioterapia, acupuntura e eletroacupuntura.

A estimulação elétrica transcutânea (TENS) é uma técnica simples e não invasiva de analgesia com variedades de frequência e intensidade ajustadas para serem aplicadas em situações que culminam em dores agudas (SANTUZZI et al., 2008) promovendo o alívio imediato da dor por meio da liberação de opioides endógenos no sistema nervoso central (SATO et al., 2012). Possui fácil aplicabilidade, além de ter baixo custo para aplicação e pouca incidência de efeitos adversos (TELLES et al., 2011). De acordo com Santuzzi et al. (2008) a utilização da eletroterapia em associação com a crioterapia pode produzir um estado de hiperanalgesia que resulta da potencialização analgésica da combinação de ambas as técnicas.

A crioterapia parece atuar produzindo vasoconstrição local por meio do frio, reduzindo de forma gradativa a transmissão de impulsos elétricos nos nervos

sensitivos e o consumo de oxigênio no tecido, assim, aumentando o limiar para o estímulo doloroso (ARAGÃO, OSORIO, ABDON; 2007). Esta técnica é mais indicada para lesões agudas e processos inflamatórios principalmente advindos do sistema musculoesquelético (SANTUZZI et al., 2008).

O ozônio é um gás medicinal tido como uma ferramenta clínica que contém uma ampla gama de aplicações terapêuticas, inclusive o manejo da dor (RADE, 2014). Seu mecanismo de ação é complexo e cursa com liberação de endorfinas bloqueando o sinal nocivo, além de promover hipoestimulação de nociceptores, aumentando o limiar doloroso. A ozonioterapia também consegue levar a um relaxamento muscular satisfatório (BOCCI, 2005). Quando administrado pela via subcutânea ou intra-articular em ratos, possui efeito anti-inflamatório eficaz em casos agudos de dor leve (RADE, 2014). Já na lesão traumática do nervo ciático de ratos, Ozturk et al. (2016) não obtiveram sucesso na terapia antiálgica utilizando a ozonioterapia.

A acupuntura é uma técnica milenar da medicina tradicional chinesa em que se utilizam agulhas para o alívio da dor (LEE; HSU, 2014) porém somente recentemente teve aceitação na medicina veterinária, após sua utilização em roedores demonstrando cientificamente sua eficácia nos animais (GAERTNER et al., 2008). Possui um complexo e vasto mecanismo de ação ainda não totalmente esclarecido (LEE; HSU, 2014) mas que parece produzir e liberar endorfinas, além de outras substâncias de forma natural, devido a microinflamação causada pela inserção da agulha no tecido tegumentar do animal, desta forma, aliviando ou até mesmo inibindo o processo doloroso (ALVARENGA; AMARAL; STEFFEN, 2014). Eshkevari et al. (2015) relatam ainda que, fazem parte deste mecanismo de ação, as áreas que são ricas em terminações ou fibras nervosas, do tipo A e C aferentes, as quais presentes em maior quantidade na pele e na musculatura do rato, indicam os pontos de acupuntura nesta espécie, desempenhando papel importante na inibição periférica da dor. A técnica pode ser utilizada, no período pré-operatório com a finalidade de sedação, redução do stress e intensificação da analgesia por liberação de opioides endógenos; no período trans-operatório como adjuvante na redução do consumo de anestésicos voláteis e; no período pós-operatório, no intuito de controlar a dor, reduzindo ainda mais o consumo de fármacos opioides e/ou seus efeitos adversos (ORTENZI, 2006).

A eletroacupuntura é um método terapêutico semelhante a acupuntura em si, porém com a introdução de corrente elétrica de baixa intensidade e frequência variável nas agulhas metálicas inseridas no corpo do animal (SILVA, 2009). Entretanto, Huang et al. (2002) constataram confiabilidade no aumento da intensidade, objetivando maior analgesia, em ratos. Possui mecanismo de ação complexo, com bloqueio da dor por ativação de uma variedade de substâncias químicas bioativas, tais como, opioides, citocinas pró-inflamatórias e serotonina, por meio de processos periféricos, espinal e supraespinal (ZHANG, 2014). Mao-Ying et al. (2006) relatam que a terapia com eletroacupuntura só se faz eficaz na fase inicial da dor no caso de melanoma cutâneo em ratos, contraindicando a técnica na fase tardia desta afecção. Em contrapartida, de acordo com Wang et al. (2016), a administração de uma subdose de morfina em concomitância ao procedimento de eletroacupuntura, produziu boa eficácia analgésica, sem efeitos adversos do opioide.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho serviu de embasamento para a elaboração do *Manual de Analgesia em Ratos e Camundongos: Fármacos, Doses e Técnicas Alternativas Não Farmacológicas*, onde, foram apresentadas as principais características dos fármacos mais empregados nos animais utilizados em experimentação (ratos e camundongos). Foram indicados os fundamentos para escolha de protocolos analgésicos bem como, apresentadas de forma sucinta técnicas analgésicas alternativas. Existiu a necessidade da produção do manual de consulta rápida, tamanha quantidade de informações presente na literatura atual.

REFERÊNCIAS

ALVARENGA, Tiago Fernandes; AMARAL, Camila Gonçalves; STEFFEN, Claudia Pivetta. Ação da Acupuntura na Neurofisiologia da Dor: Revisão Bibliográfica. **Revista Amazônia Science & Health**, Palmas, v.2, n.4, p.29-36, Outubro-Dezembro 2014.

ALVES; Túlio César Azevedo; DÓREA, Edilma Maria Lima; ANDRADE, Rogério Franco. *In*: SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 8ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p.406.

ARAGÃO, Alaíde; OSORIO, Rodrigo Alexis; ABDON, Ana Paula. O Efeito Antinociceptivo da Crioterapia em Modelo Animal. *In*: XI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação, 2007. Universidade do Vale do Paraíba, 2007. p.1748-1751.

ARAÚJO, Sofia Alexandra Cabral. Anestesia em Roedores. 2010. 37f. **Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária)** – Universidade do Porto, Porto. 2010.

BARAN, Szczepan; JOHNSON, Elizabeth; PERRET-GENTIL, Marcel. **Fundamentals of Pain Assessment in Rodents**, San Diego, CA, p.1-24, 2015.

BAUER, David J; CHRISTENSON, Jay T; CLARK, Kirpal R; POWELL, Stephanie K; SWAIN, Rodney A. Acetaminophen as a Postsurgical Analgesic in Rats: A Practical Solution to Neophobia. **Contemporary Topics**, Milwaukee, v.42, n.2, p.20-25, Março 2003.

BOCCI, Velio. The Clinical Application of Ozone Therapy. *In*: **Ozone – A New Medical Drug**. 1ªed. Dordrecht-Países Baixos: Springer, 2005. p.208

BOER, A. G. de; BREIMER, D. D., PRONK, J., GUBBENS-STIBBE, J. M. Rectal Bioavailability of Lidocaine in Rats: Absence of Significant First-pass Elimination. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Leiden-Holanda, v.69, n.7, p.804-807, Julho 1980.

BORER-WEIR, Kate. Analgesia. *In*: CLARKE, K.W; TRIM, C.M; HALL, L.W. **Veterinary Anaesthesia**. ed 11. Saunders Elsevier. 2014. p.102-104.

BOTTING, Regina M. Mechanism of Action of Acetaminophen: Is There a Cyclooxygenase 3? **Clinical Infectious Diseases**, Londres, v.31, n.5, p.202-210, Janeiro 2000.

BRANSON, Keith R; GROSS, Marjorie E. Agonistas e Antagonistas Opioides. *In* ADAMS, H. Richard. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p243.

BRASIL. Lei nº 11.794 de 8 de Outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências.

Diário Oficial da União, Brasília, DF. 8 de Outubro de 2008. Acesso em 6 de Maio de 2015. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2007-2010/2008/lei/l11794.htm

BRASIL. MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO – CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL - DIRETRIZ BRASILEIRA PARA O CUIDADO E A UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA FINS CIENTÍFICOS E DIDÁTICOS – DBCA. 2013. p26-27. Acesso em 16 de Julho de 2015. Disponível em http://www.cobea.org.br/arquivo/download?ID_ARQUIVO=20.

CANNON, Coralie Zegre; KISSLING, Grace E; GOULDING, David R; KING-HERBERT, Angela P; BLANKENSHIP-PARIS, Terry. Analgesic effects of tramadol, carprofen or multimodal analgesia in rats undergoing ventral laparotomy. **Lab Animal**, New York, v.40, n.3, p.85-93, Março 2011.

CANNON, Coralie Zegre; KISSLING, Grace; HOENERHOFF, Mark; KING-HERBERT, Angela; BLANKENSHIP-PARIS, Terry. Evaluation of dosages and routes of administration of tramadol analgesia in rats using hot-plate and tail-flick tests. **Lab Animal**, New York, v.39, n.11, p342-351, Novembro 2010.

CEUA – FIOCRUZ. **Manual de Utilização de Animais – FIOCRUZ**, 1ªed, Rio de Janeiro: Fiocruz, p.16-19, 2008.

CHIANG, Yao-Chang; HUNG, Tsai-Wei; LEE, Cynthia Wei-Sheng; YAN, Jia-Ying; HO, Ing-Kang. Research Enhancement of tolerance development to morphine in rats prenatally exposed to morphine, methadone, and buprenorphine. **Journal of Biomedical Science**, v.17, n.46, p.1-10, Junho 2010.

CIOFALO, V. B.; LATRANYI, M. B.; PATREL, J. B.; TABER, R. I. Flunixin meglumine: A Non Narcotic Analgesic. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.200, n.3, p.501-507, Março 1977.

CLARK, Michelle; FINKEL, Richard; REY, Jose; WHALEN, Karen. Opioides. *In Farmacologia Ilustrada*. 5ªed. Porto Alegre: Artmed, 2011. p173.

COLPAERT, FC; LEYSEN, JE; MICHIELS, M; van der Hoogen, RH. Epidural and intravenous sufentanil in the rat: analgesia, opiate receptor binding, and drug concentrations in plasma and brain. **Anesthesiology**. v.65, n.1, p41-49, Julho 1986.

CONCEA – Resolução Normativa nº 27 de 23 de Outubro de 2015. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF. 27 de Outubro de 2015. Acesso em 27 de Junho de 2016. Disponível em http://nharvey.icb.usp.br/corpoeditorial/ARQUIVOS/etica-animal/RESOLUCAO_NORMATIVA_27_DE_23_DE_OUTUBRO_DE_2015.pdf

COX, Eugene; VAN HEMERT, Jeanine; TUKKER, Erika; DANHOF, Meindert. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effect of alfentanil in rats. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**. v38. n2. Outubro. 1997. p99-108.

- DE PAULI, Antônio Carlos. **Abdome Agudo Equino: Controle da Dor**. 2002. 53f. Monografia (Medicina Veterinária) – Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba.
- ESHKEVARI, Ladan; MULRONEY, Susan E; EGAN, Rupert; LAO, Lixing. Effects of Acupuncture, RU-486 on the HypothalamicPituitary-Adrenal Axis in Chronically Stressed Adult Male Rats. **Endocrinology**, Georgetown, v.156, n.10, p.3649-3660, Outubro 2015.
- FANTONI, Denite Tabacchi; CORTOPASSI, Silvia Renata Gaido. Terapêutica do Sistema Nervoso: Hipnoanalgésicos. *In* ANDRADE, Silvia Franco. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3ªed. São Paulo: Roca, 2008. p474.
- FANTONI, Denise Tabacchi; MASTROCINQUE, Sandra. Fisiopatologia e Controle da Dor Aguda. *In*: FANTONI, Denise Tabacchi; CORTOPASSI, Silvia Renata Gaido. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2ªed. São Paulo. Roca, 2010. p.531.
- FEIJÓ, AGS; BRAGA, LMGM; PITREZ, PMC. **Animais na pesquisa e no ensino: aspectos éticos e técnicos**. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2010. 421p.
- FENNESSY, MR; RATTRAY, JF. Cardiovascular Effects of Intravenous Morphine in the Anaesthetized Rat. **European Journal of Pharmacology**. v.14. n.1. p.1-8. 1971.
- FLECKNELL, P. **Anestesia de animais de laboratorio**. Zaragoza. Acribia S.A.1998. p. IX.
- FLECKNELL, Paul. Notes on pain, pain assessment in animals, analgesics, pain relief and research. *In*: **ANZCCART WORKSHOP**, 1999, Adelaide. p.5.
- FLECKNELL, Paul. A; ORR, H. E.; ROUGHAN, Johnny V.; STEWART, R. Comparison of the effects of oral or subcutaneous carprofen or ketoprofen in rats undergoing laparotomy. **The Veterinary record**, Newcastle, v.144, n.3, p.65-67, Janeiro 1999.
- FLECKNELL, Paul; RICHARDSON, Claire; POPOVIC, Aleksandar. Laboratory Animals. *In*: LUMB & JONES. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4ªed. Australia: Blackwell Publishing, 2007. p.767.
- FOLLEY, Patricia L. Current Option for Providing Sustained Analgesia to Laboratory Animals. **Lab Animal**. Nova Iorque, v.43, n.10, p.364-371, Outubro 2014.
- GAERTNER, Diane J; HALLMAN, Troy M; HANKERSON, Claire F; BATCHELDER, Margaret A. Anesthesia and Analgesia for Laboratory Rodents. **Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals**. 2ªed. San Diego-CA: Academic Press, 2008. p.239-297.
- GADES, NM; DANNEMAN, PJ; WIXSON, SK; TOLLEY, EA. **Contemporary Topics in Laboratory Animal Science**, Memphis, v.39, n.2, p.8-13, Março 2000.
- GRANT, Karen. **Rat Medication Guide**. Disponível em: <http://ratguide.com/meds/analgesics/tramadol.php>. Acesso em: 17 novembro 2016.

Guide For The Care And Use Of Lab Animals – Capítulo 1. 8ªed, 2010. p.31-34.

Guidelines for Pain and Distress in Laboratory Animals: Responsibilities, Recognition and Alleviation. p1. 2015.

GUTSTEIN, Harold B.; AKIL, Huda. Analgésicos opioides. *In* Goodman & Gilman. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11ªed. São Paulo. Artmed. 2006. p.502-510.

GUZMAN-SILVA, Maria Angelica; POLLASTRI, Carlos Eduardo; PANTALEÃO, Jose Augusto Soares; DE CARVALHO, Ana Carolina Bergmann; HENRIQUES, Helene Nara; CAMARA, Natersia Rosa, PACHECO, Juliana Tomaz; BOAVENTURA, Gilson Teles. Tramadol minimizes potential pain during post-oophorectomy in Wistar rats. *In*: **6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences**, 2007, Tóquio-Japão.

HANKERSON, Claire F. Critical Care Management for Laboratory Rats. *In*: **Critical Care Management for Laboratory Mice and Rats**. 1ªed. Boca Raton: CRC Press, 2014. p.128.

HANSON, Glen. Analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios. *In* GENNARO, Alfonso R. Remington – **A Ciência e a Prática da Farmácia**. 20ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p1508.

HASANI, Antigona; SOLJAKOVA, Marija; JAKUPI, Muharrem; USTALAR-OZGEN, Serpil. Preemptive analgesic effects of Midazolam and Diclofenac in Rat Model. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**. v.11. Março 2011. p.111-118.

HE, Li.; KIM, Joseph.;OU, Chrissi.; McFADDEN, Whitney, VAN RIJN, Richard, M.; WHISTLER, Jennifer L. Methadone antinociception is dependent on peripheral opioid receptors. **The American Pain Society – Journal of Pain**. São Francisco, CA, v.10, n.4, p.369-379, Abril 2009.

HELLYER, Peter. W.; ROBERSON, Sheilah. A.; FAILS, Anna. D. Pain and its Management. *In*: **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4ªed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. p.31.

HOTLMAN, Joseph; WALA, Elzbieta P. Characterization of the Antinociceptive and Pronociceptive Effects of Methadone in Rats. **Anesthesiology**, Lexington – Kentucky, v106, n3, p.563-571, Março 2007.

HU, C.; FLECKNELL, P. A.; LILES, J. H. Fentanyl and medetomidine anaesthesia in the rat and its reversal using atipamazole and either nalbuphine or butorphanol. **Lab Animal**. v.26, n.1, p.15-22, Janeiro 1992.

HUANG, Cheng; WANG, Yun; HAN, Ji-Sheng; WAN, You. Characteristics of electroacupuncture-induced analgesia in mice: variation with strain, frequency, intensity and opioid involvement. **Brain Research**, Beijing, v.945, n.1, p.20-25, Julho 2002.

KAMERMAN, Peter; BECKER, Nicole; FICK, Linda. Interactions Between Metoclopramide and Morphine: Enhanced Antinociception and Motor Dysfunction in Rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, Johannesburg, South Africa, v.34. p.106-112. Junho 2007.

KLAUMANN, Paulo Roberto; FILHO, José Carlos Kloss; NAGASHIMA, Julio Ken. Anestésicos Locais. *In*: KLAUMANN, Paulo Roberto; OTERO, Pablo Ezequiel. **Anestesia Locorregional em Pequenos Animais**. 1ªed. São Paulo: Roca, 2013. p.39.

KENDALL, Lon V; HANSEN, Ryan J; DORSEY, Kathryn; KANG, Sooah; LUNGHOFFER, Paul J; GUSTAFSON, Daniel L. Pharmacokinetics of Sustained-Release Analgesics in Mice. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, Fort Collins, v.53, n.5, p.478-484, Setembro 2014.

KOFKE, Andrew; GARMAN, Robert; STILLER, Richard; ROSE, Marie. Opioid Neurotoxicity: Fentanyl Dose-response Effects in Rats. **Anesthesia and Analgesia**. Pittsburgh, v.83, n.6, p.1298-1306.

LASCELLES, B.D; WATERMAN, A.E; CRIPPS, P.J; LIVINGSTON, A; HENDERSON, G. **The Journal of the International Association for the Study of Pain**. v. 62. Agosto 1995. p. 201-212.

LASCELLES, B. Duncan. Farmacologia Clínica dos Agentes Anestésicos. *In*: Hellebrekers, Ludo J. **Dor em Animais**. 1ª ed. Barueri-SP. Manole, 2002. p.83-85.

LEE, Annie D; HSU, Eric Shen-Zen. Mechanism Of Acupuncture Analgesia. *In*: LIN, Yuan-Chi; HSU, Eric Shen-Zen. **Acupuncture for Pain Management**. 1ªed. Nova Iorque: Springer, 2014. p73-85.

LEE-PARRITZ, D. Analgesia for Rodent Experimental Surgery. **Israel Journal of Veterinary Medicine**. v.62. n.3-4. 2007. p.74-78.

LERCHE, Phillip; MUIR, William. Analgesia. *In*: CARROL, Gwendolyn L. **Anestesia e Analgesia de Pequenos Animais**. 1ª ed. Barueri-SP: Manole, 2012. p155.

MALTA, Ana Paula; LOPES, Ruberval Armando; SALA, Miguel Angel; VINHA, Dionísio; SOUZA, Marcos Alexandre; REGALO, Simone Cecílio Hallak; PETENUSCI, Sérgio Olavo. Hepatotoxicidade em ratos tratados com dipirona (1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilamino-metanossulfonato de sódio). **Investigação: Revista Científica da Universidade de Franca**, v.7, n.1/3, p.15-21, Janeiro 2007.

MANARA, L.; BIANCHI, G.; FERRETTI, P.; TAVANI, A. Inhibition of gastrointestinal transit by morphine in rats results primarily from direct drug action on gut opioid sites. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 237, n.3, p.945-949, Junho 1986.

MAO-YING, Qi-Lang; CUI, Ke-Mi; LIU Qiong; DONG, Zhi-Qiang; WANG, Wei; WANG, Jun; SHA, Hong; WU, Gen-Cheng; WANG, Yan-Qing. Stage-dependent analgesia of

electro-acupuncture in a mouse model of cutaneous cancer pain. **European Journal of Pain**, Shanghai, v. 10, n.8, p.689-694, Novembro 2006.

MASSONE, Flavio. Medicação Pré-anestésica. *In: Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e Técnicas: Texto e Atlas*. 6ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p19-20.

MATSUMIYA, Lynn C; SORGE, Robert E; SOTOCINAL, Susana G; TABAKA, John M; WIESKOPF, Jeffrey S; ZALOUM, Austin; KING, Oliver D; MOGIL, Jeffrey S. Using the Mouse Grimace Scale to Reevaluate the Efficacy of Postoperative Analgesics in Laboratory Mice. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**. Boston, v.51, n.1, p.42-49, Janeiro 2012.

McERLANE, Shelly. NSAID Analgesia for Adult Rodents SOP: Meloxicam (Metacam®). **UBC Animal Care Guidelines**, Vancouver, p.1-2, Fevereiro 2016.

MELINA, Remy. Why do Medical Reseaches Use Mice? **Livescience**. Novembro 2010. Disponível em <http://www.livescience.com/32860-why-do-medical-researchers-use-mice.html>. Acesso em: 28 de janeiro de 2017.

MOHAMMAD, Fouad K; AI-BAGGOU, Banan Kh; NASER, Ahmed S. Antinociception by metoclopramide, ketamine and their combinations in mice. **Pharmacological Reports**. Mosul-Iraque, v.64, p.299-304, Dezembro 2011.

MOORE, Paul A; BURNEY, Robert G. Analgesic Properties of Lidocaine in Mice. **Anesthesia & Analgesia**, North Carolina-USA, v.58, n.2, p.85-87, Março-Abril 1979.

MURRAY, Kathleen A; PEKOW, Cinthia; BORKOWSKI, Gary L. **Laboratory Animal Medicine And Science**. v. 9054. Seattle, WA. Health Sciences Center for Educational Resources - University of Washington. 2000.

National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington: The National Academies Press; 2011. p33. Acesso em 6 de Maio de 2015. Disponível em <http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>.

OLIVEIRA, Caio Márcio Barros; SAKATA, Rioko Kimiko; ISSY, Adriana Machado; GARCIA, João Batista Santos. Cetamina e Analgesia Preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo, v.54, n.5, p.739-752, Setembro-Outubro 2004.

ONG, Flávia de Moura Prates; RODRIGUES, Livia Duarte. Seção de Experimentação. *In: NEVES, Silvânia M. P.; FILHO, Jorge Mancini; MENEZES, Elizabete Wenzel. Manual de Cuidados e Procedimentos com Animais de Laboratório do Biotério de Produção e Experimentação da FCF-IQ/USP*, São Paulo, 2013. p.142.

ORTENZI, Antonio Vanderlei. Acupuntura na Dor Pós-Operatória. *In: CAVALCANTI, Ismar Lima; CANTINHO, Fernando Antonio de Freitas; ASSAD, Alessandra. Medicina Perioperatória*. 1ªed. Rio de Janeiro: SAERJ, 2006. p.1125-1130.

OTERO, Pablo. Drogas Analgésicas. *In: Dor: Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais*. 1ªed. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. p.99.

OULLETE, Danielle; POLLACK, Gary. Pharmacodynamics and Tolerance Development During Multiple Intravenous Bolus Morphine Administration in Rats. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v.281. n.2. p.713-720. 1997.

OZTURK, O; TEZCAN, A; ADALI, Y; YILDIRIM, C; AKSOY, O; YAGMURDUR, H. The Effects of Systemic Medical Ozone Therapy on Crush Injury of the Rat Sciatic Nerve. **Anesthesia & Analgesia**, Turquia, v.123, n.3, p.431-438, Setembro 2016.

PANLILIO, L.V.; SCHINDLER, C.W. Self-administration of remifentanil, an ultra-short acting opioid, under continuous and progressive-ratio schedules of reinforcement in rats. **Psychopharmacology**, Baltimore, v.150, n.1, p.61-66, Maio 2000.

PLUMB, Donald C. PLUMB's Veterinary Drug Handbook. 8ªed. Iowa: Wiley Blackwell, 2015. p.172-173, 182-188, 218-220, 620-622, 847-851, 917-921, 925-927, 1087-1090.

RADE, Bryan. Ozone Therapy: an Effective Solution for Acute and Chronic Pain. Disponível em <http://ndnr.com/neurology/ozone-therapy-an-effective-solution-for-acute-and-chronic-pain>. Acesso em 23 de Dezembro de 2016.

RAMASWAMY, S; BAPNA, JS. Analgesic Effect of Metoclopramide and its mechanism. **Life Sciences**. v.7, n.38, p.1289-1292, Abril 1986.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. Fármacos Analgésicos. *In: Farmacologia*. 7ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p.519.

RATHORE, Rajendra Pal S; CHAUHAN, Chetan S; NEMA, Rajesh K; DULAWAT, Manohar S. Ketoprofen: In-vitro release and percutaneous absorption in rats through polymeric gels. **Der Pharmacia Sinica**, Udaipur, v.4, n.3, p.116-120, Março 2013.

REHME, Rogério. Anestesia Geral. *In: Princípios Básicos da Anestesiologia*. USP-São Paulo. 2004. p.12.

REIS, Fábio José; ROCHA, Noeli Pereira. Efeito analgésico de longa duração da dipirona sobre a hiperalgesia persistente induzida pela constrição do nervo ciático em ratos: participação do óxido nítrico. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, n.4, p.513-522, Outubro-Dezembro 2006.

RIVERA, Ekaterina Akimovna B. Analgesia em Animais de Experimentação. *In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. Animais de Laboratório: criação e experimentação*, 1ªed, Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002. p.247-253.

ROBBINS, Sandra. Premedication and Sedation Drugs. *In: BRYANT, Susan. Anesthesia for Veterinary Technicians*. 1ªed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010. p139.

Rodent Anesthesia and Analgesia Formulary. **Rat and Mouse Anesthesia and Analgesia: Formulary and General Drug Information**. p.2-4. Março 2016.

RODRIGUEZ, Monica; ORTEGA, Ignacio; SOENGAS, Itziar; SUAREZ, Elena; LUKAS, John C; CALVO, Rosario. Effect of P-glycoprotein inhibition on methadone analgesia and brain distribution in the rat. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. Leioa, Espanha. v56, p.367-374, Novembro 2003.

RYKACZEWSKA-CZERWIŃSKA, Monika. Antinociceptive effect of lidocaine in rats. **Pharmacological Reports**, Zabrze-Polônia, v.58, n.6, p.961-965, Novembro-Dezembro 2006.

SANTUZZI, C. H.; GONÇALVES, W. L. S.; ROCHA, S. S.; CASTRO, M. E. C.; GOUVEA, S. A.; ABREU, G. R. Efeitos da crioterapia, estimulação elétrica transcutânea e da sua associação na atividade elétrica do nervo femoral em ratos. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. São Carlos, v.12, n.6, Novembro-Dezembro 2008.

SATO, Karina L.; SANADA, Luciana S.; RAKEL, Barbara A.; SLUKA, Kathleen A. Increasing intensity of TENS prevents analgesic tolerance in rats. **Journal of Pain**. Iowa, v.13, n.9, p.884-890, Setembro 2012.

SEABRA, Denise Isoldi; POMPEU, Eduardo; VALENTI, Maria Luiza Guzzo. Anestesia e analgesia de animais utilizados em protocolos experimentais. Biotério central da faculdade de Medicina da USP – São Paulo. Acesso em 2 de novembro de 2015. Disponível em: http://www.bioterio.fm.usp.br/pdf/Anestesia_e_Analgesia.pdf

SILVA, Agamenon Honório. **Efeitos da Acupuntura e da Eletroacupuntura sobre o Estresse Oxidativo em Ratos Sadios**. 2009. 65f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2009.

SILVA, Neuzimar de Souza Freire; SAKATA, Rioko Kimiko; ISSY, Adriana Machado. Efeitos observados com diferentes doses de morfina subaracnóidea em ratos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.54. n.1. p.60-67. Fevereiro 2004.

SCHOFIELD, J.C; WILLIAMS, V.M. Analgesic Best Practice for the Use of Animals in **Research and Teaching - An Interpretative International Literature Review**. 2002.

SCHULMAN, Joshua M.; STRICHARTZ, Gary R. *In*: GOLAN, David E; TASHJIAN JR, Armen H; ARMSTRONG, Ehrin J; ARMSTRONG, April W. **Princípios de Farmacologia – A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p.143.

SCHUMACHER, Mark A; BASNAUM, Allan I; WAY, Walter L. Analgésicos Opioides e Antagonistas. *In*: KATZUNG, Bertram G; MASTERS, Susan B; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12ªed. São Paulo: Artmed, 2014. p559.

SGROTT, Sandro Melim; PIOVEZAN, Anna Paula. Anestesia em Animais de Experimentação. *In* **Revista CFMV**. Brasília – DF. Ano XXI p35-40. Julho a setembro 2015.

SHIENTAG, Lisa J; WHEELER, Suzanne M; GARLICK, David S; MARANDA, Louise S. A Therapeutic Dose of Ketoprofen Causes Acute Gastrointestinal Bleeding, Erosions, and Ulcers in Rats. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, Worcester, v.51, n.6, p.832-841, Novembro 2012.

SHUEY, Dana L; STUMP, Donald G; CARLISS, Richard D; GERSON, Ronald J. Effects of the Opioid Analgesic Oxymorphone Hydrochloride on Reproductive Function in Male and Female Rats. **Birth Defects Research**, Pensilvânia, v.83, p.12-18, Outubro 2008.

SHUEY, Dana L; WOODLAND, Cindy; TREMBLAY, Claudine; GREGSON, Richard; GERSON, Ronald J. Oxymorphone Hydrochloride, a Potent Opioid Analgesic, Is Not Carcinogenic in Rats or Mice. **Toxicological Sciences**, Quebec, v.96, n.1, p.162-173, Novembro 2007.

SOUSA, Angela Maria. Efeito analgésico periférico do tramadol em ratos. 2009. **Tese (Doutorado em Anestesiologia)** – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2009.

SOUSA, Angela Maria; ASHMAWI, Hazem Adel. O efeito analgésico de tramadol não é mediado por receptores opioides na dor de ratos no pós-operatório imediato. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo-SP, v.65, n.3, p.186-190, Maio-Junho 2015.

STEAGALL, Paulo Vinícius Mortensen; LUNA, Stelio Pacca Loureiro. Opioides. *In*: DI STASI, Luiz Cláudio; BARROS, Ciro Moraes. **Farmacologia Veterinária**. 1ªed. Barueri-SP. Manole, 2012. p.132-134.

STOELTING, Robert K; FLOOD, Pamela; RATHMELL, James P; SHAFER, Steven. Analgésicos de Ação Periférica. *In*: **Manual de Farmacologia e Fisiologia na Prática Anestésica**. 3ªed. Porto Alegre: Artmed, 2015. p.194.

TASAKA, Ana Cristina. Anti-inflamatórios Não Esteroidais. *In*: SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIK, Silvana Lima; BERNARDI, Maria Martha. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p.250, 257.

TELLES, Gustavo Felício; KARDOSO, Karina Pimentel; ARAÚJO, Marcela Ribeiro; BORDIAK, Fernando Campbell. A TENS e suas vertentes de aplicação tradicional e contemporâneas. Um estudo de revisão. **EFDesportes**. Buenos Aires, v.15, n.152, Janeiro 2011. Disponível em: <http://www.efdesportes.com/efd152/a-tens-e-suas-vertentes-de-aplicacao.htm>

TRIVEDI, Mahesh; SHAIKH, Shafee; GWINNUTT, Carl. Farmacologia dos Opioides – parte 2. *In*: Anaesthesia Tutorial of the Week, n.67, 2013, Salford-UK. **World Federation of Societies of Anaesthesiologists**. 2013.

TUBBS, Jacquelyn T; KISSLING, Grace E; TRAVLOS, Greg S; GOULDING, David R; CLARK, James A; KING-HERBERT, Angela P; BLANKENSHIP-PARRIS, Terry L. Effects of Buprenorphine, Meloxicam, and Flunixin Meglumine as Postoperative

Analgesia in Mice. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, North Carolina, v. 50, n.2, p.185-191, Março 2011.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - Procedimentos Experimentais do Biotério da Faculdade de Ciências Farmacêuticas e Instituto de Química da Universidade de São Paulo. 2010. Acesso em 27 de Janeiro de 2017. Disponível em: <http://www.usp.br/bioterio/Artigos/Procedimentos%20experimentais/Tecnicas%20anestesicas.pdf>

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Acesso em 12 de Abril de 2015. Disponível em <http://www.unifal-mg.edu.br/bioterio/sites/default/files/Anestesia%20e%20Analgesia.pdf>

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Guia de Anestesia e Analgesia para Ratos e Camundongos. p.13, 2016. Acesso em 25 de Dezembro de 2016. Disponível em http://www.ufrgs.br/creal/anestesia_FINAL_2016.pdf

UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA – VANCOUVER: Rat and Mouse Anesthesia and Analgesia - Formulary and General Drug Information. Março 2016. Acesso em 20 de Dezembro de 2016. Disponível em [https://animalcare.ubc.ca/sites/default/files/documents/Guideline%20-%20Rodent%20Anesthesia%20Analgesia%20Formulary%20\(2016\).pdf](https://animalcare.ubc.ca/sites/default/files/documents/Guideline%20-%20Rodent%20Anesthesia%20Analgesia%20Formulary%20(2016).pdf)

UNIVERSITY OF ILLINOIS – CHICAGO: Biologic Resources Laboratory – Anesthesia and Analgesia Guidelines. 2014. Acesso em 7 de fevereiro de 2017. Disponível em https://www.brl.uic.edu/media/PDF/anesthesia_analgesia_guidelines.pdf

UNIVERSITY OF COLORADO – DENVER: Veterinary Anesthetic and Analgesic Formulary. 2012. 3ªed. Acesso em 12 de Dezembro de 2016. Disponível em <http://www.colorado.edu/innovate/sites/default/files/attached-files/CU%20Denver%20Analgesic%20%26%20Anesthetic%20Drug%20Formulary.pdf>.

UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA – IACUC: Guidelines on Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. Acesso em 22 de Dezembro de 2016. Disponível em https://www.research.usf.edu/cm/docs/cmdc/C086_Guidelines_Anesthesia_Analgesia_In_Lab_Animals.pdf

UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA – IACUC Guideline: Rodent Anesthesia & Analgesia Formulary. Acesso em 24 de Março de 2016. Disponível em <http://www.upenn.edu/regulatoryaffairs/Documents/iacuc/guidelines/iacucguideline-rodentgenotypingmethods.pdf>

VALE, Nilton Bezerra. Analgesia Adjuvante e Alternativa. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Petrópolis, v.56, n.5, p.530-555, Setembro-Outubro 2006.

WANG, Ying; LEI, Jianxun, GUPTA, Mihir; PENG, Fei; LAM, Sarah; JHA, Ritu; RADUENZ, Ellis; BEITZ, Al J; GUPTA, Kalpna. Electroacupuncture in conscious free-moving mice reduces pain by ameliorating peripheral and central nociceptive

mechanisms. **Scientific Reports – Nature**, Minneapolis, v.6, n.34493, p1-16, Setembro 2016.

WELCH, Sandra P; MARTIN, Billy R. Analgésicos Opioides e Não-opioides. *In*: CRAIG, Charles R; STITZEL, Robert E. **Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas**. 6ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p304-305.

WELLS, Nancy; PASERO, Chris; McCAFFERY, Margo. **Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses**. Rockville, Maryland. AHRQ – Agency For Health Care Research and Quality. 2008.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION: Cancer Pain Relief. Geneva, 1986

WIEN TJES, M G; LEVY, G. Nonlinear pharmacokinetics of aspirin in rats. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.245, n.3, p.809-815, Junho 1988.

WOUDEN, Jacob; MILLER, Keith W. *In*: GOLAN, David E; TASHJIAN JR, Armen H; ARMSTRONG, Ehrin J; ARMSTRONG, April W. **Princípios de Farmacologia – A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p.262-263.

ZHANG, Ruixin; LAO, Lixing; REN, Ke; BERMAN, Brian M. Mechanisms of Acupuncture-Electroacupuncture on Persistent Pain. **Anesthesiology**, Baltimore, v.120, n.2, p.482-503, Fevereiro 2014.

APÊNDICE

APÊNDICE

MANUAL DE ANALGESIA EM RATOS E CAMUNDONGOS: FÁRMACOS, DOSES E TÉCNICAS ALTERNATIVAS



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA



RAFAEL PALLONE FAVRETTO



MANUAL DE ANALGESIA

EM RATOS E CAMUNDONGOS

FÁRMACOS, DOSES E TÉCNICAS ALTERNATIVAS

2017

MANUAL DE ANALGESIA

EM RATOS E CAMUNDONGOS

FÁRMACOS, DOSES E TÉCNICAS ALTERNATIVAS

RAFAEL PALLONE FAVRETTO



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

INTRODUÇÃO

No Brasil atualmente, grande parte da comunidade científica utiliza ratos e camundongos em seus experimentos. No intuito de melhorar o bem-estar desses animais, o manejo analgésico adequado faz-se extremamente necessário quando a experimentação resulta em qualquer estímulo doloroso, por mais brando que seja. O prévio conhecimento das principais propriedades farmacológicas de cada analgésico a ser utilizado, mediante o reconhecimento da intensidade de dor que o procedimento pode proporcionar, é dever do pesquisador para o correto tratamento da dor no animal. Ainda ressalta-se a existência de técnicas alternativas não farmacológicas que podem servir de complemento ao protocolo analgésico utilizado, objetivando menores efeitos adversos dos fármacos nos animais.

Desta forma;

É com grande satisfação que trazemos ao leitor este manual de consulta rápida de analgesia para a utilização em ratos e camundongos usados para experimentação.

Rafael Pallone Favretto
Carmen Esther Santos Grumadas

SUMÁRIO

QUADROS PARA CONSULTA RÁPIDA

Procedimentos com potencial alérgico	02
Identificação da dor em ratos	03
Identificação da dor em camundongos	04
Vias, volumes e locais de administração	05
Manejo da dor	06

CAPÍTULO 1: OPIOIDES

Morfina	10
Metadona	11
Meperidina	12
Fentanila	13
Tramadol	14
Buprenorfina	15
Butorfanol	16
Oximorfona	17

CAPÍTULO 2: AINE

Carprofeno	20
Meloxicam	21
Flunixin Meglumine	22
Cetoprofeno	23
Ácido Acetilsalicílico	24
Dipirona	25
Paracetamol	26

CAPÍTULO 3: OUTROS FÁRMACOS COM ATIVIDADE ANALGÉSICA

Cetamina	30
Lidocaína	31
Bupivacaína	32
Metoclopramida	33

CAPÍTULO 4: TÉCNICAS ANALGÉSICAS ALTERNATIVAS

Introdução	36
------------------	----

BIBLIOGRAFIA	38
--------------------	----


FAVRETTO, R. P.

QUADROS

para consulta rápida

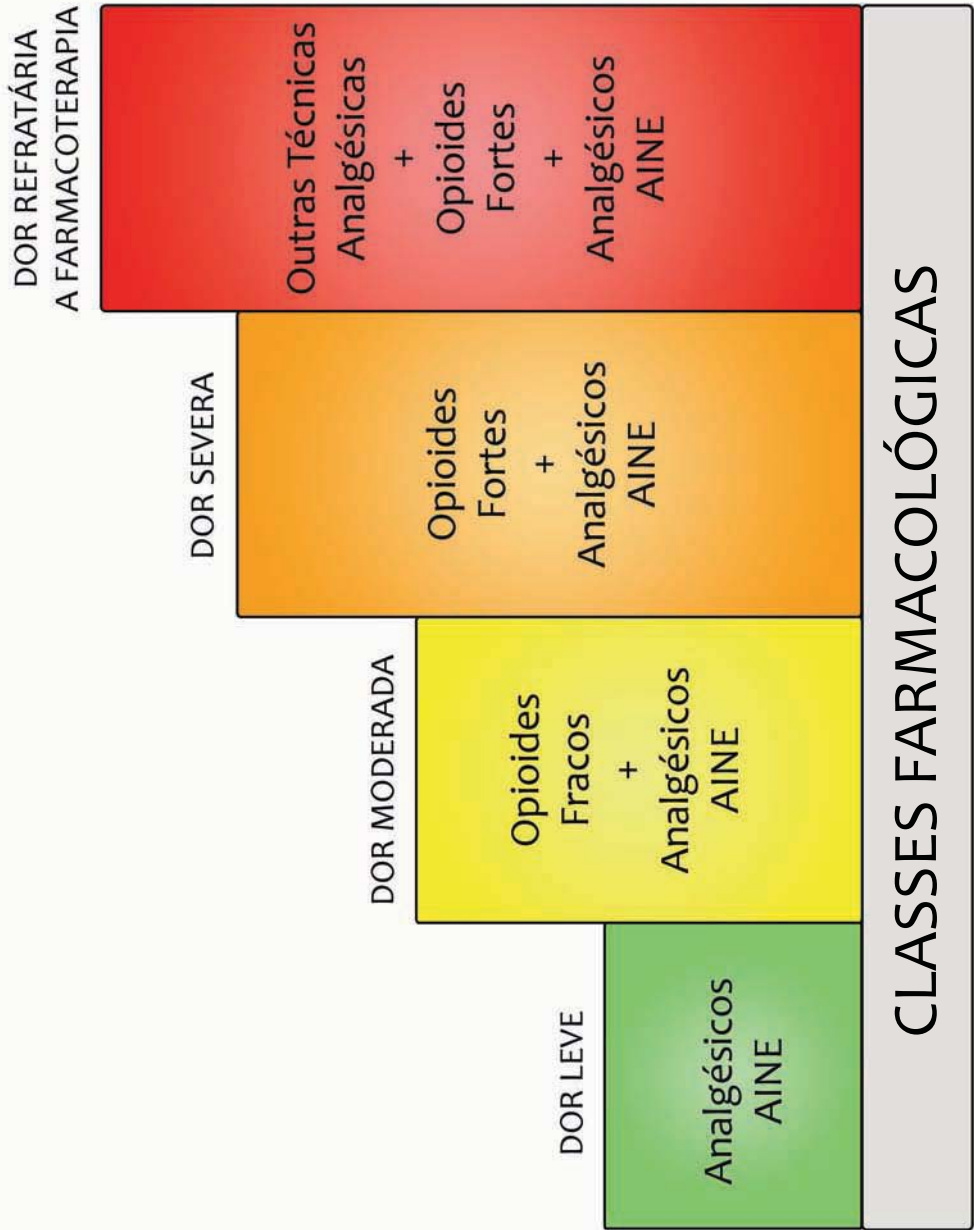
RATOS E CAMUNDONGOS 		
Dor leve 	Dor moderada	Dor severa
<ul style="list-style-type: none"> ● Implantação de cateter intravenoso ● Colocação de brinco ● Caudectomia ● Conchectomia ● Implante de tumor superficial ● Linfadectomia superficial ● Procedimentos oftálmicos básicos ● Múltiplas injeções ● Implantação de eletrodo cerebral ● Vasectomia 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pequenas incisões para laparotomia ● Tireoidectomia ● Orquiectomia ● Cesariana ● Hipofisectomia ● Timectomia ● Acesso à veia porta ● Colocação de implante intracerebral ● Transferência de embrião 	<ul style="list-style-type: none"> ● Grandes incisões para laparotomia ● Incisões em órgãos ● Toracotomia ● Transplante de órgãos ● Procedimentos ortopédicos em geral ● Modelos de trauma ● Modelos com indução de tumores invasivos ● Queimaduras

SINAIS CLÍNICOS EM RATOS		
Dor leve	Dor moderada	Dor severa
<ul style="list-style-type: none"> ● Perda de peso ● Piloereção ● Postura encurvada ● Hipotermia ● Descarga ocular ● Lambeduras ● Agressividade ● Vocalização 	<ul style="list-style-type: none"> ● Perda de peso moderada ● Pálpebras parcialmente fechadas ● Manchas de porfirina ao redor dos olhos e nariz ● Comportamento de exploração reduzido ● Vocalização excessiva ● Lambeduras ● Mordeduras 	<ul style="list-style-type: none"> ● Perda de peso severa ● Desidratação severa ● Perda de musculatura da região dorsal ● Olhos totalmente fechados ● Postura encurvada ● Abdômen distendido ● Hipotermia ● Automutilação ● Depressão ● Diminuição da vocalização

SINAIS CLÍNICOS EM CAMUNDONGOS 		
Dor leve	Dor moderada	Dor severa
<ul style="list-style-type: none"> ● Perda de peso ● Desidratação ● Piloereção ● Isolamento individual ● Postura encurvada ● Aumento do tempo de sono ● Vocalização ao ser tocado 	<ul style="list-style-type: none"> ● Perda de peso moderada ● Pápebras parcialmente fechadas ● Alterações no padrão respiratório ● Aumento de movimento das vibrissas ● Possíveis contorções com arranhões ● Mordeduras ● Automutilação ● Corrida repentina ● Vocalização agressiva 	<ul style="list-style-type: none"> ● Perda de peso severa ● Desidratação severa ● Perda de musculatura da região dorsal ● Globo ocular retraído à órbita ● Diminuição de movimento das vibrissas ● Postura encurvada ● Abdômen distendido ● Ataxia ● Isolamento do grupo ● Hipotermia ● Diminuição da vocalização

RATOS 		
Via de administração	Volume máximo	Local de aplicação
Subcutânea (SC)	5mL / kg / local de aplicação	Regiões nugal e dorsal
Intramuscular (IM)	0,1mL / kg / local de aplicação	Regiões da face posterior da coxa e do quadriceps
Intravenosa (IV)	20mL / kg	Veias safenas e laterais da cauda
Intraperitoneal (IP)	10mL / kg	Quadrante lateral inferior direito

CAMUNDONGOS 		
Via de administração	Volume máximo	Local de aplicação
Subcutânea (SC)	0,5mL	Regiões nugal, dorsal e base da cauda
Intramuscular (IM)	0,2mL	Regiões da face posterior da coxa e do quadriceps
Intravenosa (IV)	0,2mL / animal	Veias laterais da cauda e femorais
Intraperitoneal (IP)	1mL / animal	Quadrante lateral inferior direito



FAVRETTO, R. P.

CAPÍTULO

1

OPIOIDES

1.1

MORFINA

🕒 Tempo de ação: 2 - 3h

CARACTERÍSTICAS

- Agonista puro de receptores μ com ação moderada nos demais receptores opioides;
 - Potente ação analgésica;
- Alívio de dores moderadas a severas.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via intramuscular: absorção satisfatória;
 - Via espinhal: boa eficácia;
- Via oral: pouca biodisponibilidade devido ao seu metabolismo de primeira passagem pelo fígado;
- Via intravenosa: indicada se administrada de forma lenta e diluída.

⚠️ EFEITOS ADVERSOS

- Com o aumento da dose, por via intravenosa, evidencia-se um quadro hipotensivo pela liberação de histamina;
 - Ação cardiodepressora em ratos anestesiados;
- Inibição do trânsito gastrointestinal, sugerindo constipação.


DOSES

 RATOS 2-10mg / kg SC

 CAMUNDONGOS 10mg / kg SC

1.2

METADONA

 Tempo de ação: 24h

CARACTERÍSTICAS

- Agonista puro de receptores μ com ação moderada nos demais receptores opioides;
 - Antagonista de receptores NMDA;
 - Potente ação analgésica;
 - Alívio de dores moderadas a severas;
 - Fármaco sintético.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via oral: fármaco oralmente ativo, com biodisponibilidade de aproximadamente 75%;
 - Via intratecal: menos eficaz que a morfina;
 - Via subcutânea: potência semelhante à da morfina;
- Via intravenosa: eficácia menor quando comparada à via oral.

EFEITOS ADVERSOS

- Similares aos da morfina;
- Efeito depressor do sistema respiratório marcante por mais de 24h após única administração.

DOSES




RATOS

0,5-5mg / kg SC

1.3

MEPERIDINA

 Tempo de ação: 2 - 3h

 Também chamada de petidina.

CARACTERÍSTICAS

- Agonista de receptores μ ;
- Se liga de modo eficaz em receptores κ ;
- Analgesia e sedação;
- Alívio de dores moderadas;
- Fármaco sintético.


VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via oral: não apresenta ação cardiovascular significativa;
- Via subcutânea: indicada;
- Via intramuscular: indicada.


EFEITOS ADVERSOS


- Depressão respiratória similar à da morfina;
- Contraindicada para uso prolongado, pois seu metabólito ativo, normeperidina, possui propriedades neurotóxicas significativas.

DOSES

 RATOS e  CAMUNDONGOS 10 - 20mg / kg SC ou IM

1.4 FENTANILA

 Tempo de ação: 15min

 Possui três análogos:

- Alfentanila
- Remifentanila
- Sufentanila

CARACTERÍSTICAS

- Agonista de receptores μ ;
- Utilizada no período trans-operatório;
 - Analgesia potente;
- Alívio de dores moderadas a severas;
- Rápido início de ação e curta duração.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via intravenosa: por infusão contínua;
 - Via intraperitoneal: indicada.

EFEITOS ADVERSOS

- Potente depressor respiratório;
- Quando em sobredose, apresenta neurotoxicidade;
- Contraindicada pela via transdérmica, sob a forma de adesivo.

DOSES

RATOS




e



CAMUNDONGOS

0,4mg / kg IP

1.5 TRAMADOL

 Tempo de ação: 8h

CARACTERÍSTICAS

- Agonista fraco de receptores μ ;
- Mecanismo de ação aparenta envolver recaptação de noradrenalina e serotonina;
- Sua atividade opioide advém da segunda fase da biotransformação hepática em um metabolito ativo;
- Alívio de dores moderadas a severas;
- Analgesia de ação central e periférica, semelhante à de um anestésico local.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via oral: bem absorvido, apresentando 90% de biodisponibilidade;
- Via oral (cubos de gelatina): administrado no período pré-operatório;
- Via subcutânea: indicado.

EFEITOS ADVERSOS


- Mínima depressão respiratória.


DOSES

 RATOS e  CAMUNDONGOS 1 - 20mg / kg VO ou SC

1.6

BUPRENORFINA

 Tempo de ação: 6 - 8h

 Parece ser o opioide mais utilizado fora do Brasil.

CARACTERÍSTICAS

- Agonista parcial de receptores μ ;
- Antagonista de receptores κ ;
- Alívio de dores moderadas a severas.


VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via oral (cubos de gelatina): efeito analgésico eficaz;
- Via subcutânea: indicado.

 EFEITOS ADVERSOS


- Raros, com possibilidade de depressão respiratória.

DOSES

 RATOS e  CAMUNDONGOS 0,05 - 0,1mg / kg SC

1.7

BUTORFANOL

 Tempo de ação: 2 - 4h

CARACTERÍSTICAS

- Agonista de receptores κ ;
- Antagonista de receptores μ ;
- Analgesia equivalente à buprenorfina em doses equianalgésicas;
 - Pode provocar sedação;
- Alívio de dores moderadas a severas.



VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via subcutânea: indicado;
- Via Intraperitoneal: indicado;
- Via Intramuscular: indicado.

 EFEITOS ADVERSOS


- Menos severos do que quando utilizados agonistas opioides puros.

DOSES

 RATOS e  CAMUNDONGOS 0,2 - 2mg / kg SC ou IM ou IP

1.8

OXIMORFONA

 Tempo de ação: 6 - 12h

CARACTERÍSTICAS

- Potente agonista de receptores μ ;
- Alívio de dores moderadas a severas.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via subcutânea: indicada;
- Via enteral: indicada;
- Via parenteral: indicada.

EFEITOS ADVERSOS

- Similares aos da morfina.

DOSES

 RATOS e  CAMUNDONGOS 0,2 - 0,3mg / kg SC

FAVRETTO, R. P.

CAPÍTULO


2

AINE

Anti-Inflamatório Não Esteroidal

2.1

CARPROFENO

 Tempo de ação: 12 - 24h

CARACTERÍSTICAS

- Ação preferencial em COX-2;
- Analgesia suficiente para aliviar a dor pós- operatória aguda em ratos submetidos à laparotomia.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via subcutânea: indicada;
- Via oral (gelatina aromatizada): indicada.

EFEITOS ADVERSOS


- Em doses altas: úlcera gastrintestinal, nefrotoxicidade, diarreia e anorexia.

DOSES

 RATOS e  CAMUNDONGOS 5mg / kg SC ou VO

2.2

MELOXICAM

 Tempo de ação: 24h

CARACTERÍSTICAS

- Ação preferencial em COX-2, com alguma atividade em COX-1;
- Alívio de dores moderadas a severas;
- Fármaco de longa ação.



VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via subcutânea: indicada;
- Via oral: indicada.

 EFEITOS ADVERSOS


- Distúrbios gastrintestinais e renais.


DOSES

 RATOS 1mg / kg SC ou VO CAMUNDONGOS 5mg / kg SC ou VO

2.3

FLUNIXIN MEGLUMINE

 Tempo de ação: 24h

 Efeito de analgesia visceral pode não ocorrer como evidenciado em outras espécies.

CARACTERÍSTICAS

- Não seletivo para COX;
- Potência analgésica superior à meperidina.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via subcutânea: indicada;
- Via intramuscular: indicada;
- Via oral: indicada (boa absorção).

EFEITOS ADVERSOS


- Efeitos similares aos outros AINE, caso extrapolem-se as dosagens recomendadas.

DOSES

 RATOS e  CAMUNDONGOS 2,5mg / kg SC ou IM

2.4

CETOPROFENO

 Tempo de ação: 24h

CARACTERÍSTICAS

- Não seletivo para COX;
- Alívio de dores leves.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via subcutânea: indicada;
- Via tópica (gel): indicada;
- Via oral: contraindicada.

EFEITOS ADVERSOS

- Advindos da administração oral: irritação gástrica e distúrbios renais.

DOSES

RATOS




e



CAMUNDONGOS

2 - 5mg / kg SC

2.5

ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO Tempo de ação: 12h

CARACTERÍSTICAS

- Analgésico, anti-inflamatório e antipirético;
- Promove inibição da agregação plaquetária.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via subcutânea: indicada;
- Via intraperitoneal: indicada;
- Via oral: sofre rápida depuração; 8min de meia-vida plasmática com 60% de biodisponibilidade;
- Via intravenosa: sofre rápida depuração; 8min de meia-vida plasmática com 60% de biodisponibilidade.

 EFEITOS ADVERSOS

- Aumento do tempo de sangramento pela inibição da agregação plaquetária.

DOSES

 RATOS

100mg / kg VO

100 - 120mg / kg IP

20mg / kg SC

 CAMUNDONGOS

100 - 120mg / kg IP

20mg / kg SC

2.6

DIPIRONA



Tempo de ação: 8h



Também chamada de metamizol.

CARACTERÍSTICAS

- Analgésico e antitérmico;
- Atua dessensibilizando nociceptores periféricos;
 - Atua inibindo COX-3;
- Fraca ação anti-inflamatória;
- Alívio de dores leves a moderadas.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via subcutânea: indicada;
- Via intraperitoneal: indicada;
- Via intramuscular: aumenta o risco de reações locais e formação de abscessos;
- Via intravenosa: pode ocorrer choque anafilático em indivíduos sensíveis.

⚠ EFEITOS ADVERSOS

- Risco de reações locais e formação de abscessos quando administrada por via intramuscular;
- Na administração pela via intravenosa, indivíduos sensíveis podem sofrer choque anafilático.

DOSES




50 - 600mg / kg SC ou IP

2.7

PARACETAMOL

 Tempo de ação: 12h

 Também chamado de acetaminofeno.

CARACTERÍSTICAS

- Inibidor não seletivo da COX, agindo inclusive em COX-3;
 - Potentes efeitos analgésico e antipirético;
- Não evidencia efeito anti-inflamatório algum;
 - Alívio de dores leves a moderadas.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via oral: indicada;
- Via intraperitoneal: indicada.

EFEITOS ADVERSOS

- Possível nefro e hepatotoxicidade quando administrado por via intraperitoneal.

DOSES



RATOS

e



CAMUNDONGOS

110 - 305 mg / kg VO ou IP

200mg / kg VO
(dissolvidos na água)

FAVRETTO, R. P.

CAPÍTULO

3

**OUTROS FÁRMACOS
COM ATIVIDADE
ANALGÉSICA**

3.1

CETAMINA

CARACTERÍSTICAS

- Anestésico dissociativo, utilizada em doses baixas para analgesia;
 - Antagonista de receptores NMDA;
- Eficaz na redução da dor e do consumo de outros analgésicos suplementares;
- Analgesia para dores agudas.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via intraperitoneal: indicada.

⚠ EFEITOS ADVERSOS

- Em doses altas: catalepsia, sedação superficial, taquiarritmias, depressão respiratória, mioclonias e alucinações.

DOSES

 CAMUNDONGOS

2,15mg / kg IP

0,68mg / kg + 10,17 mg / kg IP
(cetamina + metoclopramida)

3.2

LIDOCAÍNA

CARACTERÍSTICAS

- Anestésico local;
- Possui mecanismo central de analgesia.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Via oral e retal: significante desvio de primeira passagem hepática;
- Via subcutânea: indicada;
- Via intravenosa: produz analgesia pós-operatória.

⚠ EFEITOS ADVERSOS

- Depressão, ataxia e tremores musculares.

DOSES

 RATOS e  CAMUNDONGOS 7mg / kg SC

3.3

BUPIVACAÍNA

CARACTERÍSTICAS

- Anestésico local;
- Duração de ação e potência significativamente maiores que a lidocaína;
- Boa aplicabilidade quando administrada previamente no local da incisão cirúrgica.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Subcutânea: indicada;
- Via epidural: maior efeito sobre a nocicepção do que sobre a atividade locomotora.

⚠ EFEITOS ADVERSOS

- Maior cardiotoxicidade comparada a lidocaína.

DOSES

 RATOS e  CAMUNDONGOS 8mg / kg SC
(na concentração de 0,25%)

3.4

METOCLOPRAMIDA

CARACTERÍSTICAS

- Antiemético de ação central;
- Eficaz para alívio da dor em camundongos, quando administrada por via intraperitoneal.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Intraperitoneal: em concomitância com cetamina, em camundongos.



EFEITOS ADVERSOS

- Quando utilizado com a morfina, exacerba a disfunção motora.

DOSES



5mg / kg SC
(aumenta significativamente os efeitos analgésicos da morfina).
(cetamina + metoclopramida)

FAVRETTO, R. P.

CAPÍTULO

4

Técnicas Analgésicas
Alternativas

Embora a dor aguda e a crônica sejam habitualmente controladas com intervenções farmacológicas, alguns métodos complementares de analgesia podem ser úteis na redução da utilização de analgésicos, com o objetivo de diminuir os efeitos adversos provenientes do uso destes fármacos visando a melhoria da qualidade de vida e o bem-estar dos animais que usufruem destas técnicas.

Dentre as modalidades analgésicas não farmacológicas com boa aplicabilidade em ratos e camundongos estão: estimulação elétrica transcutânea, crioterapia, ozonioterapia, acupuntura e eletroacupuntura.

A estimulação elétrica transcutânea (TENS) é uma técnica simples e não invasiva de analgesia com variedades de frequência e intensidade ajustadas para serem aplicadas em situações que culminam em dores agudas promovendo o alívio imediato da dor por meio da liberação de opioides endógenos no sistema nervoso central. Possui fácil aplicabilidade, além de ter baixo custo para aplicação e pouca incidência de efeitos adversos. A utilização da eletroterapia em associação com a crioterapia pode produzir um estado de hiperanalgesia que resulta da potencialização analgésica da combinação de ambas as técnicas.

A crioterapia parece atuar produzindo vasoconstrição local por meio do frio, reduzindo de forma gradativa a transmissão de impulsos elétricos nos nervos sensitivos e o consumo de oxigênio no tecido, assim, aumentando o limiar para o estímulo doloroso. Esta técnica é mais indicada para lesões agudas e processos inflamatórios principalmente advindos do sistema musculoesquelético.

O ozônio é um gás medicinal tido como uma ferramenta clínica que contém uma ampla gama de aplicações terapêuticas, inclusive no manejo da dor. Seu mecanismo de ação é complexo e cursa com liberação de endorfinas bloqueando o sinal nocivo, além de promover hipoestimulação de nociceptores, aumentando o limiar doloroso. Consegue ainda promover um relaxamento muscular satisfatório. Quando administrado pela via subcutânea ou intra-articular em ratos, possui efeito anti-inflamatório eficaz em casos agudos de dor leve.

A acupuntura é uma técnica milenar da medicina tradicional chinesa em que se utiliza agulha para o alívio da dor, porém somente recentemente teve aceitação na medicina veterinária, após sua utilização em roedores demonstrando cientificamente sua eficácia nos animais. Possui um complexo e vasto mecanismo de ação ainda não totalmente esclarecido, mas que parece produzir e liberar endorfinas além de outras substâncias de forma natural, devido a microinflamação causada pela inserção da agulha no tecido tegumentar do animal. Desta forma, aliviando ou até mesmo inibindo o processo doloroso. Ainda fazem parte deste mecanismo de ação, as áreas que são ricas em terminações ou fibras nervosas, do tipo A e C aferentes, as quais presentes em maior quantidade na pele e na musculatura do rato, indicam os pontos de acupuntura nesta espécie, desempenhando papel importante na inibição periférica da dor. A técnica pode ser utilizada, no período pré-operatório com a finalidade de sedação, redução do estresse e intensificação da analgesia por liberação de opioides endógenos; no período trans-operatório como adjuvante na redução do consumo de anestésicos voláteis e; no período pós-operatório, no intuito de controlar a dor, reduzindo ainda mais o consumo de fármacos opioides e/ou seus efeitos adversos.

Já a eletroacupuntura, é um método terapêutico semelhante a acupuntura em si, porém com a introdução de corrente elétrica de baixa intensidade e frequência variável nas agulhas metálicas inseridas no corpo do animal. Possui mecanismo de ação complexo, com bloqueio da dor por ativação de uma variedade de substâncias químicas bioativas, tais como, opioides, citocinas pró-inflamatórias e serotonina, por meio de processos periféricos, espinal e supraespinal. Esta terapia só se faz eficaz na fase inicial da dor no caso de melanoma cutâneo em ratos, e é contraindicada na fase tardia desta afecção. Em contrapartida, a administração de uma subdose de morfina em concomitância ao procedimento de eletroacupuntura, produz boa eficácia analgésica, sem efeitos adversos do opioide.

BIBLIOGRAFIA

CEUA – FIOCRUZ. **Manual de Utilização de Animais** – FIOCRUZ, 1ªed, Rio de Janeiro: Fiocruz. 2008.

FLECKNELL, P. **Anestesia de animais de laboratório**. Zaragoza. Acribia S.A.1998.

FLECKNELL, Paul; RICHARDSON, Claire; POPOVIC, Aleksandar. Laboratory Animals. In: LUMB & JONES. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4ªed. Australia: Blackwell Publishing, 2007.

PLUMB, Donald C. **PLUMB's Veterinary Drug Handbook**. 8ªed. Iowa: Wiley Blackwell, 2015.

Rodent Anesthesia and Analgesia Formulary. **Rat and Mouse Anesthesia and Analgesia: Formulary and General Drug Information**. 2016.

SEABRA, Denise Isoldi; POMPEU, Eduardo; VALENTI, Maria Luiza Guzzo. **Anestesia e analgesia de animais utilizados em protocolos experimentais**. Biotério central da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - **Procedimentos Experimentais do Biotério da Faculdade de Ciências Farmacêuticas e Instituto de Química da Universidade de São Paulo**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. **Guia de Anestesia e Analgesia para Ratos e Camundongos**. 2016.

UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA – VANCOUVER: **Rat and Mouse Anesthesia and Analgesia - Formulary and General Drug Information**. 2016.

UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA – IACUC: **Guidelines on Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals**.

UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA – IACUC Guideline: **Rodent Anesthesia & Analgesia Formulary**. 2014.



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MANUAL DE ANALGESIA

EM RATOS E CAMUNDONGOS

FÁRMACOS, DOSES E TÉCNICAS ALTERNATIVAS

Manual de analgesia em ratos e camundongos para experimentação: fármacos, doses e protocolos é o livro que você precisa no seu ambiente de trabalho científico para o auxílio do manejo da dor nestes animais, quando utilizados na experimentação animal.

Apresenta quadros com procedimentos de potencial doloroso, sinais clínicos para auxílio na identificação da dor em cada espécie, o volume máximo a ser administrado em cada local de aplicação de acordo com a via de administração utilizada bem como, uma relação dos fármacos mais empregados para o alívio/tratamento da dor com suas principais características farmacológicas, vias de administração, efeitos adversos e dosagens.

Ainda inclui as técnicas analgésicas alternativas mais usadas em ratos e camundongos que podem servir como adjuvantes na terapia analgésica.



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA