

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ - CAMPUS UMUARAMA

PROGRAMA DE MESTRADO EM PRODUÇÃO

SUSTENTÁVEL E SAÚDE ANIMAL

FELIPE GAVA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS SEDATIVOS DA GABAPENTINA E DO
MIDAZOLAM ADMINISTRADOS PELA VIA INTRANASAL EM PAPAGAIOS
VERDADEIROS (*AMAZONA AESTIVA*)**

UMUARAMA/PR

2025

FELIPE GAVA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS SEDATIVOS DA GABAPENTINA E DO
MIDAZOLAM ADMINISTRADOS PELA VIA INTRANASAL EM PAPAGAIOS
VERDADEIROS (*AMAZONA AESTIVA*)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal do Departamento de Medicina Veterinária, Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Veterinária.

Área de concentração:

Produção Sustentável e Saúde Animal

Orientador:

Prof^a. Dr^a. Marilda Onghero Taffarel

UMUARAMA/PR

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

COMISSÃO JULGADORA:

Prof^a. Dr^a. Marilda Onghero Taffarel

Universidade Estadual de Maringá - UEM (Presidente)

Prof. Dr.^a Daniela Campagnol

(Membro)

Prof. Dr.^a Sharlenne Leite da Silva Monteiro

(Membro)

Aprovação em: _____ de _____ de 2025

Local da defesa: sala PPS UEM.

DEDICATÓRIA

Ao Leonildo, in memoriam. pai querido que hoje está nos reinos do céu e que olha por mim e por esse momento. À minha mãe, guerreira, batalhadora e mulher, acima de tudo minha fonte de inspiração pessoal.

AGRADECIMENTOS

Deus, obrigado pela oportunidade e por esse momento maravilhoso, tendo como poder fazer meu futuro melhor.

Mãe e pai, minhas maiores inspirações para tudo, espelhos de força e superação, sem eles eu jamais teria tido acesso às tantas oportunidades que pude desfrutar, a chance de conseguir aproveitar o amor pelo conhecimento.

Aos meus queridos irmãos, mesmo longe oraram e torceram por mim nos momentos passados.

À Marilda, sua total contribuição e amor pelo mundo da anestesiologia e que no qual me fez apaixonar ainda mais pela área. Além disso, minha adoção profissional e pessoal por esta grande mulher e mãe, faz muita diferença em minha vida. Eternamente grato por tudo.

Gostaria de expressar minha gratidão a toda equipe do Zoológico de Cascavel-PR, em especial ao médico veterinário Rodrigo Neca que permitiu o acesso às instalações e a utilização dos animais para a pesquisa, estagiário Junior Suci, que auxiliaram em todos os manejos do início ao fim do projeto.

Também sou imensamente grato aos membros da banca examinadora da qualificação, professores Antonio Campanha Martinez, Flávia Oliveira e Marilda Onghero Taffarel por toda dedicação e contribuições durante a avaliação deste trabalho. Suas sugestões e comentários enriqueceram a qualidade desta dissertação.

Minha gratidão a Universidade Estadual de Maringá e seus colaboradores, pelo elevado nível de ensino oferecido, proporcionando uma formação digna.

Aos meus colegas que acompanharam minhas falhas e êxitos durante o desenvolvimento dos projetos de mestrado, demonstrando total apoio: Fábio Moreira, Rafael Carniel, Yasmim Martini e Daniel Faria.

A todos que de alguma forma, direta ou expressa, para o êxito deste trabalho, o meu mais sincero obrigado.

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS SEDATIVOS DA GABAPENTINA E DO MIDAZOLAM ADMINISTRADOS PELA VIA INTRANASAL EM PAPAGAIOS VERDADEIROS (*AMAZONA AESTIVA*)

RESUMO

Aves são susceptíveis ao estresse, diante disso, e da necessidade de se estabelecer técnicas que possam facilitar o manejo, objetivou-se avaliar os efeitos sedativos da gabapentina administrada pela via intranasal em aves. Foram avaliados oito Papagaios verdadeiros (*Amazona Aestiva*) (0,350-0,450 Kg), distribuídos em dois grupos: gabapentina (GG) e midazolam (GM), que receberam, respectivamente, 30 mg/kg e 2 mg/kg, pela via intranasal. Após a administração, os animais foram alocados em gaiolas individuais até serem observados os sinais de sedação. O tempo de latência e tempo total de sedação foram registrados. A sedação foi avaliada utilizando uma escala traduzida (0-3), a cada 5 minutos, por 40 minutos. A análise estatística consistiu no Teste de Friedman, para comparação entre momentos, e de Mann Whitney, para comparação entre grupos, com significância de 5%. No GG, os sinais de sedação foram imperceptíveis e tiveram início com 15 minutos (± 11), e duração de 12,5 minutos ($\pm 3,8$). No GM, o período de latência médio foi de 6 minutos ($\pm 2,6$), e duração média de 34,3 ($\pm 33,1$) minutos. Na avaliação do escore total de sedação não houve diferença em nenhum dos momentos avaliados para o GG. Para o GM, os escores de sedação foram maiores ($P < 0,0001$) nos momentos 5 (1-13) (Md 6,5 valor máximo 13, valor mínimo 1) a 15 (Md 4, (1-18) minutos, comparados aos 40 minutos de avaliação, quando a mediana dos escores foi zero. Quando comparados os grupos, os animais do GM apresentaram escore de sedação maior que os do GG desde o início da avaliação até por 25 minutos. Na dose utilizada pela via intranasal a gabapentina não promove sedação em papagaios e o midazolam causa sedação leve e de curta duração.

Palavras-chave: sedação, aves, anticonvulsivante.

EVALUATION OF THE SEDATIVE EFFECTS OF GABAPENTIN AND MIDAZOLAM ADMINISTERED INTRANASALLY IN TRUE PARROTS (*AMAZONA AESTIVA*)

ABSTRACT

Birds are more susceptible to stress when compared to other species. Given the need to establish techniques that can facilitate management, the objective was to evaluate the sedative effects of gabapentin administered intranasally in birds. Eight true parrots (*Amazona Aestiva*) (0.350-0.450 kg) were evaluated, divided into two groups: gabapentin (GG) and midazolam (GM), which received, respectively, 30 mg/kg and 2 mg/kg, intranasally. After administration, the animals were placed in individual cages until signs of sedation were observed. Latency time and total sedation time were recorded. The sedative effects were evaluated using an adapted sedation scale, every 5 minutes, for 40 minutes. Statistical analysis consisted of the Friedman test for comparison between moments, and the Mann Whitney test for comparison between groups, with a significance of 5%. In GG, signs of sedation were mild, starting after 15 minutes (± 11.2), and lasting 12.5 minutes (± 3.8). In GM, the average latency period was 6 minutes (± 2.6), and an average duration of 34.3 (± 33.1) minutes. When evaluating the total sedation score, there was no difference at any of the moments evaluated for the GG. For GM, sedation scores were higher ($P < 0.0001$) at moments 5 (Md 6.5, maximum value 13, minimum value 1) to 15 (Md 4, maximum value 18, minimum value 1) minutes, compared to the 40 minutes of assessment, when the mean score was zero. When comparing the groups, the animals in the GM had a higher sedation score than those in the GG from the beginning of the evaluation until 25 minutes ($P < 0.0028-0.02$). At the dose used intranasally, gabapentin does not promote sedation in parrots.

Keywords: sedation, birds, anticonvulsant.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Visão dorsomedial do lado esquerdo do crânio de um peru seccionado sagitalmente exibindo vasos sanguíneos da região nasal. A cavidade nasal é suprida pelas artérias etmoidais e pelas artérias nasais ventrais rostrais e caudais, que fazem anastomose com as artérias nasais medial e lateral; em paralelo à estas, correm as veias subsequentes que fazem conexões anastomóticas entre as regiões nasal e palatina, que permitem a passagem de sangue resfriado da região palatina para drenar através da região nasal.....16
- Figura 2** - Imagem ilustrativa da aplicação dos fármacos pela via intranasal nas aves, utilizando um cateter 24 G acoplado a uma seringa de 1 ml e o volume total sendo dividido entre as narinas para evitar perdas e desconforto para os animais.....21
- Figura 3** - Papagaio verdadeiro (*Amazona aestiva*) sob efeito do fármaco midazolam após a aplicação intranasal, demonstrando tranquilização e sonolência.....26

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1: Valores de mediana (máximo e mínimo) dos escore subjetivo de sedação, após a administração de gabapentina 30mg/kg e midazolam 2 mg/kg pela via intranasal (IN) em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).....25

Tabela 2: Valores de mediana (máximo e mínimo) dos escores de sedação, após a administração de gabapentina 30mg/kg e midazolam 2 mg/kg pela via intranasal (IN) em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*), de acordo com a escala de Martel et al. (2017).....25

Quadro 1: Parâmetros para avaliação de sedação em aves (MARTEL et al., 2017).....22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GABA - Ácido gama-aminobutírico

IM – Intramuscular

IV – Intravenoso

IN – Intranasal

Kg – Quilograma

ml – Mililitros

Mg – Miligrama

PR - Paraná

SC - Subcutâneo

SNC – Sistema nervoso central

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. HIPÓTESE	12
3. OBJETIVO	12
4. REVISÃO DE LITERATURA	12
4.1 Papagaio verdadeiro (<i>Amazona aestiva</i>).....	12
4.2 Estresse.....	13
4.3 Sedação.....	14
4.4 Via intranasal.....	14
4.5 Gabapentina.....	17
4.6 Benzodiazepínicos	18
5. MATERIAIS E MÉTODOS	19
5.1 Comitê de ética.....	19
5.2 Local do experimento e ambientação dos animais.....	19
5.3 Delineamento e execução	20
5.4 Avaliação dos efeitos sedativos.....	21
5.5 Análise estatística.....	24
6. RESULTADOS	24
6.1 Escores subjetivos de sedação.....	24
7. DISCUSSÃO	27
8. CONCLUSÕES	29
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
10. APÊNDICE	34
11. ANEXOS	45

CAPÍTULO I

Trabalho de dissertação de mestrado

1. INTRODUÇÃO

Devido à ausência de dados na literatura a respeito da administração da gabapentina pela via intranasal e consequentes efeitos farmacológicos em papagaios, há necessidade de estabelecer um perfil farmacodinâmico neste sentido, o que exige coleta de dados e estudos sobre a temática. A via intranasal surge com uma alternativa não invasiva de administração de fármacos na medicina veterinária e tem como suas aplicabilidades sedação, contenção química e analgesia. Sua aplicação prática, rápida e indolor, além da alta biodisponibilidade e início de ação imediato, são algumas de suas características positivas (PIRES et al., 2009). A gabapentina é um análogo estrutural do neurotransmissor ácido γ -aminobutírico, mais conhecido como GABA, eficiente como anticonvulsivante e no tratamento de condições que cursam com dor crônica. Tendo em vista seus prováveis benefícios, em papagaios como uma administração alternativa como um fármaco adjuvante, tendo seus efeitos analgésicos, sedativos e anticonvulsivantes que envolvem tal fármaco (CHENG e CHIOU, 2006; KONG e IRWIN, 2007).

1. HIPÓTESE

A gabapentina pela via intranasal é capaz de promover sedação em papagaios verdadeiros.

2. OBJETIVO GERAL

O estudo teve como objetivo avaliar o efeito sedativo da gabapentina após a administração pela via intranasal em papagaios verdadeiros.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Avaliar a sedação promovida pela gabapentina em papagaios verdadeiros, quando administrada pela via intranasal.

b) Comparar os possíveis efeitos sedativos da administração intranasal de gabapentina, quando ao midazolam.

c) Avaliar possíveis efeitos adversos, após a administração da gabapentina e midazolam pela via intranasal em papagaios verdadeiros.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Papagaio verdadeiro (*Amazona aestiva*)

Os psitacíformes abrangem mais de 400 espécies, das quais 110 apresentam algum risco de extinção. A ordem dos psitacíformes engloba a família dos Psittacidae (papagaios, araras, maritacas), dos Cacatuidae (calopsita, cacatuas) e dos Strigopidae (kea e kakapo), distribuídas pela América, Ásia e Oceania (LIMA et., 2019). Segundo a Birdlife International (2022), os papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*) possuem uma ampla distribuição geográfica, ocorrendo do Nordeste do Brasil ao Rio Grande do Sul, além do Paraguai, norte da Argentina e Bolívia. É uma espécie adaptada a diversos ambientes, tais como mata seca e úmida, campos, cerrados, palmeirais e beiras de rios, fato que culminou na sua tradicional criação como animal de estimação, estimulando o tráfico, a redução das populações naturais e, mais recentemente, as criações comerciais (RENCTAS, 2002).

3.2 Estresse

A rotina clínica das aves requerer uma série de cuidados para garantir o bem-estar dos animais, onde os exames de rotina são essenciais. No entanto, a realização desses exames necessita de contenção física ou química das aves, o que pode resultar em lesões (SHAFFER et al., 2016) e estresse (MEANS, 2012; SHAFFER et al., 2016), que por sua vez pode ter efeitos adversos graves, como o estresse de miopatia por captura (DOSS; FINK; MEANS, 2018).

O estresse é caracterizado pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), o que leva a um aumento na secreção de glicocorticoides.

De acordo com Doss e Means (2016), estresse promovido pela contenção em aves se manifesta como hipertermia, taquipneia, taquicardia e aumento da pressão arterial. Estas alterações podem ser observadas em psitacídeos saudáveis após um período de quatro minutos de contenção manual, conforme relatado por Greenacre e Lusby (2004). Além disso, a contenção física pode causar lesões e levar à descompensação cardíaca e morte, especialmente em aves debilitadas (DOSS; MEANS, 2016).

3.3 Sedação

Means (2014) relata que a contenção manual de aves conscientes ou sob anestesia geral é comum para a realização de procedimentos indolores, mas potencialmente estressante. A sedação vem sendo empregada com frequência nos últimos anos dentro da medicina de aves, por promover benefícios como maior relaxamento e tranquilidade do paciente em diversos procedimentos (DOSS et al., 2021), bem como para facilitar o manejo no período perioperatório (LOPEZ-RAMIRIS; CANFRAN; SEGURA, 2022). Além disso, a sedação oferece uma alternativa à anestesia geral inalatória, que tem sido associada às complicações cardiovasculares, depressão respiratória, aspiração do conteúdo estomacal e hipotermia em aves (SEOK et al., 2017).

Aves sedadas tornam-se menos ágeis; lutam, se debatem e vocalizam menos, o que proporciona melhores condições ao clínico para realizar o exame físico minucioso, com maior segurança para o animal e a equipe envolvida, além de tornar uma experiência mais confortável ao tutor da ave perante a visita ao veterinário (DOSS et al., 2021).

Kusmierczyk et al. (2013) ressaltam em seus estudos que a sedação é um método eficiente para realização de tomografia computadorizada em psitacídeos, ofertando menores riscos em comparação a anestesia geral inalatória. A sedação também foi uma ferramenta valiosa que proporcionou baixos índices de mortalidade na captura de galiformes selvagens Capercaillie-

dos-pirinéus (*Tetrao urogallus aquitanicus*) de vida livre ameaçados de extinção, para a inserção de colar GPS (FRANCISCO et al., 2022).

3.4 Via intranasal

Um fator limitante em aves é o diminuto tamanho dos animais e, conseguinte, dos vasos, o que torna a injeção intravenosa difícil ou até mesmo impraticável. Assim, as vias intramuscular (IM) e subcutânea (SC), mesmo com risco de administração intravascular ou intracelomática acidental, são corriqueiramente empregadas para a administração dos fármacos (KAMILOGLU, ATALAN, KAMLOGLU, 2008).

A administração intranasal (IN) de sedativos oferece benefícios adicionais para as aves. Em aves com massa muscular limitada, a via IN pode levar a menos reações adversas do que com injeção IM de volumes relativamente grandes. Em pacientes com suspeita ou com coagulopatia confirmada, a via IN evita o risco de hemorragia iatrogênica secundária a IM administração de medicamentos (IVATURI, 2009).

A anatomia e fisiologia nasal propiciam a utilização da via intranasal como via terapêutica (CHOUDHURY et al., 2017). Além da vascularização rica, a presença de cornetos dentro da cavidade nasal aumenta significativamente a área de superfície de mucosa com potencial para absorção (Figura 1) (PANAGIOTOU, MYSTAKIDOU, 2010). A via também é menos invasiva reduzindo a ansiedade entre pacientes pediátricos, com início de ação rápida, prevenindo a degradação pelo trato gastrointestinal e o metabolismo de primeira passagem (CHOUDHURY et al., 2017).

Com o intuito de contornar possíveis dificuldades na administração de fármacos por via nasal, diversas estratégias são utilizadas, as quais são voltadas, principalmente, para a estimulação ou inibição o sistema de depuração mucociliar (ACHARYA et al., 2015). Outra possível vantagem é a entrega direcionada nariz-a-cérebro, gerando acesso direto ao sistema nervoso central e contornando, assim, a barreira hematoencefálica (DJUPESLAND, 2013), como comprovado com o uso de nanocarreadores lipídicos (KULKARNI; RAWTANI;

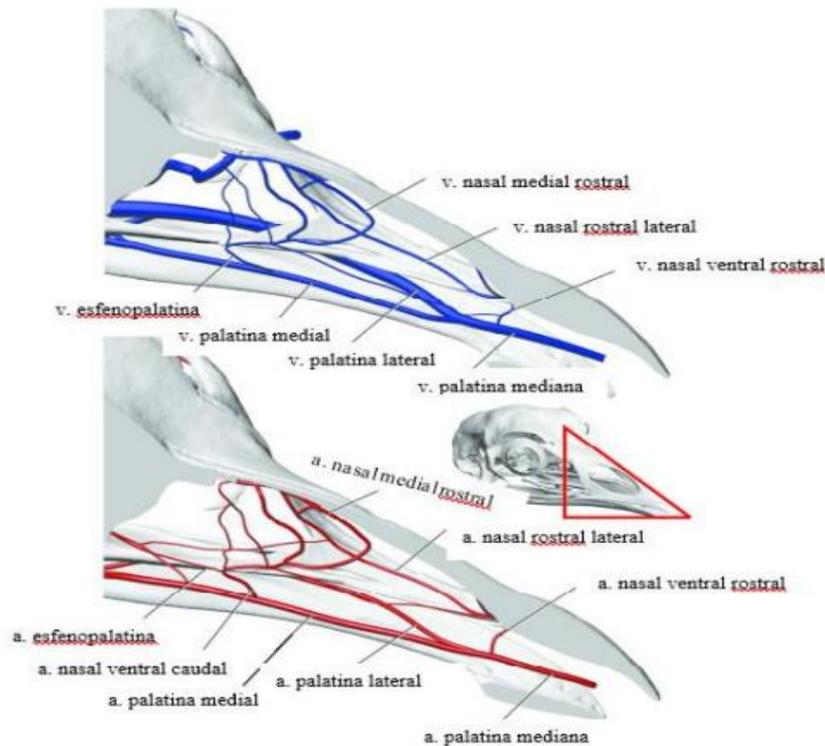
BAROT, 2021), micro e nanoemulsão (JAIN et al., 2011; ACHARYA et al., 2015) e nanopartículas (JAFARIEH et al., 2015).

O movimento de moléculas da cavidade nasal para o parênquima do cérebro ocorre ao longo do canal olfativo ou trigêmeo. As moléculas entregues às origens dos nervos, localizados no cérebro e na ponte, respectivamente, são capazes de se dispersar por todo o cérebro. Este processo ocorre através de duas vias: intracelular e extracelular. Na via intracelular, a molécula é inicialmente internalizada por um neurônio olfativo e transportada em vesículas endocíticas até o local de projeção do neurônio onde é finalmente liberada por exocitose. A via extracelular começa com a molécula atravessando o epitélio nasal até a lâmina própria, antes de ser transportada externamente ao longo do comprimento do axônio neuronal por processos de fluxo em massa. O axônio leva a molécula ao SNC, onde é distribuída por meio do movimento do fluido (TYLER et al., 2018).

O volume do fármaco administrado, no entanto, pode ser considerado um fator limitante à via, uma vez que grandes volumes escoam pela faringe e são deglutidos, resultando em efeitos reduzidos. Em um humano adulto, a sugestão é que o volume administrado não ultrapasse 0,3 ml por narina (TUCKER et al., 2018). Contudo, este dado não está disponível para os animais domésticos e aves (Mans, 2014).

Figura 1 - Visão dorsomedial do lado esquerdo do crânio de um peru seccionado sagitalmente, exibindo vasos sanguíneos da região nasal. A cavidade nasal é suprida pelas artérias etmoidais e pelas artérias nasais ventrais rostrais e caudais que fazem anastomose com as artérias nasais medial e lateral. Paralelamente a essas artérias, correm as veias correspondentes, que estabelecem conexões anastomóticas entre as regiões nasal e palatina, permitindo a passagem de sangue resfriado da região palatina para a drenagem

através da região nasal.



Fonte: Adaptado de Porter e Witmer (2016).

3.5 Gabapentina

A gabapentina foi sintetizada e introduzida no mercado farmacológico em 1993 como um fármaco para controle da espasticidade, porém mostrou-se eficiente como anticonvulsivante e no tratamento de várias condições que cursam com dor crônica, exercendo um efeito inibitório da hiperalgesia mecânica e da alodinia em pacientes com dor (ROSE e KAM, 2002; KONG e IRWIN, 2007).

Esse fármaco é um análogo estrutural do neurotransmissor ácido γ -aminobutírico (GABA) e faz com que sua disponibilidade aumente por meio da ligação a canais de cálcio dependentes de voltagem. Outros mecanismos de ação também foram identificados, como a ativação do sistema inibitório noradrenérgico descendente, produzindo analgesia (CHENG e CHIOU, 2006; KONG e IRWIN, 2007). Acredita-se que seu efeito ansiolítico seja causado pela ligação de canais de cálcio sensíveis à voltagem na amígdala, que é um importante centro regulador do comportamento agressivo, impedindo a liberação de glutamato e a resposta de medo associada (SINN, 2018).

Desde 2005, a gabapentina também tem sido empregada na medicina para tratar a dor crônica neuropática e não neuropática, sendo responsável por melhorias significativas no alívio de sintomas como hiperalgia e alodinia (FINNERUP et al., 2005). Apesar da grande variedade de aplicações, ainda são poucos os estudos controlados com o uso deste fármaco, especialmente no que tange a analgesia.

Lorenz et al. (2012) utilizaram o fármaco em três gatos para o tratamento de dor musculoesquelética e dor associada a traumas e, segundo os autores, a gabapentina apresentou um benefício potencial no tratamento. Também há indicação do seu uso como parte de uma abordagem multimodal para controlar a dor, associada ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (GAYNOR; MUIR, 2015). Em gatos, estudos demonstraram que a administração da gabapentina em dose única antes da visita ao veterinário reduziu o estresse de transporte e manipulação destes animais. Além disso, quando utilizada antes da consulta, a gabapentina parece ser uma opção segura e eficaz para diminuir as respostas externas induzidas pelo estresse em gatos (HUDEC, GRIFFIN, 2019).

Apesar da escassez de informações sobre o reconhecimento e tratamento da dor neuropática em espécies aviárias, as evidências sugerem que a nocicepção e a dor nas aves são análogas aquelas apreciadas por mamíferos. Diante desse argumento, a multimodalidade do protocolo analgésico tem enfoque nos mecanismos que geram sensibilização central e periférica que mantêm a dor neuropática. (GEOFFREY et al., 2018).

3.6 Midazolam

O midazolam, fármaco pertencente a classe dos benzodiazepínicos, é muito utilizado na medicina veterinária de aves silvestres (GODOY, 2006; WARD et al., 2014). Esse fármaco promove sedação por depressão do sistema límbico e miorelaxamento central por inibição dos neurônios internunciais na medula espinal. Os benzodiazepínicos potencializam os efeitos do transmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) nos receptores GABA pré e pós-sinápticos, sendo este um dos principais inibidores do sistema nervoso central (HALL et al., 2001).

As principais vantagens da utilização desses medicamentos estão agregadas as mínimas alterações cardiovasculares, ao curto tempo de recuperação, à produção de amnesia e à baixa irritabilidade quando aplicada por via intramuscular (HALL et al., 2011, MASSONE 2011).

Em aves, a administração de midazolam é sugerido como protocolo de sedação para facilitar procedimentos que não exijam analgesia e requerem um período curto de imobilização. Além disso, o midazolam é relatado para minimizar as respostas ao estresse devido a contenção (Figura 3) (DOSS et al., 2018).

Em canários (*Serinus canarius*), os benzodiazepínicos por via intranasal na dose de 0,25 mg/kg produziram sedação efetiva e rápida, promovendo decúbito por 20 minutos (VESAL, ZARE, 2006). Papagaios de hispaniola (*Amazona ventralis*) apresentaram redução na vocalização e nas tentativas de fuga e defesa com midazolam intranasal nas doses de 3 mg/kg (MANS et al., 2012). O midazolam também foi satisfatório em produzir sedação para realização de diagnósticos e procedimentos terapêuticos leves em periquitos australianos (*Melopsittacus undulatus*) na dose de 2 mg/kg (SADEGH, 2013). Em periquitos de colar (*Psittacula krameri*), a administração de midazolam com ou sem cetamina, apresentou sedação satisfatória e miorelaxamento nas doses de 3,3 mg/kg (VESAL, ESKANDARI, 2006).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Comitê de ética

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Maringá (CEUA/UEM) com o número de protocolo 8070200623.

4.2 Local do experimento e ambientação dos animais

A pesquisa foi realizada no Zoológico Municipal de Cascavel-PR, utilizando oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*). Antes dos procedimentos, os animais passaram por uma avaliação física prévia com os médicos veterinários do zoológico, com o intuito de avaliar sua condição clínica.

Animais com qualquer sinal clínico de doença prévia foram excluídos do estudo.

No dia anterior ao procedimento, os papagaios foram acondicionados em gaiolas comunitárias no setor ambulatorial, para aclimação, onde foram observados pelos tratadores e médicos veterinários, a fim de verificar as condições gerais do ambiente e do comportamento. Todos os animais receberam água a vontade, ração comercial e frutas variadas. Previamente ao procedimento, as aves foram pesadas e submetidas a jejum hídrico e alimentar de duas horas, sendo o horário de avaliação sempre pela manhã.

4.3 Delineamento e execução

Foram avaliados oito animais, em delineamento cruzado, distribuídos em dois grupos. No Grupo Gabapentina (GG), os animais receberam 30 mg/kg de gabapentina pela via intranasal e, no Grupo Midazolam (GM), 2 mg/kg de midazolam pela via intranasal, com intervalo entre as administrações de sete dias.

A gabapentina foi manipulada e solubilizada em soro fisiológico estéril, na concentração de 113,2 mg/ml, e após passou por teste de validação, através de um laboratório capacitado, onde a mesma foi submetida a estudos de solubilidade e termodinâmica, para fins de segurança do preparo, sem que apresentasse efeitos indesejáveis para os animais. O midazolam (Dormire, 5 mg/ml. Cristália – São Paulo -SP) foi utilizado de formulação comercial, sendo o fármaco não diluído na oferta para as aves.

Para a administração do protocolo sedativo, realizada após o exame físico, os animais foram contidos com uma das mãos envolvendo o pescoço e a cabeça e a outra os membros de forma que as asas do animal ficasse junto ao corpo do manipulador. A contenção foi realizada de forma padronizada pelo mesmo manipulador.

Para a administração dos fármacos foi utilizada a parte flexível de um cateter 24 G, acoplado a uma seringa de 1 ml, a qual foi inserida nas narinas do animal. O volume total foi dividido igualmente entre as duas narinas evitando desconforto e perdas do fármaco.

Figura 2: Imagem ilustrativa da aplicação dos fármacos pela via intranasal em Papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*), utilizando um cateter 24G acoplado a uma seringa de 1ml,



Fonte: O autor (2023).

4.4 Avaliação dos efeitos sedativos

Após a administração, os animais foram alocados em uma gaiola individual até serem observados sinais de sedação. O tempo de latência, considerado entre a administração do fármaco e início de sinais de efeito sedativo (decúbito, posição sentada e ou aproximação do bico ao chão da gaiola), foi registrado, assim como o tempo total de sedação, considerado entre o momento do início do efeito até o final do efeito sedativo. Os animais foram avaliados por até 40 minutos em intervalos de 5 minutos e os dados registrados em fichas individuais, até as suas devidas recuperações da posição bipedal, onde a ave conseguiria se manter em postura ereta, sinalizada como final da sedação.

Para avaliar o grau de sedação foi utilizada a escala de sedação traduzida para o português de MARTEL et al. (2017) (Quadro 1), realizada sempre pelo mesmo

avaliador, não ciente do tratamento. A profundidade da sedação foi avaliada usando alterações observacionais e resposta à estimulação. Alterações observacionais incluem alterações na posição das pálpebras, cabeça ou corpo. A avaliação estimulatória foi realizada por meio de estimulação visual, auditiva e tátil, aproximação do observador para captura, contenção manual e avaliação do reflexo de endireitamento. Alterações observacionais e respostas de estimulação foram pontuadas em uma escala de 0-2, com 0 coincidindo com uma resposta normal, 1 com uma resposta reduzida e 2 com uma resposta ausente. Nos mesmos momentos, também foi registrado um escore subjetivo de avaliação de sedação, seguido os seguintes parâmetros: 0 – acordado, 1 – sedação leve, 2 – sedação moderada e 3 – sedação profunda, sendo essas notas atribuídas pelo avaliador.

PARÂMETRO	ESCORE
Alterações observacionais	
Posição das pálpebras	0 - Totalmente aberto, 1 - Parcialmente fechado, 2 - Totalmente fechado.
Posição da cabeça	0 - Ereto, na posição normal, 1 - Pescoço totalmente retraído e apoiado no peito, 2 - Cabeça pendurada ou apoiada no chão.
Posição do corpo	0 - Postura ereta/normal, 1 - Postura de base ampla, agachado ou sentado, 2 - Decúbito esternal.
Respostas de estímulos	
Estímulo visual	0 - Movimento rápido da cabeça, dos olhos e/ou do corpo para longe do estímulo, 1 - Redução ou lentidão da cabeça, dos olhos, sem movimento de ninguém para longe do estímulo, 2 - Sem resposta.
Estímulo auditivo – abrindo a trava da gaiola	0 - Movimento rápido da cabeça, dos olhos e/ou do corpo para longe do estímulo, 1 - Redução ou lentidão da cabeça, dos olhos, sem movimento de ninguém para longe do estímulo, 2 - Sem resposta.
Estímulo tátil	0 - Movimento rápido da cabeça, dos olhos e/ou do corpo para longe do estímulo, 1 - Redução ou lentidão da cabeça, dos olhos, sem movimento de ninguém para longe do estímulo, 2 - Sem resposta.
Resposta a aproximação	0 - Fugindo ativamente da captura e/ou afastando-se, 1 - Observando ativamente a aproximação, mas não se afastando, 2 - Sem resposta.
Resposta a contenção	0 - Movimento vigoroso e repetitivo da cabeça, corpo, asas ou pernas, 1 - força e frequência reduzidas do movimento da cabeça, corpo, asas ou pernas, 2 - Sem resposta.
Resposta ao posicionamento em decúbito dorsal – reflexo de endireitamento	0 - Corrige-se imediatamente, 1 - Capacidade atrasada de endireitar-se, mas consegue endireitar em 10 segundos 2 - Incapaz de endireitar dentro de 10 segundos.

Quadro 1: Parâmetros para avaliação de sedação em aves (MARTEL et al., 2017). Com valores mínimo zero e máximo 18.

4.5 Análise estatística

Para comparar os escores de sedação ao longo do tempo, dentro de um mesmo grupo, foi usado Teste de Friedman, e para a comparação entre os grupos, em cada momento, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Foram considerados significativos valores de $P < 0,05$. Os demais dados foram apresentados em média e desvio padrão.

6. RESULTADOS

6.1 Escore subjetivo de sedação

No grupo GG foram avaliados poucos sinais de sedação, quando avaliados os escores subjetivos, um animal apresentou escore leve de sedação, quando avaliados o posicionamento da cabeça. Os primeiros sinais observados foram com 15 ($\pm 11,2$) minutos tendo uma duração de 12 ($\pm 3,8$) minutos (Tabelas 1 e 2). Ao todo, dois animais apresentaram algum sinal de sedação, onde o escore máximo foi obtido com a pontuação de 1.

Já no grupo GM os primeiros sinais de sedação foram observados com um período de latência médio de 6 ($\pm 2,6$), minutos, com duração média de 34,3 ($\pm 33,1$) minutos. Quando comparados os grupos, os animais do GM apresentaram escore de sedação maior que os do GG desde o início da avaliação até por 25 minutos (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Valores de mediana (mínimo e máximo) dos escore subjetivo de sedação (0-4), após a administração de gabapentina 30mg/kg e midazolam 2 mg/kg pela via intranasal (IN) em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).

Grupo/Tempo (minutos)	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Gabapentina	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (1-0)	0 (1-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Midazolam	0 (1-0)	0,5 (2-0)	1 (2-1)	1 (2-0)	1 (2-0)	0 (1-0)	0 (2-0)	0 (1-0)	0 (0-0)

Tabela 2. Valores de mediana (mínimo e máximo) dos escores de sedação de acordo com a escala modificada de Martel et al. (2017) (0-18), após a administração de gabapentina 30mg/kg e midazolam 2 mg/kg pela via intranasal (IN) em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*),.

Grupo/Tempo (minutos)	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Gabapentina	0 (2-0)	0 (3-0)	2 (5-0)	2 (5-0)	0 (2-0)	0 (2-0)	0 (4-0)	0 (2-0)	0 (2-0)
Midazolam	2,5 (7-1)	6,5 (13-1)	10 (16-2)	9 (18-0)	6 (10-0)	2,5 (6-0)	1 (15-0)	0,5 (6-0)	0 (3-0)

Não foram observados efeitos adversos evidentes em nenhuma ave durante e após os ensaios experimentais e todas as aves retomaram a atividade normal após a recuperação. Algumas aves, por serem mais agitadas, devido também ao estresse, em algum dos momentos houve dificuldade na administração dos fármacos, porém sem danos evidentes as mesmas.

Figura 3. Papagaio verdadeiro (*Amazona aestiva*) sob efeito do fármaco midazolam após a aplicação intranasal, demonstrando tranquilização e sonolência.



Fonte: O autor (2023).

7. DISCUSSÃO

Esta pesquisa demonstrou que a via intranasal de administração de fármacos como a gabapentina e o midazolam é um acesso seguro e viável para papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*). A região nasal das aves possui uma superfície altamente vascularizada, com alta taxa de permeabilidade o que favorece rápida absorção de fármacos (ALTUNDAG et al., 2021; SHA et al., 2022). Um estudo feito por Porter e Witmer (2016) com diversos grupos de aves incluindo os psitacídeos, demonstrou que a cavidade nasal destes animais é suprida pelas artérias nasais medial e lateral, que são ramos das artérias etmoidais sendo que, a artéria nasal medial supre o septo nasal e as conchas nasais e, a artéria nasal lateral supre a parede lateral da cavidade nasal e cria um plexo no vestíbulo nasal. Segundo os mesmos autores, há ainda uma terceira fonte de vascularização na cavidade nasal através das três artérias esfenopalatinas. O uso dividido nas narinas para administração dos fármacos apresentou nenhum refluxo e perda. Sendo os volumes da gabapentina e midazolam baixos, os quais foram eficientes perante sua função INS nas aves.

A escala de Martel et al. (2017) mostrou ser uma ferramenta acessível e útil para avaliação da sedação em aves. Aves que receberam gabapentina intranasal na dose de 30mg/kg não apresentaram sinais de sedação evidentes. Quando quando avaliados pela escala subjetiva, uma ave apresentou escore leve de sedação, devido ao posicionamento da cabeça.

Os escores de sedação apresentados pelos animais quando receberam gabapentina foram compatíveis com uma sedação imperceptível, quando ocorreu. Na maioria dos animais não foi possível a manipulação com o escore apresentado, demonstrando que este fármaco, nas doses utilizadas não promove sedação em papagaios suficiente para realização de procedimentos. Diferente do observado em gatos, o uso da gabapentina não facilitou a manipulação dos animais. Outro fator que pode ter contribuído para isso foi o tempo de observação, já que em gatos a gabapentina deve ser administrada duas horas antes da manipulação (BORTOLAMI; MURREL; SLINGSBY, 2013; OLIVEIRA et al., 2018). Contudo, outros estudos para

avaliar os efeitos da administração e gabapentina com um período maior de observação devem ser realizados para avaliar esta hipótese.

Contudo, o midazolam foi utilizado como controle positivo na avaliação da sedação, e os resultados foram semelhantes aos resultados aos de Shaffer (2016), quanto a sua duração. No referido estudo, o midazolam, na dose de 2 mg/kg via intranasal, promoveu sedação leve em Araras-canindé (*Ara ararauna*), por um período de 20 ± 7 minutos e requerendo contenção física.

Entretanto, diferente dos achados de Shaffer (2016), os papagaios verdadeiros sedados com midazolam não adotaram a posição de decúbito lateral, como foi observado no referido estudo. Em vez disso, as aves permaneceram apoiadas sobre os membros pélvicos na região inferior da gaiola de contenção, com as asas relaxadas e os olhos fechados, usando o bico para auxiliar no apoio da cabeça. Essa posição também foi relatada em um outro estudo de Shaffer e colaboradores (2017) após a administração intranasal de 2mg/kg de midazolam em Papagaios-verdadeiro (*Amazona aestiva*) e Papagaio-do-mangue (*Amazona amazônica*). Demonstrando que apesar de pertencerem à mesma família, as espécies podem apresentar comportamentos diferentes frente a administração de fármacos.

O uso intranasal de midazolam em aves pode ser uma opção interessante, especialmente para procedimentos que requerem um relaxamento muscular significativo, ou até mesmo como medicação pré-anestésica (HORNACK et al., 2015). No entanto, é importante ressaltar que a dose e o tempo de sedação devem ser cuidadosamente avaliados para evitar efeitos colaterais. Além disso, é importante considerar que cada espécie pode apresentar uma resposta individual ao protocolo de sedação, e, portanto, a escolha do protocolo adequado deve levar em conta as características fisiológicas e comportamentais de cada animal.

8. CONCLUSÕES

O estudo mostrou que a via intranasal é uma opção segura para administrações de fármacos sedativos em papagaios verdadeiros. A gabapentina, na sua dose administrada pela via intranasal, não promoveu sedação nas aves.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHARYA, S. P. et al. Development of phenytoin intranasal microemulsion for treatment of epilepsy. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 45, n. 4, p. 375–384, 25 ago. 2015.
- ALTUNDAG, Y.; KURT, T.; ÖZSOY, S.; ALTUNDAG, I. Clinical evaluation of the intranasal administration of midazolam and reverse effects of flumazenil in Eurasian Buzzards (*Buteo buteo*). **Vet. Arhiv**, v. 91, p. 655-664, 2021.
- BORTOLAMI, E.; LOVE, E. J. Practical use of opioids in cats: a state-of-the-art, evidencebased review. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 4, p. 283-311, 2015.
- CARDENAS, D. D.; WARMS, C. A.; TUNER, J. A.; MARSHALL, H.; BROOKE, M. M.; LOESER, J. D. Efficacy of amitryptiline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. **Pain**, Amsterdam, v.96, n.3, p.365-373, 2002.
- COCKREM, J. F. Stress, corticosterone responses and avian personalities. **Journal of Ornithology**, v. 148, n. 2, p. 169-178, 2007.
- CHOUDHURY, H., GORAIN, B., CHATTERJEE, B., MANDAL, U. K., SENGUPTA, P., & TEKAD, R.K. (2017). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Features of Nanoemulsion Following Oral, Intravenous, Topical and Nasal Route. **Current Pharmaceutical Design**, pp. 2504-2531.
- DOSS, G.A. et al. Assessment of sedation after intranasal administration of midazolam and midazolam-butorphanol in cockatiels (*Nymphicus hollandicus*). **American Journal of Veterinary Research**, v. 79, n. 12, p. 1246-1252, Dec 2018. doi: 10.2460/ajvr.79.12.1246.
- DJUPESLAND, P. G. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective-a review. **Drug delivery and translational research**, v. 3, n. 1, p. 42–62, 1 fev. 2013.
- DWORKIN, R. H. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. **Pain**, Amsterdam, v.132, n.3, p.237-2351, 2007.
- EAGLESON JS. Bioavailability of a novel midazolam gel after intranasal administration in dogs. **Am J Vet Res**. 2012;73(4):539–545.

- FINNERUP, NB, SINDRUP SH, JENSEN TS, The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. **Pain**. 2010 Sep;150(3):573-581.
- FRANCISCO, N. O.; AFONSO, I.; GARCIA F. D.; ROIG SIMÓN, J.; EWBANK, A.C.; MARGALIDA, A.; SACRISTÁN, I.; FOULCHÉ, K.; MÉNONI, E.; SACRISTÁN, C. Sedation of Wild Pyrenean Capercaillie (*Tetrao urogallus aquitanicus*) Using Intramuscular Midazolam. **Animals**, v. 12, p. 1773, 2022.
- GAYNOR, J. S.; MUIR, W. Alternative Drugs and Novel Therapies Used to Treat Pain. In: GAYNOR, J.; MUIR, W. **Handbook of Veterinary Pain Management**. 3. ed. San Louis: Elsevier, 2015. Cap. 14. p. 280-301.
- GEOFFREY, R. et al., Pharmacokinetics of oral gabapentin in caribbean flamingos (*phoenicopterus ruber ruber*) **Source: Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, 49(3):609-616. 2018.
- GODOY, S. N. Psittaciformes (Arara, Papagaio, Periquito). In: **CUBAS Z. S.**; 2006.
- GREENACRE, C. B.; LUSBY, A. L. Physiologic responses of Amazon parrots (*Amazona spp.*) manual restraint. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 18, n. 1, p. 19–22, 2004.
- HALL L.W., CLARKE K.W. & TRIM C.M. 2001. **Veterinary Anaesthesia**. 10th ed. W.B. Saunders, London, p.472-474.
- HAAFTEN, K. A. et al. Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 251 (10), p. 1175-1181, nov. 2017.
- HUDEC, C. P.; GRIFFIN, C. Changes in the stress markers cortisol and glucose before and during intradermal testing in cats after single administration of preappointment gabapentin. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, San Diego, v. 22, n. 2, p. 138-145, abr. 2019. SAGE Publications. DOI: 10.1177/1098612x19830501.
- IVATURI et al. Pharmacokinetics and tolerability of intranasal diazepam and midazolam in healthy adult volunteers. **Acta Neurol Scand**. 2009;120(5):353–357.
- JAIN, N. et al. Antiepileptic Intranasal Amiloride Loaded Mucoadhesive Nanoemulsion: Development and Safety Assessment. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 7, n. 1, p. 142–143, 1 jan. 2011.

KLAUMANN, P. R. A importância dos receptores NMDA na patofisiologia da dor em pequenos animais. 37f. **Monografia (Conclusão do curso de especialização latu sensu em Anestesiologia Veterinária)** – Faculdade de Jaguariúna, São Paulo, 2010.

KAMILOGLU, A.; ATALAN, G.; KAMILOGLU, N. N. Comparison of intraosseous and intramuscular drug administration for induction of anaesthesia in domestic pigeons. **Research in veterinary science**, v. 85, n. 1, p. 171-175, 2008.

KULKARNI, P.; RAWTANI, D.; BAROT, T. Design, development and in-vitro/in-vivo evaluation of intranasally delivered Rivastigmine and N-Acetyl Cysteine loaded bifunctional niosomes for applications in combinative treatment of Alzheimer's disease. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 163, p. 1–15, jun. 2021.

KUSMIERCZYK, J.; WALL, C. R.; HOPPES, S.; BUDKE, C. M.; SPAULDING, K. A. Comparison of Computed Tomographic Images of Birds Obtained With Sedation vs General Anesthesia. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 22, n. 3, p. 251–257, 2013.

LIMA, T. O.; SALDANHA, A.; SILVA, W. F.; ALMEIDA, E. C. Manejo reprodutivo de aves psitaciformes em cativeiro. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, v.43, n.2, p.269-275, 2019.

LÓPES-RAMIS, V.; CANFRÁN, S.; SEGURA, G. A. I. Comparison of the sedative effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine at low doses in healthy dogs: a randomized clinical trial. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 49, p. 572-579, 2022.

LOTSCH, J., WALTER, C., & PARNHAM, M.J. (2013). Pharmacokinetics of Non-Intravenous Formulations of Fentanyl. **Clin Pharmacokinet**, pp. 23-36.

LUDDERS, JOHN W. Comparative Anesthesia and Analgesia of Birds. In: GRIMM, Kurt A. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones**. 5. ed. Ithaca, New York, Usa: John Wiley & Sons, Inc., 2015. Cap. 43. p. 800-816.

MANS, C. et al. Sedation and physiologic response to manual restraint after intranasal administration of midazolam in Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). **Journal of avian medicine and surgery**, v. 26, n. 3, p. 130-139, 2012.

MARTEL, A. et al. Evaluation of the effects of intramuscular injection volume on midazolam-butorphanol induced sedation in domestic pigeons (*Columba livia*).

- Journal of Exotic Pet Medicine.** Department of Surgical Sciences, University of Wisconsin-Madison, School of Veterinary Medicine, Madison, WI, USA. 2017.
- MORESCO, N, B.; GOLÇALVES, F. G. Iohexol gastrointestinal transit times in cockatiels under sedation with intranasal midazolam by computed radiography. **Ciência Rural**, v. 52, p.12, 2022.
- MURREL, J. C. Premedication and sedation. In: SEYMOUR, C.; DUKE-NOVAKOVSKI, T. (Ed.). **BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia.** Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2007. p. 120-132.
- PANAGIOTOU, I., & MYSTAKIDOU, K. (2010). Intranasal fentanyl: from pharmacokinetics and bioavailability to current treatment applications. **Expert Reviews**, PP. 1009-1021.
- PIRES, Anaísa et al. Intranasal drug delivery: how, why and what for? **Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences**, v. 12, n. 3, p 288-311, out. 2009.
- Rede Nacional de Combate ao Tráfico de Animais Silvestres . RENCTAS(2002). **Animais silvestres: Vida à venda.** Brasília.
- SADEGH, A. Comparison of intranasal administration of xylazine, diazepam, and midazolam in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*): clinical evaluation. **J Zoo Wildl Med**, 44, 241–244, 2013.
- SEOK, S. H., D. H. JEONG, I. H. HONG, H. C. LEE, S. C. YEON. Cardiorespiratory dose-response relationship of isoflurane in Cinereous vulture (*Aegyptius monachus*) during spontaneous ventilation. **J. Med.**, v. 79, p.160-165, 2017.
- SCHAFFER, D. P. H.; RAPOSO, A. C. S.; LIBÓRIO, F. A.; SILVA, R. M. M.; ARAUJO, N. L. L. C.; ORIÁ, A. P. Intranasal administration of midazolam in blueandyellow macaws (*Ara araruana*): evaluation of sedative effects. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 4, p. 459 – 460, 2016.
- THOMAS A. DAVID J. DOOLEY, CINDY M. DONOVAN, **Pugsley Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, December 2000, 295 (3) 1086-1093.
- TYLER P et al. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. Life Sciences. **Department of Biomedical Sciences, Iowa State University, Ames, USA.** 2018

VESAL, N.; ZARE, P. Clinical evaluation of intranasal benzodiazepines, α 2-agonists and their antagonists in canaries. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 3, p. 143-148, 2006.

VESAL, N; ESKANDARI, M.H. Sedative effects of midazolam and xylazine with or without ketamine and detomidine alone following intranasal administration in Ring-necked Parakeets. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 3, p. 383-388, 2006.

CAPÍTULO II

Normas de publicação da Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria

SCOPO:

1. **Ciência Rural (CR)** – A Revista Científica do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas relativas à área de Ciências Agrárias, que devem ser enviados com exclusividade.
2. Os **artigos científicos, revisões e notas** deverão ser enviados eletronicamente e editados **preferencialmente em inglês**. Aqueles enviados em português poderão ser traduzidos após a 1ª rodada de avaliação para que ainda possam ser revisados por consultores ad hoc e editor associado em rodada subsequente. Porém, **se não forem traduzidos nesta fase e forem aprovados** para publicação, terão que ser **traduzidos para o inglês** por empresas credenciadas pela Ciência Rural e deverão apresentar o certificado de tradução das mesmas para continuarem o processamento no CR.

Empresas credenciadas:

- American Journal Experts (<http://www.journalexerts.com/>)
- Bioedit Scientific Editing (<http://www.bioedit.co.uk/>)
- BioMed Proofreading (<http://www.biomedproofreading.com>)
- Edanz (<http://www.edanzediting.com>)
- Editage (<http://www.editage.com.br/>)
- Editione (<http://www.editione.com>)
- Enago (<http://www.enago.com.br/forjournal/>)
- GlobalEdico (<http://www.globaledico.com/>)
- JournalPrep (<http://www.journalprep.com>)
- Liberty Medical Communications (<http://libertymedcom.com/>)
- Proofreading Copyediting Ireland (<http://www.proofreading-copyediting-ireland.com/>)
- Proof-Reading-Service.com (<http://www.proof-reading-service.com/pt/>)
- Quality Proofreading Services UK (<https://londonproofreaders.co.uk/>)

- Readytopub (<https://www.readytopub.com/home>)
- STTA (<https://www.stta.com.br/>)
- Translation (<https://traduciencia.com.br/site/>)

LIMITE DE PÁGINAS:

Todas as linhas deverão ser numeradas e paginadas no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm com, no máximo, 25 linhas por página em espaço duplo, com margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman e tamanho 12. O máximo de páginas será 15 para artigo científico, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e figuras. Figuras, gráficos e tabelas devem ser disponibilizados ao final do texto e individualmente por página, sendo que não poderão ultrapassar as margens e nem estar com apresentação paisagem. Tendo em vista o formato de publicação eletrônica estaremos considerando manuscritos com páginas adicionais além dos limites acima. No entanto, os trabalhos aprovados que possuírem páginas excedentes terão um custo adicional para a publicação (vide taxa).

ESTRUTURA:

3. O artigo científico (Modelo .doc, .pdf) deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão ou resultados/discussão (juntos); Conclusão; Referências e Declaração de conflito de interesses. Agradecimento(s) e Apresentação; Contribuição dos autores; Fontes de Aquisição; Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão. Alternativamente, pode ser enviado um dos modelos ao lado (Declaração Modelo Humano, Declaração Modelo Animal).

COVER LETTER:

6. O preenchimento do campo "cover letter" deve apresentar, obrigatoriamente, as seguintes informações em inglês, exceto para artigos submetidos em português (lembrando que preferencialmente os artigos devem ser submetidos em inglês). a) What is the major scientific accomplishment of your study? b) The question your research answers? c) Your major experimental results and overall findings? d) The most important conclusions that can be drawn from your research? e) Any other details that will encourage the editor to send your manuscript for review? Para maiores informações acesse o seguinte tutorial.

7. Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista www.scielo.br/cr.

TÍTULOS:

8. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês e português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave, resumo e demais seções quando necessários.

9. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

10. Nesse link é disponibilizado o arquivo de estilo para uso com o software EndNote (o EndNote é um software de gerenciamento de referências, usado para gerenciar bibliografias ao escrever ensaios e artigos). Também é disponibilizado nesse link o arquivo de estilo para uso com o software Mendeley.

REFERÊNCIAS

11. As Referências deverão ser efetuadas no estilo ABNT (NBR 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

11.1. Citação de livro: JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.

TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

11.2. Capítulo de livro com autoria: GORBAMAN, A. **A comparative pathology of thyroid**. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. The thyroid. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

11.3. Capítulo de livro sem autoria: COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: _____. Sampling techniques.3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90. TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: _____. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

11.4. Artigo completo: O autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers), conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICHS, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidadeopcional), v.37, p.153-164, 2001. Available from: . Accessed: Mar. 18, 2002.doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Response of *Sitophilus oryzae* (L.), *Cryptolestes ferrugineus* (Stephens) and *Oryzaephilus surinamensis* (L.) to different concentrations of diatomaceous earth in bulk stored wheat. **Ciência Rural**, Santa Maria (Cidade opcional), v. 38, n. 8, p.2103-2108, nov. 2008. Available from: . Accessed: Mar. 18, 2009. doi: 10.1590/S0103-84782008000800002.

SENA, D. A. et al. Vigor tests to evaluate the physiological quality of corn seeds cv. 43 'Sertanejo'. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 47, n. 3, e20150705, 2017. Available from: . Accessed: Mar. 18, 2017. Epub 15-Dez-2016. doi: 10.1590/0103-8478cr20150705 (Artigo publicado eletronicamente).

11.5. Resumos: RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

11.6. Tese, dissertação: COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

11.7. Boletim: ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20). (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

11.8. Informação verbal: Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

11.9. Documentos eletrônicos: MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico**. São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

GRIFON, D.M. Arthroscopic diagnosis of elbow displasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic. **Proceedings...** Prague: 44 WSAVA, 2006. p.630-636. Online. Available from: . Accessed: Mar. 18, 2005 (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

WSAVA, 2006. p.630-636. Online. Available from: . Accessed: Mar. 18, 2005 (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

UFRGS. **Transgênicos**. Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Online. Available from: . Accessed: Mar. 18, 2001 (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Online. Available from: .Accessed: Mar. 18, 2007.

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

DESENHOS, GRÁFICOS E FOTOGRAFIAS:

12. Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadro. As figuras devem ser disponibilizadas individualmente por página. Os desenhos, as figuras e os gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em qualidade máxima com pelo menos 300 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.

13. Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

14. Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderá ser utilizado.

15. Lista de verificação (Checklist .doc, .pdf).

16. Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.

17. Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.

18. Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.

19. Todos os artigos encaminhados devem pagar a taxa de tramitação. Artigos reencaminhados (**com decisão de Reject and Resubmit**) deverão pagar a taxa de tramitação novamente. Artigos arquivados **por decurso de prazo** não terão a taxa de tramitação reembolsada.

20. Todos os artigos submetidos passarão por um processo de verificação de plágio usando o programa "Cross Check".

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

21. Contribuição dos autores: Para se qualificar para a autoria do manuscrito submetido, todos os autores listados deveriam ter contribuições intelectuais substanciais tanto para a pesquisa quanto para sua preparação. Por favor, use um dos exemplos abaixo ou faça o seu.

Exemplo um RW, RA e RCNO conceberam e projetaram experimentos. WC, LM e AA realizaram os experimentos, BB realizou as análises laboratoriais. BB supervisionou e coordenou os experimentos com animais e forneceu dados clínicos. BB realizou análises estatísticas de dados experimentais. WC, MB e NO prepararam o rascunho do manuscrito. Todos os autores revisaram criticamente o manuscrito e aprovaram a versão final.

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

Exemplo três: Os autores contribuíram igualmente para o manuscrito.

ORCID:

22. O ORCID (Open Research and Contributors Identification) permite a criação de identificadores digitais únicos (ORCID ID) para pesquisadores, facilitando a identificação nacional e internacional do pesquisador e sua produção. Dessa forma recomendamos que todos os autores de cada submissão adotem o registro ORCID em suas publicações.

CIÊNCIA ABERTA:

23. A Ciência Rural vem se alinhando às práticas de comunicação da Ciência Aberta, em atendimento ao promovido pelo Programa SciELO. Por isto, a partir de 01/01/2022 os autores devem fazer uso do Formulário sobre Conformidade com a Ciência Aberta que deverá ser submetido como arquivo complementar a todo manuscrito submetido na Ciência Rural. A conformidade informada pelos autores será verificada na revisão inicial dos manuscritos e posteriormente pelos editores e pareceristas. Informamos aos autores que os artigos publicados no fascículo v52n1 já irão conter a identificação dos editor-chefe e editor de área responsáveis pela tramitação dos manuscritos na CR, conforme orientado pelas práticas da Ciência Aberta.

24. Ciência Rural (CR) recomenda a todos os autores depositar preprints para acelerar a circulação de dados de artigos antes da avaliação por pares. Caso uma pesquisa com um preprint for aceita para publicação na CR, o preprint e o manuscrito publicado serão ligados um com o outro na publicação online. Todos os autores deverão ligar seu respectivo ORCID tanto ao preprint como ao manuscrito publicado. CR também recomenda editores a considerar os comentários e informações disponíveis no preprint para suportar o processo editorial e, quando relevantes, editores podem incorporar as informações na decisão editorial aos autores. CR recomenda integralmente repositórios de preprint tais como BioRxiv, AgriRxiv e SciELO Preprints.

POLÍTICAS DE ACESSO ABERTO, DIREITOS AUTORAIS E AUTOARQUIVAMENTO:

25. Todo o conteúdo da Ciência Rural e os artigos publicados pela revista , exceto onde explicitada de outra forma, estão licenciados sob a licença Creative Commons Attribution. Autores de artigos publicados pela Ciência Rural mantêm os direitos autorais de seus trabalhos, licenciando-os sob a licença Creative Commons Attribution, que permite que os artigos sejam reutilizados e distribuídos sem restrição, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

A Ciência Rural encoraja os autores a autoarquivar seus manuscritos aceitos, publicando-os em blogs pessoais, repositórios institucionais e mídias sociais acadêmicas, bem como postando-os em suas mídias sociais pessoais, desde que seja incluída a citação completa à versão do website da revista.

CAPÍTULO II – ARTIGO REVISTA CIÊNCIA RURAL

Evaluation of the sedative effects of gabapentin and midazolam administered intranasally in true parrots (*Amazona aestiva*)

Avaliação dos efeitos sedativos da gabapentina e do midazolam administrados pela via intranasal em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*)

Felipe Gava¹, Rodrigo Neca Ribeiro², Junior Suci³, Ísis Cleópatra Chaves¹

¹Marilda Onghero Taffarel

ABSTRACT

Birds are more susceptible to stress when compared to other species. Given the need to establish techniques that can facilitate management, the objective was to evaluate the sedative effects of gabapentin administered intranasally in birds. Eight true parrots (*Amazona Aestiva*) (0.350-0.450 kg) were evaluated, divided into two groups: gabapentin (GG) and midazolam (GM), which received, respectively, 30 mg/kg and 2 mg/kg, intranasally. After administration, the animals were placed in individual cages until signs of sedation were observed. Latency time and total sedation time were recorded. The sedative effects were evaluated using an sedation scale, every 5 minutes, for 40 minutes.

Statistical analysis consisted of the Friedman test for comparison between moments, and the Mann Whitney test for comparison between groups, with a

significance of 5%. In GG, signs of sedation were mild, starting after 15 minutes (± 11.2), and lasting 12.5 minutes (± 3.8). In GM, the average latency period was 6 minutes (± 2.6), and an average duration of 34.3 (± 33.1) minutes. When evaluating the total sedation score, there was no difference at any of the moments evaluated for the GG. For GM, sedation scores were higher ($P < 0.0001$) at moments 5 (Md 6.5, maximum value 13, minimum value 1) to 15 (Md 4, maximum value 18, minimum value 1) minutes, compared to the 40 minutes of assessment, when the mean score was zero. When comparing the groups, the animals in the GM had a higher sedation score than those in the GG from the beginning of the evaluation until 25 minutes ($P < 0.0028-0.02$). At the dose used intranasally, gabapentin does not promote sedation in parrots.

Keywords: sedation, birds, anticonvulsant.

RESUMO

Aves são mais susceptíveis ao estresse, quando comparados a outras espécies. Diante da necessidade de se estabelecer técnicas que possam facilitar o manejo, objetivou-se avaliar os efeitos sedativos da gabapentina administrada pela via intranasal em aves. Foram avaliados oito Papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*) (0,350-0,450 Kg), distribuídos em dois grupos: gabapentina (GG) e midazolam (GM), que receberam, respectivamente, 30 mg/kg e 2 mg/kg, pela via intranasal. Após a administração, os animais foram alocados em gaiolas individuais até serem observados os sinais de sedação. O tempo de latência e tempo total de sedação foi registrado. Os efeitos sedativos foram avaliados utilizando uma escala de sedação, a cada 5 minutos, por 40 minutos. A análise estatística consistiu no Teste de Friedman para comparação entre momentos, e

de Mann Whitney para comparação entre grupos, com significância de 5%. No GG os sinais de sedação foram leves, e tiveram início com 15 minutos ($\pm 11,2$), e duração de 12,5 minutos ($\pm 3,8$). No GM o período de latência médio foi de 6 minutos ($\pm 2,6$), e duração média de 34,3 ($\pm 33,1$) minutos. Na avaliação do escore total de sedação não houve diferença em nenhum dos momentos avaliados para o GG. Para o GM, os escores de sedação foram maiores ($P < 0,0001$) nos momentos 5 (Md 6,5, valor máximo 13, valor mínimo 1) a 15 (Md 4, valor máximo 18, valor mínimo 1) minutos, comparados aos 40 minutos de avaliação, quando a mediana dos escores foi zero. Quando comparados os grupos, os animais do GM apresentaram escore de sedação maior que os do GG desde o início da avaliação até por 25 minutos ($P < 0,0028-0,02$). Na dose utilizada pela via intranasal a gabapentina não promove sedação em papagaios.

Palavras-chave: sedação, aves, anticonvulsivante.

INTRODUÇÃO

Devido à ausência de dados na literatura a respeito da administração da gabapentina pela via intranasal, e consequentes efeitos farmacológicos em papagaios, há necessidade de estabelecer um perfil farmacodinâmico neste sentido, o que exige coleta de dados e estudos sobre a temática. A via intranasal surge com uma alternativa não invasiva de administração de fármacos na medicina veterinária e tem como suas aplicabilidades sedações, contenções químicas e analgesia. Sua aplicação prática, rápida e indolor, além da alta biodisponibilidade e início de ação imediato são algumas de suas características positivas (PIRES et al., 2009). A gabapentina é um análogo estrutural do

neurotransmissor ácido γ -aminobutírico, mais conhecido como GABA, eficiente como anticonvulsivante e no tratamento de condições que cursam com dor crônica. Tendo em vista dos seus prováveis benefícios, em papagaios torna-se opção como uma administração alternativa como um fármaco adjuvante, tendo seus efeitos analgésicos, sedativos e anticonvulsivantes que envolvem tal fármaco (CHENG e CHIOU, 2006; KONG e IRWIN, 2007).

MATERIAIS E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Maringá (CEUA/UEM), protocolo 8070200623.

Foram utilizados oito papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*). Antes dos procedimentos os animais passaram por uma avaliação física prévia com os médicos veterinários do zoológico, com o intuito de avaliar sua condição clínica.

Animais com qualquer patologia ou doença prévia foram excluídos do estudo, a fim para que não tenha nenhuma interferência durante o andamento da pesquisa.

No dia anterior ao procedimento, os papagaios foram acondicionados em gaiolas comunitárias no setor ambulatorial, para aclimatação, onde foram observados pelos tratadores e médicos veterinários, a fim de verificar as condições gerais do ambiente e do comportamento. Todos os animais receberam água a vontade, ração comercial e frutas variadas. Previamente ao procedimento as aves foram pesadas e submetidas a jejum hídrico e alimentar de duas horas.

Foram avaliados oito animais, em delineamento cruzado, distribuídos em dois grupos: Grupo Gabapentina (GG), recebeu 30mg/kg de gabapentina pela via intranasal e Grupo Midazolam (GM) que recebeu 2mg/kg de midazolam pela via intranasal, com intervalo entre as administrações de sete dias.

A gabapentina foi manipulada e solubilizada em soro fisiológico estéril, na concentração de 113,2 mg/ml, e após passou por teste de validação, e submetida a estudos de solubilidade e termodinâmica, para fins de segurança do preparo, sem que apresentasse efeitos indesejáveis para os animais. O midazolam (Dormire, 5 mg/ml. Cristália – São Paulo -SP) foi utilizado de formulação comercial.

Para a administração do protocolo sedativo, realizada após o exame físico, os animais foram contidos com uma das mãos envolvendo o pescoço e a cabeça, e com a outra mão as asas tracionadas contra o corpo do manipulador. A contenção foi realizada sempre pelo mesmo manipulador experiente, para padronizar a forma de contenção evitando que haja alguma alteração na ação dos fármacos.

Para a administração foi utilizada a parte flexível de um cateter 24 G, acoplado a uma seringa de 1 ml e, inserido a narina do animal. O volume total foi dividido igualmente entre as duas narinas evitando desconforto e perdas do fármaco.

Após a administração, os animais foram alocados em uma gaiola individual até serem observados sinais de sedação. O tempo de latência, considerado entre a administração do fármaco e início de sinais de efeito sedativo (decúbito, posição sentada e ou aproximação do bico no chão da gaiola), foi registrado. Assim como o tempo total de sedação, considerado entre

o momento do início do efeito até o final do efeito sedativo. Os animais foram avaliados por até 40 minutos e os registros foram a cada 5 minutos em fichas individuais, até as suas devidas recuperações da posição bipedal, sinalizada como final da sedação. Caso o animal não apresentasse sinais de sedação, a avaliação era iniciada decorridos 10 minutos da administração.

Para avaliar o grau de sedação foi utilizada a escala de sedação adaptada (tabela 1), realizada sempre pelo mesmo avaliador, encoberto ao tratamento. A profundidade da sedação foi avaliada usando alterações observacionais e resposta à estimulação. Alterações observacionais incluem alterações na posição das pálpebras, cabeça ou corpo. A avaliação estimulatória foi realizada por meio de estimulação visual, auditiva e tátil, aproximação do observador para captura, contenção manual e avaliação do reflexo de endireitamento. Alterações observacionais e respostas de estimulação foram pontuadas em uma escala de 0-2, com 0 coincidindo com uma resposta normal, 1 com uma resposta reduzida e 2 com uma resposta ausente. Nos mesmos momentos, também foi registrado um escore subjetivo de avaliação de sedação, seguido os seguintes parâmetros: 0 – acordado, 1 – sedação leve, 2 – sedação moderada e 3 – sedação profunda, sendo essas notas atribuídas pelo avaliador. Para comparar os escores de sedação ao longo do tempo, dentro de um mesmo grupo foi usado Teste de Friedman, e para a comparação entre os grupos em cada momento foi utilizado o teste de Mann-Whitney, foram considerados significativos valores de $P < 0,05$. Os demais dados foram apresentados em média e desvio padrão.

RESULTADOS

No grupo GG foram observados poucos sinais de sedação, quando avaliados os escores subjetivos, um animal apresentou escore leve de sedação, quando avaliados o posicionamento da cabeça. Os primeiros sinais observados foram com 15 ($\pm 11,2$) minutos tendo uma duração de 12 ($\pm 3,8$) minutos (Tabelas 1 e 2). Ao todo, dois animais apresentaram algum sinal de sedação, onde o escore máximo foi obtido com a pontuação de 1.

Já no grupo GM os primeiros sinais de sedação foram observados com um período de latência médio de 6 ($\pm 2,6$), minutos, com duração média de 34,3 ($\pm 33,1$) minutos. Quando comparados os grupos, os animais do GM apresentaram escore de sedação maior que os do GG desde o início da avaliação até por 25 minutos (Tabelas 1 e 2).

Não foram observados efeitos adversos evidentes em nenhuma ave durante e após os ensaios experimentais, e todas as aves retomaram e mantiveram a atividade normal após a recuperação. Algumas aves, por serem mais agitadas, em algum dos momentos houve dificuldade na administração dos fármacos, porém sem danos evidentes as mesmas.

DISCUSSÃO

Esta pesquisa demonstrou que a via intranasal de administração de fármacos como a gabapentina e o midazolam é um acesso seguro e viável para papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*). A região nasal das aves possui uma superfície altamente vascularizada, com alta taxa de permeabilidade o que favorece rápida absorção de fármacos (ALTUNDAG et al., 2021; SHA et al., 2022).

A avaliação dos níveis de sedação utilizando a escala para aves adaptada de Martel et al. (2017), mostrou-se ser uma ferramenta acessível e útil. Aves que receberam gabapentina intranasal na dose de 30mg/kg, não apresentaram sinais de sedação evidentes, quando avaliados os escores subjetivos, uma ave apresentou escore leve de sedação, quando avaliado o posicionamento da cabeça. Os primeiros sinais foram observados com 15 minutos tendo uma duração de 12 minutos.

Contudo, o midazolam foi utilizado como controle positivo na avaliação da sedação, e os resultados foram semelhantes aos resultados aos de Shaffer (2016), quanto a sua duração. No referido estudo o midazolam na dose de 2mg/kg via intranasal promoveu sedação leve em Araras-canindé (*Arara ararauna*), por um período de 20 ± 7 minutos e requerendo contenção física. Esta pesquisa demonstrou que a via intranasal de administração de fármacos como a gabapentina e o midazolam é um acesso seguro e viável para papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*). A região nasal das aves possui uma superfície altamente vascularizada, com alta taxa de permeabilidade o que favorece rápida absorção de fármacos (ALTUNDAG et al., 2021; SHA et al., 2022). Um estudo feito por Porter e Witmer (2016) com diversos grupos de aves incluindo os psitacídeos, demonstrou que a cavidade nasal destes animais é suprida pelas artérias nasais medial e lateral, que são ramos das artérias etmoidais sendo que, a artéria nasal medial supre o septo nasal e as conchas nasais e, a artéria nasal lateral supre a parede lateral da cavidade nasal e cria um plexo no vestíbulo nasal. Segundo os mesmos autores, há ainda uma terceira fonte de vascularização na cavidade nasal através das três artérias esfenopalatinas. O uso dividido nas narinas para administração dos fármacos apresentou nenhum refluxo e perda. Sendo os volumes da gabapentina e midazolam baixos, os quais foram eficientes perante sua função INS nas aves.

A escala de Martel et al. (2017) mostrou ser uma ferramenta acessível e útil para avaliação da sedação em aves. Aves que receberam gabapentina intranasal na dose de 30mg/kg não apresentaram sinais de sedação evidentes.

Quando quando avaliados pela escala subjetiva, uma ave apresentou escore leve de sedação, devido ao posicionamento da cabeça.

Os escores de sedação apresentados pelos animais quando receberam gabapentina foram compatíveis com uma sedação imperceptível, quando ocorreu. Na maioria dos animais não foi possível a manipulação com o escore apresentado, demonstrando que este fármaco, nas doses utilizadas não promove sedação em papagaios suficiente para realização de procedimentos. Diferente do observado em gatos, o uso da gabapentina não facilitou a manipulação dos animais. Outro fator que pode ter contribuído para isso foi o tempo de observação, já que em gatos a gabapentina deve ser administrada duas horas antes da manipulação (BORTOLAMI; MURREL; SLINGSBY, 2013; OLIVEIRA et al., 2018). Contudo, outros estudos para avaliar os efeitos da administração e gabapentina com um período maior de observação devem ser realizados para avaliar esta hipótese.

Entretanto, diferente dos achados de Shaffer (2016), os papagaios verdadeiros sedados com midazolam não adotaram a posição de decúbito lateral, como foi observado no referido estudo. Em vez disso, as aves permaneceram apoiadas sobre os membros pélvicos na região inferior da gaiola de contenção, com as asas relaxadas e os olhos fechados, usando o bico para auxiliar no apoio da cabeça. Essa posição também foi relatada em um outro estudo de Shaffer e colaboradores (2017) após a administração intranasal de 2mg/kg de midazolam em Papagaios-verdadeiro (*Amazona aestiva*) e Papagaio-do-mangue (*Amazona amazônica*). Demonstrando que apesar de pertencerem à mesma família, as espécies podem apresentar comportamentos diferentes frente a administração de fármacos.

O uso intranasal de midazolam em aves pode ser uma opção interessante, especialmente para procedimentos que requerem um relaxamento muscular significativo, ou até mesmo como medicação pré-anestésica (HORNAK et al., 2015). No entanto, é importante ressaltar que a dose e o tempo de sedação devem ser cuidadosamente avaliados para evitar efeitos colaterais. Além disso, é importante considerar que cada espécie pode apresentar uma resposta individual ao protocolo de sedação, e, portanto, a escolha do protocolo adequado deve levar em conta as características fisiológicas e comportamentais de cada animal.

CONCLUSÃO

O estudo mostrou que a via intranasal é uma opção eficaz e segura para administrações de fármacos sedativos em papagaios verdadeiros. A gabapentina, na sua dose administrada pela via intranasal, não promoveu sedação nas aves.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção e redação do manuscrito.

REFERÊNCIAS

ALTUNDAG, Y.; KURT, T.; ÖZSOY, S.; ALTUNDAG, I. Clinical evaluation of the intranasal administration of midazolam and reverse effects of flumazenil in Eurasian Buzzards (*Buteo buteo*). **Vet. Arhiv**, v. 91, p. 655-664, 2021.

CARDENAS, D. D.; WARMS, C. A.; TUNER, J. A.; MARSHALL, H.; BROOKE, M. M.; LOESER, J. D. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. **Pain**, Amsterdam, v.96, n.3, p.365-373, 2002.

COCKREM, J. F. Stress, corticosterone responses and avian personalities. **Journal of Ornithology**, v. 148, n. 2, p. 169-178, 2007.

CHOUDHURY, H., GORAIN, B., CHATTERJEE, B., MANDAL, U. K., SENGUPTA, P., & TEKAD, R.K. (2017). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic

Features of Nanoemulsion Following Oral, Intravenous, Topical and Nasal Route. **Current Pharmaceutical Design**, pp. 2504-2531.

PIRES, Anaísa et al. Intranasal drug delivery: how, why and what for? **Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences**, v. 12, n. 3, p 288-311, out. 2009.

Rede Nacional de Combate ao Tráfico de Animais Silvestres . RENCTAS(2002). **Animais silvestres: Vida à venda**. Brasília.

SCHAFFER, D. P. H.; RAPOSO, A. C. S.; LIBÓRIO, F. A.; SILVA, R. M. M.; ARAUJO, N. L. L. C.; ORIÁ, A. P. Intranasal administration of midazolam in blueandyellow macaws (*Ara araruana*): evaluation of sedative effects. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 4, p. 459 – 460, 2016.

THOMAS A. DAVID J. DOOLEY, CINDY M. DONOVAN, **Pugsley Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, December 2000, 295 (3) 1086-1093.

PARÂMETRO	ESCORE
Alterações observacionais	
Posição das pálpebras	0 - Totalmente aberto, 1 - Parcialmente fechado, 2 - Totalmente fechado.
Posição da cabeça	0 - Ereto, na posição normal,

	1 - Pescoço totalmente retraído e apoiado no peito, 2 - Cabeça pendurada ou apoiada no chão.
Posição do corpo	0 - Postura ereta/normal, 1 - Postura de base ampla, agachado ou sentado, 2 - Decúbito esternal.
Respostas de estímulos	
Estímulo visual	0 - Movimento rápido da cabeça, dos olhos e/ou do corpo para longe do estímulo, 1 - Redução ou lentidão da cabeça, dos olhos, sem movimento de ninguém para longe do estímulo, 2 - Sem resposta.
Estímulo auditivo – abrindo a trava da gaiola	0 - Movimento rápido da cabeça, dos olhos e/ou do corpo para longe do estímulo, 1 - Redução ou lentidão da cabeça, dos olhos, sem movimento de ninguém para longe do estímulo, 2 - Sem resposta.
Estímulo tátil	0 - Movimento rápido da cabeça, dos olhos e/ou do corpo para longe do estímulo, 1 - Redução ou lentidão da cabeça, dos olhos, sem movimento de ninguém para longe do estímulo, 2 - Sem resposta.
Resposta a aproximação	0 - Fugindo ativamente da captura e/ou afastando-se, 1 - Observando ativamente a aproximação, mas não se afastando, 2 - Sem resposta.
Resposta a contenção	0 - Movimento vigoroso e repetitivo da cabeça, corpo, asas ou pernas, 1 - força e frequência reduzidas do movimento da cabeça, corpo, asas ou pernas, 2 - Sem resposta.
Resposta ao posicionamento em decúbito dorsal – reflexo de endireitamento	0 - Corrige-se imediatamente, 1 - Capacidade atrasada de endireitar-se, mas consegue endireitar em 10 segundos 2 - Incapaz de endireitar dentro de 10 segundos.

Tabela 1: Parâmetros para avaliação de sedação em aves (MARTEL et al., 2017).

Tabela 2. Valores de mediana (máximo e mínimo) dos escore subjetivo de sedação, após a administração de gabapentina 30mg/kg e midazolam 2 mg/kg pela via intranasal (IN) em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*).

Grupo/Tempo (minutos)	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Gabapentina	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (1-0)	0 (1-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Midazolam	0 (1-0)	0,5(2-0)	1 (2-1)	1 (2-0)	1 (2-0)	0 (1-0)	0 (2-0)	0 (1-0)	0 (0-0)

Tabela 3. Valores de mediana (máximo e mínimo) dos escores de sedação, após a administração de gabapentina 30mg/kg e midazolam 2 mg/kg pela via intranasal (IN) em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*), de acordo com a escala de Martel et al. (2017).

Grupo/Tempo (minutos)	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Gabapentina	0 (2-0)	0 (3-0)	2 (5-0)	2 (5-0)	0 (2-0)	0 (2-0)	0 (4-0)	0 (2-0)	0 (2-0)
Midazolam	2,5 (7-1)	6,5 (13-1)	10 (16-2)	9 (18-0)	6 (10-0)	2,5 (6-0)	1 (15-0)	0,5 (6-0)	0 (3-0)

APÊNDICE 1

Relação dos animais utilizados durante o projeto de pesquisa em seus respectivos grupos de tratamento, sendo os parâmetros de escores subjetivos, estímulos auditivos, estímulos táteis, estímulos visuais, posição da cabeça, posição do corpo, posição das pálpebras, posicionamento decúbito dorsal, resposta a aproximação e resposta a contenção.

Grupo	Animal	Parâmetros	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Gabapentina	255	Escore subjetivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	375	Escore subjetivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	391	Escore subjetivo	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Gabapentina	344	Escore subjetivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	270	Escore subjetivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	267	Escore subjetivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	366	Escore subjetivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	265	Escore subjetivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Midazolam	270	Escore subjetivo	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Midazolam	267	Escore subjetivo	1	2	2	1	1	1	0	0	0
Midazolam	366	Escore subjetivo	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Midazolam	265	Escore subjetivo	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Midazolam	255	Escore subjetivo	0	1	1	1	1	1	0	0	0
Midazolam	375	Escore subjetivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Midazolam	391	Escore subjetivo	0	0	1	2	2	1	2	1	0
Midazolam	344	Escore subjetivo	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	255	Estímulo auditivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	375	Estímulo auditivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	391	Estímulo auditivo	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Gabapentina	344	Estímulo auditivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	270	Estímulo auditivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	267	Estímulo auditivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	366	Estímulo auditivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	265	Estímulo auditivo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Midazolam	270	Estímulo auditivo	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Midazolam	267	Estímulo auditivo	1	2	2	1	1	0	1	0	0
Midazolam	366	Estímulo auditivo	0	0	0	1	1	1	1	0	0
Midazolam	265	Estímulo auditivo	0	0	1	1	1	0	0	0	0

Gabapentina	270	Estímulo visual	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	267	Estímulo visual	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	366	Estímulo visual	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	265	Estímulo visual	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Midazolam	270	Estímulo visual	0	1	1	2	1	0	0	0	0
Midazolam	267	Estímulo visual	1	2	2	1	1	1	0	0	0
Midazolam	366	Estímulo visual	0	0	0	1	1	1	0	0	0
Midazolam	265	Estímulo visual	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Midazolam	255	Estímulo visual	0	0	1	1	1	1	0	0	0
Midazolam	375	Estímulo visual	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Midazolam	391	Estímulo visual	0	0	1	2	1	1	2	1	0
Midazolam	344	Estímulo visual	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	255	Posição cabeça	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Gabapentina	375	Posição cabeça	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	391	Posição cabeça	1	1	1	1	0	1	1	0	0
Gabapentina	344	Posição cabeça	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	270	Posição cabeça	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Gabapentina	267	Posição cabeça	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Gabapentina	366	Posição cabeça	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Gabapentina	265	Posição cabeça	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Midazolam	270	Posição cabeça	1	1	1	2	1	1	1	1	1
Midazolam	267	Posição cabeça	1	2	2	2	1	1	0	0	0
Midazolam	366	Posição cabeça	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Midazolam	265	Posição cabeça	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Midazolam	255	Posição cabeça	0	1	2	1	1	1	0	0	0
Midazolam	375	Posição cabeça	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Gabapentina	366	Resposta contenção	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	265	Resposta contenção	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Midazolam	270	Resposta contenção	0	1	1	1	0	0	0	0	0
Midazolam	267	Resposta contenção	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Midazolam	366	Resposta contenção	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Midazolam	265	Resposta contenção	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Midazolam	255	Resposta contenção	0	1	1	1	1	0	0	0	0
Midazolam	375	Resposta contenção	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Midazolam	391	Resposta contenção	1	1	2	2	1	0	1	0	0
Midazolam	344	Resposta contenção	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	255	Total	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Gabapentina	375	Total	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	391	Total	2	3	5	5	0	2	4	2	0
Gabapentina	344	Total	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gabapentina	270	Total	0	0	2	2	0	0	0	0	0
Gabapentina	267	Total	0	0	2	2	2	0	0	0	0
Gabapentina	366	Total	0	0	2	2	2	0	0	0	0
Gabapentina	265	Total	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Midazolam	270	Total	2	5	7	11	4	2	2	2	2
Midazolam	267	Total	7	13	16	10	7	4	1	1	1

Midazolam	366	Total	1	4	3	5	5	2	1	0	0
Midazolam	265	Total	5	7	8	8	8	3	2	0	0
Midazolam	255	Total	1	8	15	10	10	6	1	1	0
Midazolam	375	Total	1	1	2	0	0	0	0	0	0
Midazolam	391	Total	4	6	15	18	9	6	15	6	3
Midazolam	344	Total	3	12	12	3	1	0	0	0	0