

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ – UEM

**CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
PRODUÇÃO SUSTENTÁVEL E SAÚDE ANIMAL**



**EFEITOS SEDATIVOS DA ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL DE
MIDAZOLAM E DEXMEDETOMIDINA ISOLADOS E EM ASSOCIAÇÃO EM
ARARAS-CANINDÉ (*Ara ararauna*)**

JULIANE PATRÍCIA SIPP

UMUARAMA-PR

JULHO/2023

JULIANE PATRICIA SIPP

EFEITOS SEDATIVOS DA ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL DE MIDAZOLAM
E DEXMEDETOMIDINA ISOLADOS E EM ASSOCIAÇÃO EM ARARAS-
CANINDÉ (*Ara ararauna*)

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: Saúde Animal

Umuarama

2023

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá - PR, Brasil)

S618e

Sipp, Juliane Patricia

Efeitos sedativos da administração intranasal de midazolam e dexmedetomidina isolados e em associação em Araras-canindé (*Ara ararauna*) / Juliane Patricia Sipp. -- Umuarama, PR, 2023.
45 f.: il. color., figs., tabs.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Campanha Martinez.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Agrárias, Departamento de Medicina Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal, 2023.

1. Araras-canindé (*Ara ararauna*). 2. Sedação intranasal. 3. Dexmedetomidina. 4. Midazolam. 5. Aves. I. Martinez, Antonio Campanha, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências Agrárias. Departamento de Medicina Veterinária. Programa de Pós-Graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal. III. Título.

CDD 23.ed. 636.6

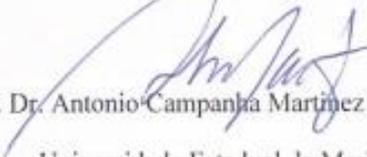
FOLHA DE APROVAÇÃO

Juliane Patrícia Sipp

Efeitos Sedativos da administração intranasal de midazolam e
dexmedetomidina isolados e em associação em
Araras-canindé (*Ara ararauna*)

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 Veterinária pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

COMISSÃO JULGADORA


Prof. Dr. Antonio Campanha Martinez (Presidente)
Universidade Estadual de Maringá


Prof. Dr. Oduvaldo Câmara Marques Pereira Junior
Universidade Estadual de Maringá (Membro)

Prof. Dr. Nei Moreira
Universidade Federal do Paraná (Membro)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, irmãos e avós, por acreditarem em mim, e mesmo de longe estarem sempre me regendo e cuidando! Dedico também aos meus amigos e colegas de trabalho, pelo constante incentivo, compreensão e paciência durante essa jornada, e a todas as pessoas que acreditaram em mim e me apoiaram ao longo do caminho!

AGRADECIMENTOS

Deus, obrigada pela oportunidade de poder fazer meu futuro melhor!

Expresso minha profunda gratidão ao meu orientador/professor Dr. Antônio Campanha Martinez, cuja orientação, apoio e conhecimento foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Sua orientação e comprometimento com a excelência acadêmica foram essenciais para o meu crescimento pessoal e como pesquisadora.

Também sou imensamente grata aos membros da banca examinadora da qualificação, professores Oduvaldo Júnior, Nei Moreira, Marilda Onghero Taffarel e André Marcos Santana pela dedicação e contribuições durante a avaliação deste trabalho. Suas sugestões e comentários enriqueceram a qualidade desta dissertação e me incentivaram a aprofundar ainda mais meu conhecimento na área.

Gostaria de expressar minha gratidão a toda equipe do Zoológico de Cascavel, em especial ao Médico veterinário Rodrigo Neca que permitiu o acesso às instalações e a utilização dos animais para a pesquisa, tratadores e estagiários Bruna Bytencourt, Junior Suci, Juliana Ventura que auxiliaram em todos os manejos do início ao fim do projeto.

Não posso deixar de agradecer ao Médico Veterinário anestesiólogo Allan Macedo por todo seu empenho, conhecimento e dedicação, que foram fundamentais para concretizar esta pesquisa.

Agradeço aos meus extensionistas, acadêmicos de medicina veterinária Stephanie Santos, Felipe Arboit, Larissa de Santana, Rayssa Tieppo, Eduarda Caroline, Amanda Rafaella Carvalho, Lucimar Cecilia e Luiz Nardi por toda a ajuda durante a pesquisa, sem vocês seria tudo mais difícil, muito obrigada!

As minhas colegas de laboratório, Mayara Maria e Maria Fernanda que muito me auxiliaram no processamento dos resultados de hemograma e bioquímicos sanguíneos, minha eterna gratidão!

Minha família, mãe, pai pelo apoio.

Aos meus amigos(as) Rafael Stefanello, Juliana Guyss, Karine Rodrigues que me apoiaram e ajudaram ao longo desta jornada. Seus encorajamentos, incentivos estimulantes e apoio emocional foram fundamentais para superar os desafios enfrentados durante a pesquisa.

Aos meus colegas de trabalho, Solimar Dutra, Caroline Werle, Rafael Debiage e Luciana Wolfran, que me auxiliaram com dicas e sugestões para este trabalho, vocês me ajudaram muito nessa caminhada!

Não posso deixar de agradecer ao coordenador professor Paulo Figueira e a gestora Marcela Santos da Clínica veterinária do centro universitário UNIVEL, pelo acesso às instalações e recursos que foram indispensáveis para a realização deste estudo.

A todos que toleraram de alguma forma, direta ou expressa, para o sucesso deste trabalho, o meu mais sincero agradecimento.

EFEITOS SEDATIVOS DA ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL DE MIDAZOLAM
E DEXMEDETOMIDINA ISOLADOS E EM ASSOCIAÇÃO EM ARARAS-
CANINDÉ (*Ara ararauna*)

Resumo

Arara-canindé (*Ara ararauna*) é uma espécie de psitacídeo brasileiro presente em criadouros, zoológicos, centros de triagem de animais silvestres (CETAS) e em clínicas veterinárias como pacientes não convencionais. Estas aves requerem avaliações físicas periódicas em exames de rotina e coleta de material que requerem a realização da contenção física. Esta, conseqüentemente, acarreta em estresse, podem causar lesões e até mesmo o óbito do paciente por execução da técnica de forma inadequada. Com isso, a sedação é considerado um método eficaz visando manter a ave mais tranquila e cooperativa durante procedimentos que necessitam de contenção física, sendo a via intranasal (INS) uma boa opção para aplicação de drogas, por ser pouco invasiva. O presente trabalho avaliou o grau de sedação de dezoito Araras-canindé (*Ara ararauna*) submetidas a três protocolos, no modelo de quadrado latino, por via INS com o uso de 2 mg/kg de midazolam (MID), 0,03 mg/kg de dexmedetomidina (DEX) e associação de ambos os protocolos (MIDDEX) bem como, a avaliação hematológica, bioquímica e dos parâmetros fisiológicos: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e temperatura das aves, sob sedação. Observou-se que o protocolo MIDDEX proporcionou maior sedação e relaxamento muscular em relação ao MID isolado. Já o uso de DEX não promoveu a mesma. Além disso, foi observado que a sedação com MIDDEX resultou em efeitos fisiológicos inferiores, como frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e temperatura, em comparação ao uso de MID isolado. O protocolo de DEX induziu alterações hematológicas e bioquímicas em aves com baixo escore de sedação, devido ao estresse. Em resumo, o uso de MIDDEX por via INS é seguro e eficaz para Araras-canindé (*Ara ararauna*) em procedimentos ambulatoriais, com menor impacto fisiológico.

Palavras-chave: Benzodiazepínicos. Contenção. Parâmetros fisiológicos. Psitacídeos. Sedação.

SEDATIVE EFFECTS OF INTRANASAL ADMINISTRATION OF MIDAZOLAM
AND DEXMEDETOMIDINE ISOLATED AND IN ASSOCIATION IN BLUE-AND-
YELLOW MACAWS (*Ara ararauna*)

Abstract

Blue-and-yellow macaw (*Ara ararauna*) is a species of Brazilian parrot found in breeding grounds, zoos, wild animal screening centers (CETAS) and veterinary clinics as unconventional patients. These birds are due to periodic physical estimates in routine examinations and material collection that require the acquisition of physical restraint. This, consequently, leads to stress, can cause injuries and even the death of the patient due to performing the technique in a qualified manner. With this, sedation is considered an effective method to keep the bird calmer and more cooperative during procedures that went beyond physical restraint, with the intranasal route (INS) being a good option for drug application, as it is not very invasive. The present study evaluated the degree of sedation of eighteen Blue-and-yellow Macaws (*Ara ararauna*) treated with three protocols, in the Latin square model, via INS with the use of 2 mg/kg of midazolam (MID), 0.03 mg/ kg of dexmedetomidine (DEX) and association of both protocols (MIDDEX) as well as the evaluation of hematological, biochemical and physical parameters: heart rate (HR), respiratory rate (RR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (PAD), mean arterial pressure (MAP) and temperature of birds under sedation. Note that the MIDDEX protocol developed greater sedation and muscle relaxation compared to MID alone. The use of DEX did not promote the same. Furthermore, it was observed that sedation with MIDDEX resulted in lower physiological effects such as heart rate, respiratory rate, blood pressure and temperature compared to the use of MID alone. The DEX protocol induced hematological and biochemical changes in birds with low sedation scores due to stress. In summary, the use of MIDDEX via INS is safe and effective for Blue-and-yellow Macaws (*Ara ararauna*) in outpatient procedures, with less physiological impact.

Keywords: Benzodiazepines. Containment. Physiological parameters. Sedation. Parrots.

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 e para a região orbital..... 17
- Figura 2** – Arara-canindé (*Ara ararauna*) contida fisicamente para administração de sedativo por via intranasal com auxílio de cateter 24G..... 24
- Figura 3** – Arara-canindé (*Ara Ararauna*) sob efeito de dexmedetomidina após 30 minutos de aplicação intranasal, demonstrado tranquilização e sonolência..... 28
- Figura 4a** – Arara-canindé (*Ara ararauna*) 30 minutos após a sedação intranasal de 5 mg/kg de Midazolam..... 29
- Figura 4b** - Arara-canindé (*Ara ararauna*) sedada por via intranasal com de 5 mg/kg de Midazolam, demonstrando escore de sedação LEVE (1), onde necessita de contenção física moderada para aferição de parâmetros fisiológicos..... 29
- Figura 5a** - Arara-canindé (*Ara ararauna*) 30 minutos após a sedação intranasal de 5 mg/kg de Midazolam e 0,03 mg/kg de Dexmedetomidina..... 30
- Figura 5b** - Arara-canindé (*Ara ararauna*) sedada por via intranasal com de 5 mg/kg de Midazolam e 0,03 mg/kg de Dexmedetomidina demonstrando escore de sedação SATISFATÓRIO (1), não necessitando de contenção física, e permissível a inserção dos eletrodos para aferição de parâmetros fisiológicos..... 30

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1: Escala de avaliação do escore de sedação de aves.....	24
Gráfico 1: Protocolos de sedação utilizados em Araras-canindé (<i>Ara ararauna</i>) e seus respectivos graus de sedação.....	27
Tabela 2: Parâmetros fisiológicos de Araras-canindé (<i>Ara ararauna</i>) sedadas com MID e MIDDEX durante três aferições (T1, T2, T3) em 5 minutos.....	31
Tabela 3: Resultados hematológicos – eritrograma e leucograma de Araras-canindé (<i>Ara ararauna</i>) sedadas com DEX, MID e MIDDEX.....	32
Tabela 4: Resultados da bioquímica sérica de Araras-canindé (<i>Ara ararauna</i>) sedadas com DEX, MID e MIDDEX.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µL	Microlitro
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Trifosfato de adenosina
GABA	Ácido gama-aminobutírico
CETAS	Centro de triagem de animais silvestres
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CRAS	Centro de recuperação de animais silvestres
CK	Creatina quinase
DEX	Grupo dexmedetomidina
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
Ht%	Hematócrito
IM	Intramuscular
INS	Intranasal
IV	Intravenosa
Kg	Quilograma
mg	Miligrama
mm	Milímetro
mL	Mililitro
MID DEX	Grupo midazolam e dexmedetomidina
MID	Grupo midazolam
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
H:L	Proporção de heterófilos para linfócitos
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PPT	Proteína plasmática total

REF	Referência
SC	Subcutânea
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
TNT	Tecido não tecido

SUMÁRIO

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
1.1 Psitacídeos.....	12
1.2 Estresse.....	13
1.3 Sedação.....	14
1.4 Via intranasal.....	15
1.5 Benzodiazepínicos.....	20
1.6 Agonistas de alfa-2.....	20
2. OBJETIVOS.....	21
2.1 Objetivo geral.....	21
2.2 Objetivos específicos.....	21
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	22
4. RESULTADOS.....	26
4.1 Escore de sedação.....	26
4.2 Parâmetros fisiológicos.....	30
4.3 Valores hematológicos e bioquímicos.....	31
5. DISCUSSÃO.....	33
6. CONCLUSÕES.....	38
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
ANEXO 1.....	45

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Psitacídeos

São aves que possuem uma ampla distribuição geográfica, segundo a Birdlife International (2022) existem mais de 11.000 espécies de aves espalhadas pelo mundo, divididas em 27 ordens. Os psitaciformes abrangem mais de 400 espécies das quais 110 apresentam algum risco de extinção. A ordem dos psitaciformes 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).

No Brasil existem 88 espécies de psitacídeos (Birdlife International, 2022) são aves inteligentes, sociáveis, com espécies de vários tamanhos, ampla variedade de cores, dotadas da habilidade de imitar a voz humana. Essas e outras características tornaram aves desta família muito adquiridas como animais de estimação (ALLGAYER; CZIULIK, 2007; GRESPAN, RASO, 2014).

A perseguição humana para o comércio de animais de estimação a nível local e regional, perda de seu habitat, destruição e distúrbios ambientais, principalmente ligadas a agricultura e pastoreio têm proporcionado o declínio das populações de psitacídeos (GALETTI et al., 2006; BERKUNSKY et al., 2017). A associação destes e outros fatores têm tornado os psitacídeos vulneráveis, movimentando o comércio ilegal de animais silvestres, deixando algumas espécies de psitacídeos ameaçadas de extinção, e cada vez mais presentes em Zoológicos, centro de triagem de animais silvestres (CETAS) e clínicas veterinária (GALETTI et al., 2006; ALLGAYER; CZIULIK, 2007; MENDONÇA, AMARAL, VOLTOLINI, 2020).

As maiores representantes dentro da família Psittacidae são as Araras (ALLGAYER; CZIULIK, 2007), sendo uma destas exemplares a Arara-canindé (*Ara ararauna*. Linnaeus 1758) com tamanho variável de 71 à 90 centímetros de comprimento, encontrada no norte da América do Sul e sul da América Central (Birdlife International, 2022). Apesar da Arara-canindé não estar descrita como espécie em risco de extinção segundo a Birdlife International (2023), é um animal frequentemente encontrado no comércio, sendo o segundo mais comercializado na América do Sul (HALLE, 2018), de ocorrência frequente em criadouros, locais para onde são enviadas após

apreensões como zoológicos e centro de triagem de animais silvestres (CETAS) e centros de recuperação de animais silvestres (CRAS) (CARVALHO-ROEL; JÚNIOR, 2021).

1.2 Estresse

A criação *in situ* requer de uma série de cuidados para garantir o bem-estar dos animais, onde os de exames de rotina são essenciais. No entanto, a realização desses exames requer a 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 (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 em resposta a um estressor. Esse estressor pode surgir de sinais físicos ou emocionais decorrentes de uma perturbação nos parâmetros físicos ou químicos do tecido, como uma lesão tecidual aguda ou hipoglicemia que desencadeia a liberação de epinefrina (COCKREM, 2007).

Nos mamíferos, esta informação é processada nas áreas límbicas ou corticais do cérebro, nas aves possa esse processamento ocorre em uma área diferente, por possuírem uma organização cerebral distinta de táxons de mamíferos. Esses sinais ativam o eixo central HPA e o sistema nervoso simpático, levando a uma resposta comportamental. Assim como em mamíferos, as aves também possuem um eixo HPA semelhante. Quando um estímulo é percebido como estressante pelo cérebro das aves, a corticosterona, o principal glicocorticóide aviário, é liberada na corrente sanguínea em resposta à ativação do eixo HPA (MCREE et al., 2018).

De acordo com Doss e Means (2016), a contenção pode causar estresse em aves, resultando em sintomas como hipertermia, taquipneia, taquicardia e aumento da pressão vascular. Estas alterações podem ser observadas em psitacídeos saudáveis após um período de 4 minutos de contenção manual, conforme relatado por Greenacre e Lusby (2004). Além disso, a contenção física pode causar lesões e levar à descompensação e morte, especialmente em aves debilitadas (DOSS; MEANS, 2016).

A contenção em aves pode resultar em alterações hematológicas e bioquímicas, que se manifestam através de um leucograma de estresse. Os valores absolutos de leucócitos podem estar diretamente ligados aos níveis de hormônios do estresse (COCKREM, 2007). Durante situações de estresse, a heterofilia e a linfopenia podem ser observadas e,

como essas células são afetadas em direções opostas, a proporção heterófilo-para-linfócito (H:L) é comumente utilizada como uma medida de estresse (MAXWELL, 1993).

1.3 Sedação

Means (2014) relata que a contenção manual de aves conscientes ou sob anestesia geral são comuns para a realização de procedimentos indolores, mas potencialmente estressantes. 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 à predisposição de doenças cardiovasculares em aves, depressão respiratória, aspiração do conteúdo estomacal e hipotermia (SEOK et al., 2017). Outro ponto negativo relatado por Doss e colaboradores (2021) em relação à anestesia geral inalatória é que, aves produzem facilmente maior quantidade de descargas nasais, sendo a sedação uma alternativa que permite maior controle das vias aéreas.

A sedação fornece imobilização (MEANS, 2014), facilita o manejo e torna mais seguro o diagnóstico e procedimentos clínicos em aves (SADEGH, 2013; HORNAK et al., 2014). Aves sedadas tornam-se menos ágeis; lutam, se debatem e vocalizam menos, o que proporciona ao clínico a realização de um exame físico minucioso, com maior segurança ao 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).

Doss e colaboradores (2021) relatam que as indicações para a realização de sedação em aves são ínfimas, uma vez que esta prática auxilia na avaliação física, facilita a realização de corte de unhas, asas e bico, permite coleta de material biológico e exames de imagem mais seguros, bem como a realização de talas, bandagens, limpezas e troca de curativos. Os mesmos autores ainda relatam que através da sedação é possível realizar pequenos procedimentos cirúrgicos, como remoções de massas, biopsias de tecidos ou tratamento de feridas combinados com anestesia local.

Kusmierczyk e colaboradores (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).

1.4 Via intranasal

A aplicação intravenosa (IV) em aves é desafiadora, tornando as vias subcutânea (SC) e intramuscular (IM) preferenciais para administração de fármacos (RAISI et al., 2016). Porém, aplicações realizadas na musculatura de membros pélvicos em aves podem causar danos em nervos, e excreção do fármaco antes de sua absorção devido à ativação do sistema porta renal (SIZER; KABAK; ONUK, 2021). Aplicações feitas na musculatura peitoral podem ocasionar administração intravascular ou intracelomática (VESAL; ZARE, 2006; KAMILOGLU et al., 2007), em aves com massa muscular diminuída tornam difícil a aplicação de grandes volumes (DOSS; FINK; MEANS, 2018) além de, ocasionar dor a ave principalmente sob a aplicação de fármacos irritantes (BIGHAM; MOGHADDAM 2013; MEANS, 2014). Administração IM de drogas ainda, pode causar hemorragia em aves com suspeita de coagulopatias (DOSS; FINK; MEANS, 2018).

A via intranasal (INS) é utilizada como uma via de administração de fármacos alternativa não invasiva em cães (LOPEZ-RAMIRIS; CANFRAN; SEGURA, 2022), coelhos (YANMAZ et al., 2022), quelônios (CERMAKOVA; CEPLECHA; KNOTEK, 2017) e aves (SHA et al., 2022) que tem como objetivo facilitar procedimentos diagnósticos que exijam curto prazo de imobilização (HORNAK et al., 2014). A via detém de propriedades positivas como a sua facilidade de aplicação, alta biodisponibilidade, promover sedação rápida em aves (latência de 3 a 5 minutos), além de não causar dor nem hemorragias pós-aplicação (MEANS, 2014; DOSS; FINK; MEANS, 2018), não requer de habilidades técnicas especiais (RAISI et al., 2016) e sobretudo, proporciona fácil aceitação por tutores de aves quando comparada a aplicação intramuscular, por ser menos invasiva (MEANS 2014).

Desde a década de 80 a administração de medicamentos via INS tem sido crescente em humanos (ERDO et al., 2018), as condições fisiológicas desta via a tornam um alvo adequado, pois além de possuir uma extensa vascularização oferece uma rota direta para o cérebro sem penetrar na barreira hematoencefálica (LÓPES-RAMIS; CANFRAN;

SEGURA, 2022). Essa absorção acontece através dos nervos trigêmeo e olfativo da cavidade nasal, fornecendo uma entrada direta para o cérebro (ERDO et al., 2018). Ademais, a presença de um epitélio permeável com células ciliadas e colunares que possuem numerosas microvilosidades e cílios aumentam a área de superfície da cavidade nasal (ERDO et al., 2018).

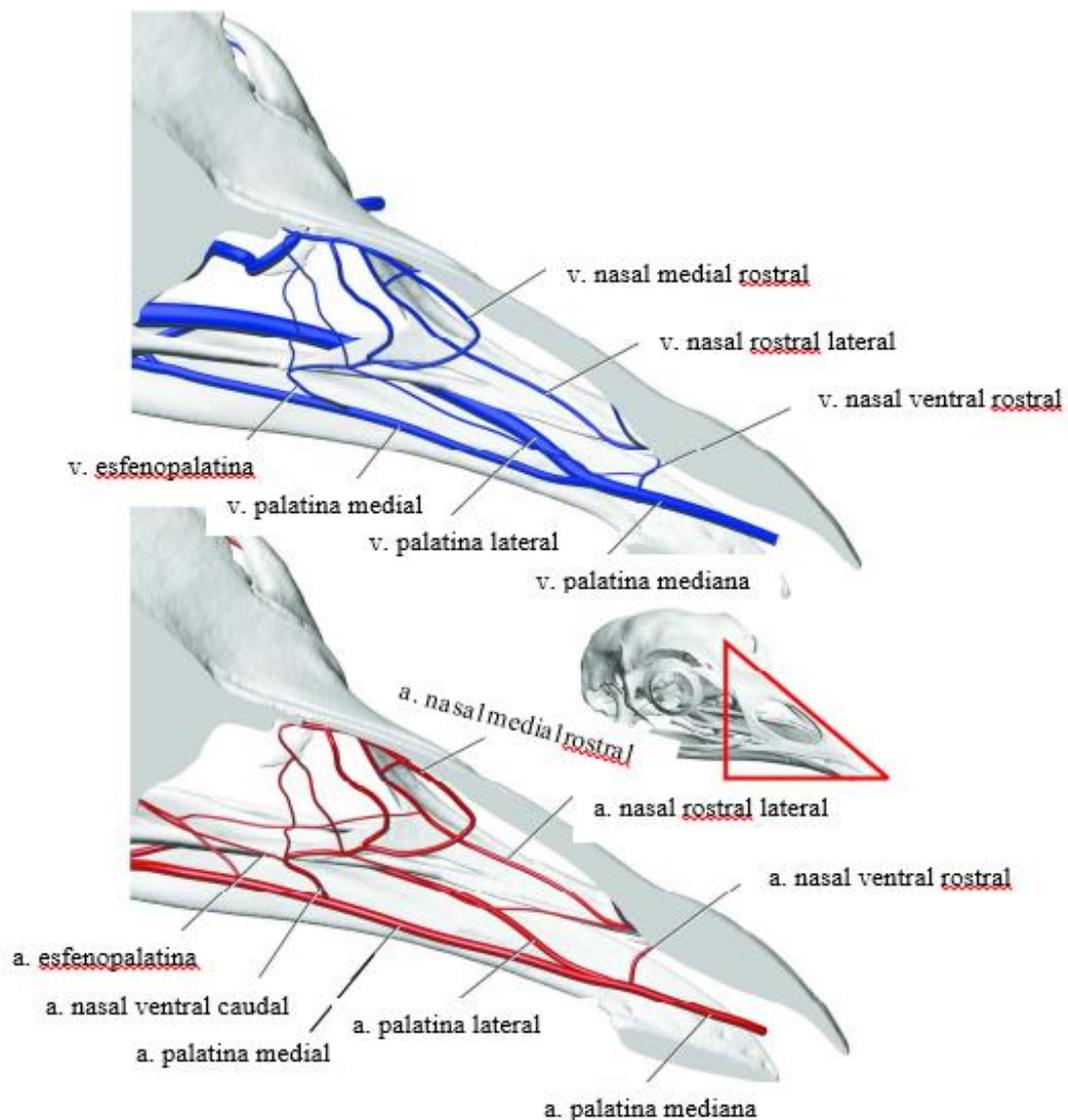
A narina em grande parte das espécies aviárias fica localizada na base do bico, dorsal ou lateral, em psitacídeos é cercada por uma carúncula espessa e macia (CROSTA, 2021), possui internamente uma aba queratinizada denominada de opérculo, (SPEER e POWERS, 2016; CROSTA, 2021) as cavidades nasais são separadas completamente por um septo ossificado (FAILLACE; VIEIRA; SANTANA, 2020; CROSTA, 2021) e possuem três conchas nasais cartilaginosas (rostral, média e caudal) (FAILLACE; VIEIRA; SANTANA, 2020).

Diversos estudos avaliaram a via INS em aves no decorrer dos últimos 20 anos, estabelecendo diferentes protocolos farmacológicos, com objetivo de promover sedação adequada, duração do efeito sedativo e graus de sedação em diferentes espécies aviárias como Canários (*Serinus canaria domestica*) (VESAL; ZARE, 2006), Ring-neck (*Psitaculla kramèi*) (VESAL, 2006), Papagaios (*Amazona ventralis*) (MEANS et al., 2012), (*Amazona aestiva e Amazona vinacea*) (BITENCOURT et al., 2013), (*Amazona amazonica*) (SCHAFFER et al., 2016), Periquitos-australiano (*Melopsittacus undulatus*) (SADEGH, 2013), Pombos (*Columba livia*) (HORNACK et al., 2015), Avestruzes (*Struthio camelus*) (ARAGHI et al., 2016), Gralha-de-bico-vermelho (*Pyrrhocorax pyrrhocorax*) (RAISI et al., 2016), Calopsitas (*Nymphicus hollandicus*) (DOSS; FINK; MEANS, 2018), Urubu-comum (*Buteo buteo*) (ALTUNDAG et al., 2021), Galinhas (*Gallus gallus domesticus*) (SHA et al., 2022) entre outros.

A região nasal das aves possui uma superfície altamente vascularizada, o que favorece rápida absorção de fármacos (ALTUNDAG et al., 2021; SHA et al., 2022). A artéria carótida comum é a principal fonte vascular para estruturas do bico e cavidade oral nas aves (SPEER e POWERS, 2016). Um estudo feito por Porter e Witmer (2016) com diversos grupos de aves incluindo os psitacídeos, demonstra 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 3 artérias esfenopalatinas, estas informações podem ser visualizadas na (Figura 1).

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 e para a região orbital.



Fonte: Adaptado de Porter e Witmer (2016).

As principais limitações da utilização da via INS incluem a administração incompleta do fármaco decorrente de espirros pelo paciente, além de limitações físicas como por exemplo em espécies aviárias com narinas pequenas ou estreitas, narinas

obstruídas ou estenosadas em consequência a doenças respiratórias e para aves com peso superior a 1 kg, o alto volume da droga dentro da via INS pode ocasionar espirros excessivos e levar a perdas de fármacos (VESAL; ESKANDARI, 2006; VESAL; ZARE, 2006; MEANS et al., 2012; MEANS, 2014).

Outro ponto importante em relação a aves com peso superior a 2kg é o fato do volume da droga administrada ultrapassar o volume da cavidade nasal, e ser absorvido por via oral através da coana, o que pode tornar o período de início de ação da droga administrada mais longo em decorrência ao metabolismo hepático (SHA et al., 2022). A administração rápida de volumes via INS pode atrapalhar a absorção, devendo esta ser realizada de maneira lenta, permitindo que a narina absorva as gotas. (MEANS et al., 2012).

Várias classes de analgésicos e sedativos como benzodiazepínicos, opióides e agonistas alfa-2 demonstraram eficácia quando administrados por via INS em aves (DOSS; MEANS, 2021). Protocolos de sedação devem ser seguros e eficazes para a contenção química de aves, devendo estes reduzir o estresse e facilitar o manejo de pacientes aviários, que são susceptíveis a lesões ou morte quando expostos a situações estressantes (SCHAFFER et al., 2016) e sobre tudo, possuir rápido início de sedação e rápida recuperação do paciente (ALTUNDAG et al., 2021).

Segundo López-Ramis (2022) nem todas as drogas são prontamente absorvidas pela via INS, sendo que sua eficácia é determinada por suas propriedades físico-químicas, onde drogas com baixo peso molecular, inferior a (300 Da), tem rápida absorção pela via INS, enquanto a absorção de drogas com peso molecular de (300 a 1.000 Da) dependem da sua lipossolubilidade.

1.5 Benzodiazepínicos

Dentre os sedativos utilizados na clínica de aves, estão os benzodiazepínicos midazolam e diazepam. O midazolam é um sedativo comumente utilizado em aves e tem uma ampla margem de segurança (MEANS, 2014), este fármaco é capaz de causar ansiólise, ação hipnótica, anticonvulsivante, efeitos amnésicos e relaxamento muscular (SIGEL e ERNEST, 2018; FRAZÃO e FILIPPI, 2020; DOSS et al., 2021).

O mecanismo de ação do midazolam ocorre através da interação com sítios específicos de ligação para benzodiazepínicos em estruturas do sistema nervoso central

(SNC), quando ocorre a ligação da droga a estes receptores, a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA) é facilitada, sendo GABA um neurotransmissor inibitório do SNC (FRAZÃO e FILIPPI, 2020). Este processo gera um efeito depressor da resposta simpática e abertura dos canais de cloreto da membrana dos neurônios, o aumento de cloreto dentro das células leva a diminuição da propagação dos impulsos excitatórios, levando a hiperpolarização neuronal, e a produção dos seus efeitos (FRAZÃO e FILIPPI, 2020).

Midazolam é um fármaco solúvel em água, que não detêm de propriedades irritantes e é prontamente absorvido quando administrado por via intramuscular, endovenosa, oral, intranasal e retal (FRAZÃO e FILIPPI, 2020; DOSS et al., 2021). Em seres humanos a via INS é considerada uma via segura, atingindo o pico de concentração plasmática em 6 minutos, e a máxima concentração em 12 minutos (FRAZÃO e FILIPPI, 2020). Estudos recentes mostram a eficácia do midazolam em aves por via INS, isolado ou associado a outras drogas, atribuindo diferentes resultados perante o período de latência, tempo de duração e grau de sedação dependendo da dose utilizada, de maneira geral a sedação tem um tempo médio de 15 minutos o que permite ao avaliador a realização de procedimentos ambulatoriais simples como coleta de sangue e exames de imagem (ALTUNDAG et al., 2021; DOSS et al., 2021).

Pesquisas apontaram que o uso de 2 mg/kg de midazolam INS resultou em sedação rápida (entre 5 e 6 minutos) em Papagaios (*Amazona spp.*), perdurando em torno de $25 \pm 5,7$ minutos (*Amazona aestiva*) e $27 \pm 3,7$ minutos (*Amazona amazonica*), e 20 minutos em Araras-canindé (*Ara ararauna*) (SCHAFFER et al., 2016). Assim como, para sedar Calopsitas (*Nymphycus hollandicus*) pelo período de 15 min, a dose de 3mg/kg de midazolam INS foi suficiente (DOSS; FINK e MEANS, 2018). Midazolam na dose de 2mg/kg por via INS mostrou-se eficaz para sedar Calopsitas (*Nymphycus hollandicus*), proporcionando relaxamento muscular moderado a intenso para realização de exames de imagem (MORESCO e GONÇALVES, 2022).

Outro modelo de estudo comparou a aplicação INS e IM de 15 mg/kg de cetamina e 1 mg/kg de midazolam a fim de induzir sedação de Papagaios (*Amazona aestiva*, *Amazona vinacea*) e verificar a eficácia de ambas as vias, mostrou que, em comparação à via IM, a via INS apresentou menor período de latência ($4,84 \pm 2,37$ VS $6,13 \pm 2,02$ minutos), menor período de recuperação ($17,67 \pm 11,64$ VS $27,04 \pm 11,69$ minutos), e

menor tempo de duração da sedação ($35,81 \pm 29,56$ VS $24,52 \pm 2,37$ minutos) (BITENCOURT et al., 2013).

Em Pombos (*Columba livia*), midazolam na dose de 5 mg/kg isolado e combinado a 80 µg/kg de dexmedetomidina administrados por via INS provocou sedação/imobilização desejável, sendo que a associação de ambas as drogas proporcionou escores de sedação mais altos em comparação com o uso isolado de midazolam (HORNAK et al., 2015).

1.6 Agonistas de receptores alfa-2

Os receptores alfa-2 (pré e pós-sinápticos) estão localizados no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP), distribuídos por todo o corpo e em vários tecidos, como no fígado, pâncreas, plaquetas, rim, olho e tecido adiposo (NGUYEN et al., 2017; BAGATINI; FONSECA, 2018). Receptores pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina e trifosfato de adenosina (ATP), e os pós-sinápticos localizam-se na musculatura lisa vascular, quando ativados, estes receptores inibem a liberação de noradrenalina e promovem vasoconstrição (BAGATINI; FONSECA, 2018).

A dexmedetomidina é um agonista alfa-2 altamente específico que detêm propriedades sedativas, ansiolíticas, hipnóticas, analgésicas e simpatolíticas (SEGOVIA et al., 2014; WEERINK et al., 2017; CARRETEL e MAANI, 2022). Produz estes efeitos através da inibição do fluxo simpático central ao bloquear os receptores alfa-2 no tronco encefálico *Locus coeruleus*, dessa maneira inibe a liberação de norepinefrina (WEERINK et al., 2017; CARRETEL e MAANI, 2022), por deter estas características a dexmedetomidina induz uma “sedação despertável” ou “sedação cooperativa”, o que permite que o paciente seja cooperativo e comunicativo quando estimulado, semelhante ao sono natural (WEERINK et al., 2017; LEE, 2019). Sua seletividade é de 1.600:1 para o receptor alfa-2 em comparação com alfa1 (WEERINK et al., 2017; CARRETEL e MAANI, 2022). Seus efeitos sedativos atuam dependendo da dose administrada, podendo induzir o paciente a uma sedação profunda ou mesmo anestesia geral (LEE, 2019).

A via de aplicação inicialmente registrada para dexmedetomidina foi a via IV, porem pode ser administrada IM, como pré-medicação oral, sublingual e intranasal (NGUYEN et al., 2017; WEERINK et al., 2017), também têm sido utilizada como medicação adjuvante em técnicas loco-regionais, em bloqueios nervosos periféricos e neuraxiais (intratecal, epidural e caudal) (NGUYEN et al., 2017). Seus efeitos colaterais

estão relacionados principalmente a alterações hemodinâmicas, como hipertensão, bradicardia e hipotensão devido à ativação pré e pós-sináptica do receptor alfa-2, que causa vasoconstrição, vasodilatação e bradicardia (WEERINK et al., 2017).

Dexmedetomidina é uma droga lipofílica com baixo peso molecular (237 Da), características que a tornam propícia para administração INS (MICIELI et al., 2017). Em pacientes pediátricos humanos, a administração INS de agonistas alfa-2 vem sendo cada vez mais empregada (LÓPES-RAMIS; CANFRAN; SEGURA, 2022) por ser considerada eficaz e não está associada a sensações desagradáveis em crianças não colaborativas (TERVONEN et al., 2020).

O uso INS de dexmedetomidina em aves é recente e tem demonstrado bons resultados. O primeiro estudo feito por Hornak e colaboradores (2015) utilizou a associação de dexmedetomidina (80µg/kg) e midazolam (5mg/kg) por via INS em Pombos (*Columba livia*), resultou em sedação moderada com manutenção das aves em decúbito lateral pelo período de 20 a 30 minutos. Nos estudos de Sha et al. (2022) a dexmedetomidina (80µg/kg) foi usada isoladamente e em associação com butorfanol (2mg/kg) por via INS em frangos de corte, a fim de, mensurar a eficácia sedativo-analgésica e farmacocinética, os estudos mostraram que a DEX atingiu absorção mais rápida em relação a coadministrada com butorfanol, porém, com tempo de duração e eficácia curta.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o escore de sedação obtido após a aplicação intranasal de midazolam, dexmedetomidina e midazolam + dexmedetomidina em Arara-canindé (*Ara ararauna*).

2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar os parâmetros fisiológicos em Arara-canindé (*Ara ararauna*) sedadas sob três protocolos: midazolam, dexmedetomidina e a associação de ambos os fármacos aplicados por via intranasal.
- b) Comparar frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressões arteriais sistólica (PAS) média (PAM) e diastólica (PAD) e temperatura em Arara-canindé (*Ara ararauna*) durante a sedação intranasal de midazolam, dexmedetomidina e a associação de ambos os fármacos.

- c) Contribuir com o meio acadêmico e clínico veterinário com parâmetros fisiológicos em Arara-canindé (*Ara ararauna*) sedadas por via intranasal com midazolam, dexmedetomidina e midazolam + dexmedetomidina.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Maringá sob a numeração 9807200121 previamente ao início das atividades descritas nesta metodologia.

As pesquisas foram conduzidas no Zoológico Municipal de Cascavel, Paraná. Utilizou-se dezoito (n=18) Araras-canindé (*Ara ararauna*) de cativeiro, adultas, saudáveis, de sexo indefinido e com peso variando de 1 a 1,5kg. Cada indivíduo foi pesado previamente para realização dos cálculos e administração precisa dos fármacos, como mostra o Anexo 1. As amostras sanguíneas coletas das aves foram processadas no Laboratório de análises clínicas da Clínica veterinária do Centro Universitário UNIVEL – Cascavel, Paraná.

Este estudo foi cruzado e randomizado com avaliador não encoberto, obedecendo o modelo de quadrado latino, no qual foram testados três protocolos de sedação INS, sendo eles: Midazolam (Dormire[®]) 2 mg/kg (MID); Dexmedetomidina (Dexdomitor[®]) 0,03 mg/kg (DEX); e a associação de Midazolam e Dexmedetomidina (MIDDEX) nas doses iniciais. Os volumes de administração intranasal (INS) foram ajustados de acordo com o peso das aves. No caso do medicamento MID, os volumes variaram entre 0,4 ml e 0,6 ml, enquanto para o medicamento DEX, as variações de volume ficaram entre 0,06 ml e 0,09 ml. Quando os dois medicamentos foram administrados em associação, o volume total foi aumentado pela combinação das duas substâncias.

Durante a pesquisa as aves foram divididas em 2 grupos, 12 destes animais estavam alojados no recinto de visitação pública e outros 6 em um recinto localizado no setor extra, os quais não tinham visitação pública. Cada grupo foi capturado e sedado com intervalo de duas semanas. Todas as aves receberam administração INS dos três protocolos de sedação. As pesquisas foram realizadas semanalmente utilizando intercaladamente as aves dos dois grupos, o período total da pesquisa compreendeu seis semanas entre 29/09/2022 a 03/11/2022, totalizando cinquenta e quatro contenções e sedações, como demonstrado no Anexo 1.

As aves eram capturadas em seus respectivos recintos no período matutino, sendo que as mesmas estavam sob jejum alimentar prévio de doze horas. A contenção foi realizada com o auxílio de puçá e luvas de raspa de couro, após capturadas em colocadas em gaiolas e transportadas. Após a captura, permaneciam alojadas e transportadas em duplas ou trios em gaiolas do tipo Tomahawk (115 × 55 × 60 cm) até o ambulatório do Zoológico de Cascavel. O período entre a captura e o transporte até o ambulatório variava entre 10 á 20 minutos, dependendo da localização das aves (recinto de visitação ou recinto do setor extra).

Após o transporte, as aves eram acondicionadas em uma sala isolada do ambulatório veterinário, que era mantida em temperatura de 26°C e com baixa luminosidade, para proporcionar aos animais maior conforto térmico e redução dos níveis de estresse até o momento de serem contidas e sedadas. As avaliações e aferições dos parâmetros fisiológicos dos animais foram realizadas em outra sala também aquecida, iluminada e silenciosa, com número restrito de pessoas para que não houvesse interferência de fatores estressantes.

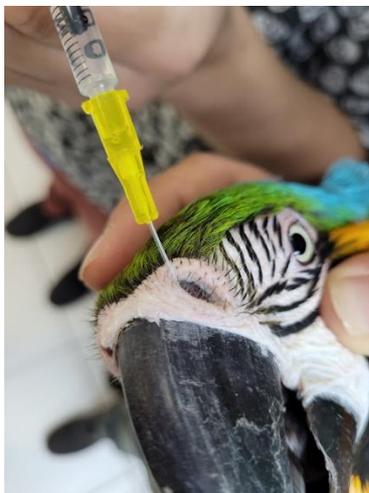
Individualmente, as aves eram contidas com intervalos de dez minutos, utilizando luvas de couro e/ou toalhas, sendo que, para conter cada ave, com uma das mãos segurou de maneira firme a cabeça e a outra realizou a contenção das asas, cauda e membros pélvicos. Após, as aves eram pesadas, tinham suas anilhas conferidas e recebiam a aplicação INS da droga correspondente ao seu tratamento de avaliação daquele dia. Após calculadas, as drogas eram retiradas dos frascos de armazenamento com auxílio de uma seringa 0,5ml com agulha fixa 6x0,25mm. 31G (Ultrafine®) e despejadas em outra seringa de 1 mL (Descarpak®).

Para aplicação INS, a ave tinha a cabeça levemente angulada lateralmente à 25° e o fármaco era administrado na narina contralateral ao solo (Figura 2). Esse método reduziu o estresse das aves e perdas de fármaco. Utilizou-se um cateter de calibre 24 G (Solidor®) acoplado a seringa de 1 mL, onde o mesmo foi inserido cerca de 2 – 4 mm de profundidade na narina da ave e lentamente o fármaco foi administrado, para assegurar que não houvessem perdas das drogas.

Após a administração do fármaco, as aves permaneciam em uma sala separada, aquecida, silenciosa e com luminosidade baixa, alojadas individualmente ou em duplas em gaiolas do tipo Tomahawk forradas com feno. Após 30 minutos da aplicação

intranasal do protocolo de sedação as aves eram avaliadas conforme seu estado de sedação, tomando como modelo a escala de sedação para aves adaptada de Schaffer et al. (2016), exemplificado no (Quadro 1).

Figura 2: Arara-canindé (*Ara ararauna*) contida fisicamente para administração de sedativo por via intranasal com auxílio de cateter 24G.



Fonte: A autora (2022).

Todas as aves com graus de sedação pontuados entre GRAU (1) e GRAU (4) foram avaliadas através de estímulos como abertura das asas, abertura da cavidade oral e movimentação dos membros posteriores.

Após a avaliação do estado de sedação, as aves passaram por coleta sanguínea através do acesso venoso da jugular direita. O sangue foi coletado com auxílio de uma seringa de 3ml e agulha 25x0,55mm, armazenado em microtubos contendo EDTA para realização do hemograma e tubos com ativador de coágulo para realização dos exames bioquímicos. Os tubos permaneciam acondicionados sob resfriamento e em seguida eram levados ao laboratório de análises clínicas da clínica veterinária UNIVEL para processamento.

Os parâmetros hematológicos, número total de eritrócitos, hematócrito, número total de leucócitos e diferencial de leucócitos foram analisados usando sangue refrigerado em tubos de EDTA. Todas as análises foram realizadas em um tempo médio de oito horas após a coleta e as amostras que apresentaram presença de coágulo foram descartadas da pesquisa. Seguindo a metodologia proposta por Thrall (2015), para a contagem das células sanguíneas utilizou-se o sangue total, sendo a contagem feita manualmente em hemocitômetro (câmara de Neubauer) por diluição de sangue 1:200 com solução de Natt-Herrick, utilizando 2ml da solução e 10 μ l de sangue. A contagem de eritrócitos foi feita

nos quatro quadrantes das extremidades e o quadrante central da câmara, sendo que o número total de células vermelhas era multiplicado por 10.050 (THRALL, 2015).

Quadro 1: Escala de avaliação do escore de sedação de aves.

Sedação	Comportamento
GRAU (0)	Paciente não apresenta diminuição de reação postural, ausência de relaxamento muscular, movimentação das asas e membros posteriores, necessita de contenção física elevada, não permite inserção de multiparâmetro.
GRAU (1)	Paciente com reação postural baixa, pouco relaxamento muscular, movimentação das asas e membros posteriores quando manipulado, necessita de contenção física moderada, não permite inserção de multiparâmetro.
GRAU (2)	Paciente com reação postural diminuída, pouco relaxamento muscular, pouca movimentação das asas e dos membros posteriores quando manipulado, não necessita de contenção física, permite inserção de multiparâmetro.
GRAU (3)	Paciente com reação postural diminuída, bom relaxamento muscular, baixa movimentação das asas e dos membros posteriores quando manipulado, não necessita de contenção física, permite inserção de multiparâmetro.
GRAU (4)	Paciente com reação postural diminuída, não-responsivo a estímulos externos, ausência completa de movimentação das asas e membros posteriores, não necessita de contenção física, permite inserção de multiparâmetro.

Fonte: Traduzido e adaptado de Schaffer et al. (2016).

A contagem total de leucócitos foi realizada nos quatro quadrantes grandes laterais da câmara e o número total de células brancas encontrado foi multiplicado por 502,5 (THRALL, 2015). Para as contagens diferenciais, os esfregaços sanguíneos passaram pela coloração de May-Grunwald Giemsa e examinados com auxílio de microscópio no aumento de 1000 vezes. O hematócrito (Ht%) e a proteína plasmática total (PPT) foram determinados por microhematócrito e refratrômetria.

Os parâmetros químicos do soro foram analisados em um analisador semiautomático Mindray BA-88A, com reagentes comerciais (Bioclin®). Amostras plasmáticas foram analisadas quanto a atividade das enzimas aspartato aminotransferase (AST) pelo método cinético, colesterol pelo método enzimático colorimétrico, uréia por método enzimático colorimétrico e ácido úrico por meio do método cinético, conforme as recomendações do fabricante.

Após a coleta sanguínea, dependendo do grau de sedação da ave (Quadro 1) sendo ele do GRAU (0) à GRAU (4) iniciava-se as aferições dos parâmetros fisiológicos. Foram colocados três eletrodos do tipo jacaré, dois nas regiões da prega de pele próximas às articulações úmero radio ulnar e um na prega cutânea inguinal direita ou esquerda para

avaliação das frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR) com auxílio de um monitor multiparâmetros (RZ[®] RM1200 VET).

No membro pélvico contralateral na altura da tíbia foi colocado o manguito (tamanho 1) para aferições da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), bem como temperatura, aferida com termômetro digital (G-tech[®]) na região cloacal. Foram realizadas três aferições no período de cinco minutos em cada paciente. Para os animais que não permitiram a inserção dos eletrodos e necessitaram de contenção física, as FC e FR foram avaliadas com uso de um estetoscópio e cronômetro.

Após as aferições, as aves que estavam em escore de sedação leve à intenso eram envoltas em tecido de TNT fechado com esparadrapo a fim de evitar que o animal se debatesse durante o retorno anestésico e devolvidas as suas respectivas gaiolas.

Todas as sedações foram revertidas com 2 horas após a administração dos fármacos. As reversões foram feitas com cloridrato de Atipamezole 5,0 mg/ml (Antisedan[®]) na dose de 0,01 mg/kg em animais que receberam dexmedetomidina intranasal e Flumazenil 0,1 mg/ml (Lenazen[®]) na dose de 0,02 mg/kg em animais que receberam midazolam intranasal. Os reversores foram calculados e aplicados IM, na região da musculatura peitoral e posteriormente, as aves retornavam aos seus recintos.

Um período de 2 horas permite que procedimentos, tais como exames ou intervenções médicas, sejam realizados com tranquilidade e eficiência. Além disso, o período de 2 horas também leva em conta o retorno das aves ao recinto sem nenhum efeito dos sedativos.

Após o período experimental, os dados foram tabulados em planilhas Excel e submetidos a análise estatística. Os parâmetro fisiológicos FR, FC, PAS, PAD, PAM e temperatura foram submetidos à análise pelo procedimento PROC MIXED do SAS (Statistical Analysis System, versão 9.2). O modelo matemático utilizado foi: $Y_{ijk} = \mu + T_i + p_j + a_k + \epsilon_{ijk}$ Onde: Y_{ijk} = variável dependente, μ = média; T_i = Efeito fixo de tratamento; p_j =efeito aleatório do período; a_k = efeito aleatório do animal e ϵ_{ijk} = Erro residual. Os resultados foram apresentados como média±erro padrão, aceitando significância $p < 0,05$ e $p < 0,01$.

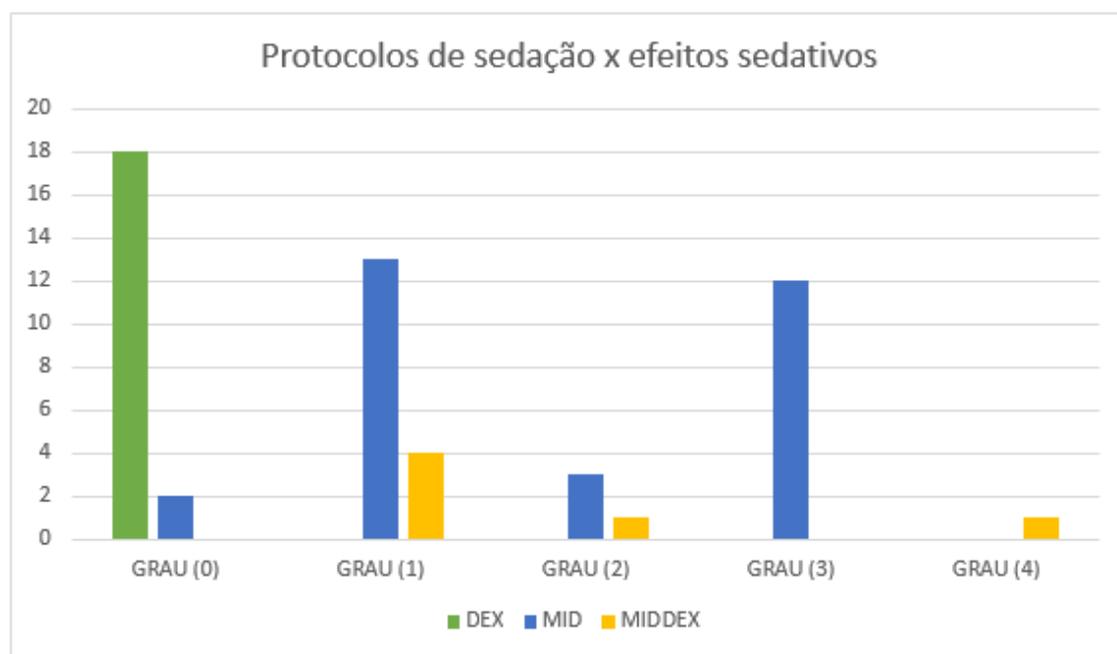
4. RESULTADOS

4.1 Escore de sedação

Todas as aves aceitaram a aplicação INS dos fármacos sem demonstrar resistência. O fato das administrações serem realizadas em apenas uma narina permitiu que houvessem menores perdas das drogas durante as administrações. As dezoito Araras passaram pelos três protocolos anestésicos com intervalo de quinze dias entre um protocolo e outro, por serem dois grupos alojados em locais distintos do Zoológico. Os protocolos e resultados obtidos de cada animal durante a pesquisa estão descritos na (Tabela 1).

O grupo de Araras-canindé (*Ara ararauna*) sedadas com Dexmedetomidina na dose de 0,03 mg/kg não demonstrou efeito sedativo desejado após 30 minutos de aplicação INS. Pôde-se observar que as mesmas ficaram em estado de tranquilização e sonolência, adotando posição vertical dentro da gaiola de contenção, com o bico preso às grades superiores, fixação dos membros pélvicos à grade lateral da gaiola e os olhos fechados (Figura 3), porém sob qualquer estímulo sonoro ou físico o animal despertava. As aves sedadas com este protocolo demonstraram ausência de relaxamento muscular, mantiveram a movimentação das asas e membros posteriores, necessitando de contenção física elevada, estas características se enquadraram no escore de sedação GRAU (0).

Gráfico 1: Protocolos de sedação utilizados em Araras-canindé (*Ara ararauna*) e seus respectivos graus de sedação.



Legenda: Midazolam (M), Dexmedetomidina (D), Midazolam + Dexmedetomidina (M+D).

Figura 3: Arara-canindé (*Ara Ararauna*) sob efeito de dexmedetomidina após 30 minutos de aplicação intranasal, demonstrando tranquilização e sonolência.



Fonte: A autora (2022).

Tendo em vista o grau de excitação das aves sedadas com DEX, não foi possível realizar a mensuração dos padrões fisiológicos FR, FC, PAS, PAD, PAM e temperatura. Destas aves foram coletadas amostras sanguíneas para exames hematológicos e bioquímicos. Os efeitos da tranquilização foram observados após as aves serem devolvidas as gaiolas em ambiente aquecido e com baixa luminosidade, pelo período de 2 horas tornando-se despertas após a reversão com atipamezole.

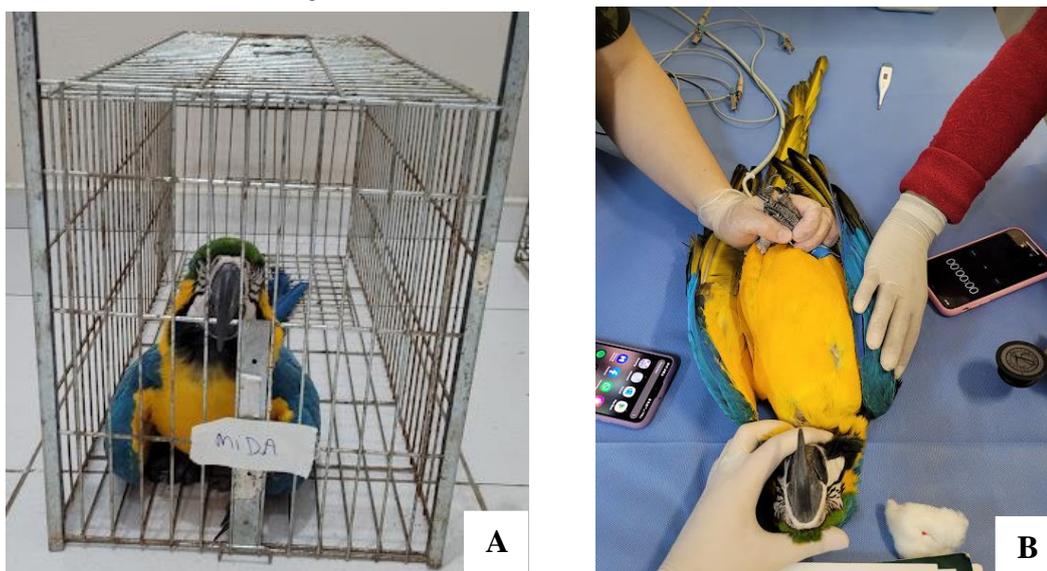
De maneira geral as aves submetidas ao protocolo de Midazolam 2 mg/kg INS obtiveram respostas de sedação branda após 30 minutos da aplicação. As aves que receberam este protocolo ficaram apoiadas sobre os membros posteriores na região inferior da gaiola de contenção, com as asas caídas, utilizaram o bico para auxiliar no apoio da cabeça e permaneciam com os olhos fechados (Figura 4a).

Três aves mostraram sedação em GRAU (2) através da utilização de 2 mg/kg de midazolam INS, apresentando bom relaxamento muscular. Estas aves demonstraram pouca movimentação das asas e membros posteriores, não requereram de contenção física e permitiram a inserção dos eletrodos para mensuração dos parâmetros fisiológicos. Treze aves foram graduadas com escore de sedação GRAU (1) mostraram reação postural diminuída, com baixo relaxamento muscular. As mesmas mantiveram a movimentação das asas e dos membros posteriores, o que levou a necessidade de contenção física moderada destes para aferição dos padrões fisiológicos (Figura 4b). Frequência respiratória e frequência cardíaca foram aferidas com uso de estetoscópio e cronômetro,

pois os animais não permitiram a inserção dos eletrodos nas regiões de prega cutânea das asas e no membro posterior, além de demonstrarem sensibilidade e agitação. A pressão arterial pode ser avaliada através das artérias tibiais cranial e caudal.

Figura 4a: Arara-canindé (*Ara ararauna*) 30 minutos após a sedação intranasal de 2 mg/kg de Midazolam.

Figura 4b: Arara-canindé (*Ara ararauna*) sedada INS com de 2 mg/kg de Midazolam, demonstrando escore de sedação GRAU (1).



Fonte: A autora (2022).

Outras duas aves foram pontuadas com GRAU (0) de sedação após administração INS de 2 mg/kg de midazolam, as quais demonstraram ausência de relaxamento muscular, mantiveram a movimentação de asas e membros posteriores, necessitando de contenção física elevada e não permitiram a inserção de eletrodos para mensuração dos parâmetros fisiológicos.

Aves sedadas com o protocolo de associação de dexmedetomidina e midazolam nas doses de 0,03 mg/kg e 2 mg/kg respectivamente, obtiveram de maneira geral melhor escore de sedação em comparação aquelas sedadas unicamente com 0,03 mg/kg de dexmedetomidina ou 2 mg/kg de midazolam. Após 30 minutos da aplicação dos sedativos, as aves mantiveram reação postural diminuída, ficando em posição esternal na parte inferior da gaiola de contenção, asas abertas, membros posteriores pouco enrijecidos e olhos fechados (Figura 5a).

Doze aves receberam a graduação no escore de sedação GRAU (3), mostraram-se com baixa capacidade de reação postural, bom relaxamento muscular, baixa movimentação das asas e dos membros posteriores ao serem manipulados, não

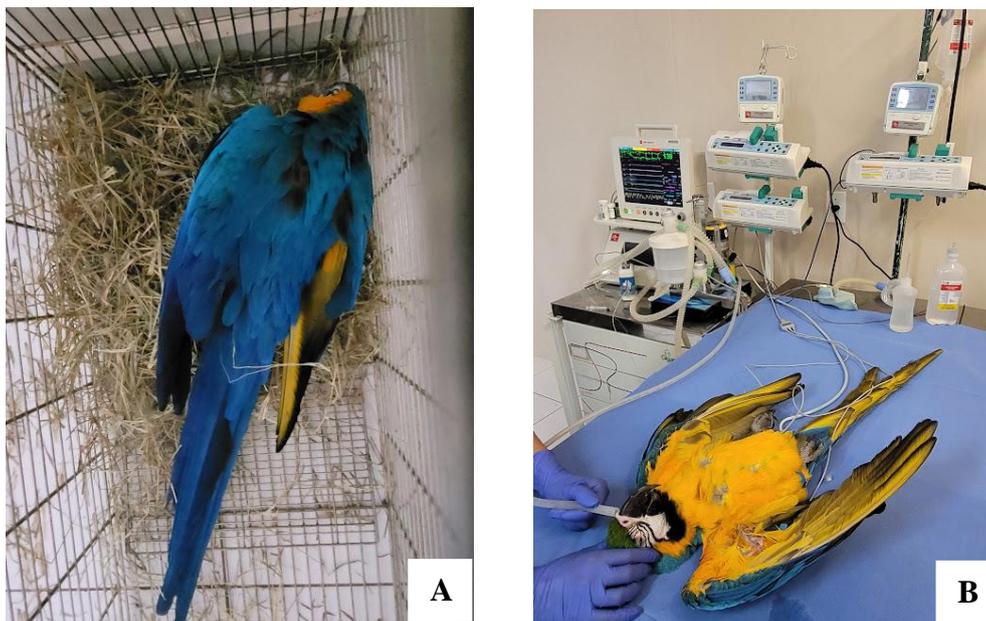
necessitaram de contenção física e permitiram a inserção dos eletrodos para as aferições dos parâmetros fisiológicos (Figura 5b).

Quatro aves sedadas com o mesmo protocolo necessitaram de contenção física moderada, demonstraram pouco relaxamento muscular com movimentação ativa das asas e membros posteriores perante a manipulação e não permitiram a inserção dos eletrodos para aferição dos parâmetros fisiológicos, pontuadas com escore GRAU (1). E, um animal apesar de apresentar pouco relaxamento muscular permitiu a inserção dos eletrodos nas regiões de pregas cutâneas, pontuado como GRAU (2).

Apenas um animal foi pontuado com o escore de sedação GRAU (4), o mesmo não apresentou nenhuma resposta aos estímulos externos, com ausência completa da movimentação de asas e membros posteriores.

Figura 5a: Arara-canindé (*Ara ararauna*) 30 minutos após a sedação INS de 2 mg/kg de Midazolam e 0,03 mg/kg de Dexmedetomidina.

Figura 5b: Arara-canindé (*Ara ararauna*) sedada INS com de 2 mg/kg de Midazolam e 0,03 mg/kg de Dexmedetomidina demonstrando escore de sedação GRAU (3).



Fonte: A autora (2022)

4.2 Parâmetros fisiológicos

Durante três aferições (T1, T2 e T3) no período de 5 minutos, os protocolos MID e MIDDEX foram comparados e equiparados, conforme apresentado na (Tabela 2). Observou-se que a sedação com MID resultou em uma frequência respiratória maior

(45,45^A ± 5,36 mpm) em comparação a MIDDEX (35,66^B ± 5,29 mpm), com diferenças significativas ($p < 0,01$) entre as FR para MID e MIDDEX durante as três aferições (MID T1 43,04^C; T2 47,04^A; T3 46,27^B ± 6,63; MIDDEX T1 41,01^A; T2 32,06^C; 33,90^B ± 6,45).

Os mesmos resultados foram observados para frequência cardíaca, na qual a sedação com MID resultou em valores maiores (193,72^A ± 7,33 bpm) do que com MIDDEX (145,09^B ± 7,20 bpm), com variações nos períodos das aferições (MID T1 197,33^C; T2 200,39^A; T3 183,45^B ± 9,34; MIDDEX T1 143,86^B; T2 148,76^A; T3 142,65^B ± 9,04).

Além disso, as pressões PAS, PAD e PAM foram significativamente maiores na sedação com MID (PAS 171,09^A ± 6,62; PAD 147,58^A ± 6,70; PAM 156,25^A ± 6,31) em comparação com MIDDEX (PAS 145,65^B ± 6,24; PAD 91,20^B ± 6,32, PAM 113,80^B ± 5,97). Durante as três aferições os valores foram superiores no T1, intermediários em T2 e inferiores em T3 para MID (PAS T1 180,40^A; T2 171,46^B; T3 161,4^C ± 9,41); (PAD T1 157,73^A; T2 146,29^B; T3 138,73^C ± 9,40); (PAM T1 167,51^A; T2 153,83^B; T3 147,42^C ± 8,80), diferindo dos valores de MIDDEX (PAS T1 142,2^C; T2 150,67^A; T3 144,04^B ± 9,41); (PAD T1 90,44^B; T2 94,49^A; T3 88,6^C ± 8,78); (PAM T1 109,89^C; T2 119,15^A; T3 112,36^B ± 8,22).

Tabela 2: Parâmetros fisiológicos de Araras-canindé (*Ara ararauna*) sedadas com MID e MIDDEX durante três aferições (T1, T2, T3) em 5 minutos.

	MID	T1	T2	T3
FR (mpm)	45,45^A ± 5,36	43,04 ^C ± 6,63	47,04 ^A ± 6,63	46,27 ^B ± 6,63
FC (bpm)	193,72^A ± 7,33	197,33 ^C ± 9,34	200,39 ^A ± 9,34	183,45 ^B ± 9,34
PAS	171,09^A ± 6,62	180,40 ^A ± 9,41	171,46 ^B ± 9,41	161,4 ^C ± 9,41
PAD	147,58^A ± 6,70	157,73 ^A ± 9,40	146,29 ^B ± 9,40	138,73 ^C ± 9,40
PAM	156,25^A ± 6,31	167,51 ^A ± 8,80	153,83 ^B ± 8,80	147,42 ^C ± 8,80
TEMP °C	39,73^A ± 0,11	39,69 ^C ± 0,16	39,73 ^B ± 0,16	39,78 ^A ± 0,16
	MIDDEX	T1	T2	T3
FR (mpm)	35,66^B ± 5,29	41,01 ^A ± 6,45	32,06 ^C ± 6,45	33,90 ^B ± 6,45
FC (bpm)	145,09^B ± 7,20	143,86 ^B ± 9,04	148,76 ^A ± 9,04	142,65 ^C ± 9,04
PAS	145,65^B ± 6,24	142,2 ^C ± 8,77	150,67 ^A ± 8,77	144,04 ^B ± 8,77
PAD	91,20^B ± 6,32	90,44 ^B ± 8,78	94,49 ^A ± 8,78	88,6 ^C ± 8,78
PAM	113,80^B ± 5,97	109,89 ^C ± 8,22	119,15 ^A ± 8,22	112,36 ^B ± 8,22
TEMP °C	38,53^B ± 0,10	38,72 ^A ± 0,15	38,61 ^B ± 0,15	38,26 ^C ± 0,15

Letras maiúsculas diferentes, na mesma linha, indicam diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,01$).

Aves sedadas com MID mostraram temperatura elevada ($39,73^A \pm 0,11^\circ\text{C}$), com discretas alterações durante as mensurações (T1 $39,69^C$; T2 $39,73^B$; T3 $39,78^A \pm 0,16^\circ\text{C}$) e temperatura inferior para MIDDEX ($38,53^B \pm 0,10^\circ\text{C}$) com alterações decrescentes entre as aferições (T1 $38,72^A$; T2 $38,61^B$; T3 $38,26^C \pm 0,15^\circ\text{C}$).

4.3 Valores hematológicos e bioquímicos

Com os valores obtidos nos exames hematológicos foi possível constatar que o volume total de hemácias variou entre valores mínimos de 2.1140.000 e máximos 6.662.000 (REF 2.700.000 – 4.500.000 GRESPAN; RASO, 2014), das quais 26 aves que passaram por sedação apresentaram eritrocitose, sendo que destas, 9 aves receberam protocolo INS de MID, outras 9 receberam protocolo INS de DEX e 6 aves o protocolo INS de MIDDEX. Seis aves apresentaram valores eritrocitários totais à baixo do valor de referência, 3 destas foram sedadas com protocolo de MIDDEX, duas com protocolo de MID e uma com protocolo de DEX. Estatisticamente, não houve diferença $p > 0,05$ para o número total de hemácias (Tabela 3), para aves sedadas com DEX ($4,61^a \pm 0,30 \times 10^6$), MID ($4,73^a \pm 0,31 \times 10^6$) ou MIDDEX ($4,25^a \pm 0,30 \times 10^6$).

	He x 10 ⁶	Ht%	Leu. X 10 ³	Heterófilos	Linfócitos	Monócitos	Eosinófilos
DEX	$4,61^a \pm 0,30$	$47,24^b \pm 1,01$	$10,73^a \pm 1,25$	$81,39^a \pm 2,51$	$12,02^a \pm 1,77$	$5,30^a \pm 1,01$	$1,36^a \pm 0,49$
MID	$4,73^a \pm 0,31$	$43,62^a \pm 0,99$	$13,24^a \pm 1,25$	$85,54^a \pm 2,51$	$7,14^a \pm 1,78$	$3,96^a \pm 1,01$	$1,49^a \pm 0,49$
MIDDEX	$4,25^a \pm 0,30$	$45,35^{ab} \pm 0,99$	$9,69^a \pm 1,26$	$81,82^a \pm 2,52$	$10,15^a \pm 1,79$	$6,85^a \pm 1,02$	$1,23^a \pm 0,49$
REF	2,7 a 4,5	47 a 55	7 a 22	40 a 60	35 a 60	1 a 8	0 a 1

Tabela 3: Resultados hematológicos – eritrograma e leucograma de Araras-canindé (*Ara ararauna*) sedadas com DEX, MID e MIDDEX.

Letras minúsculas diferentes, na mesma coluna, indicam diferenças significativas entre os grupos ($P < 0,05$).

Os valores do hematócrito (Ht%) variaram de 37% à 56% (REF 35%-55% GRESPAN; RASO, 2014) sendo que nenhuma ave apresentou Ht% abaixo do valor de referência. Estatisticamente houve diferença $p < 0,05$ para Araras sedadas com DEX ($47,24^b \pm 1,01$), o qual foi superior ao de Araras sedadas com MID ($43,62^a \pm 0,99$) e MIDDEX ($45,35^{ab} \pm 0,99$).

O leucograma demonstrou que o número total de leucócitos variou entre 3.100 e 33.165 (REF 7 – 22×10^3 GRESPAN; RASO, 2014), 5 aves apresentaram leucocitose sendo que destas, 4 receberam sedação com MID, e uma que recebeu sedação com DEX. Dezesesseis animais apresentaram leucopenia sendo que destes, 8 receberam protocolo de DEX, 5 receberam protocolo de MIDDEX e três o protocolo de MID. Estatisticamente,

não houve variação $p > 0,05$ do número total de leucócitos para aves sedadas com DEX ($10,73^a \pm 1,25$), MID ($13,24^a \pm 1,25$) e MIDDEX ($9,69^a \pm 1,26$).

Na contagem diferencial de leucócitos, observou-se que em 53 das 54 lâminas, apresentaram heterofilia com variação de 47 – 95% (REF 40-60 GRESPLAN; RASO, 2014). Não houve diferença estatística $p > 0,05$ do número total de heterófilos entre Araras sedadas com DEX ($81,39^a \pm 2,51$), MID ($85,54^a \pm 2,51$) e MIDDEX ($81,82^a \pm 2,52$), porém todos os resultados mostram heterofilia para todos os protocolos. Linfócitos, monócitos e eosinófilos não demonstraram diferenças estatísticas $p > 0,05$ para aves sedadas com DEX (linfócitos $12,02^a \pm 1,77$; monócitos $5,30^a \pm 1,01$; eosinófilos $1,36^a \pm 0,49$), MID (linfócitos $7,14^a \pm 1,78$; monócitos $3,96^a \pm 1,01$; eosinófilos $1,49^a \pm 0,49$) e MIDDEX (linfócitos $10,15^a \pm 1,79$; monócitos $6,85^a \pm 1,02$; eosinófilos $1,23^a \pm 0,49$). Ademais, não foram observadas alterações morfológicas de eritrócitos ou leucócitos.

A proteína plasmática total (PPT) apresentou aumento brando em 11 sedações, não ultrapassando 5,5 (REF 3,4 – 4,2), mostrou diferença $p < 0,05$ para aves sedadas com DEX ($4,29^B \pm 0,15$) em relação às sedadas com MID ($3,67^a \pm 0,14$) e MIDDEX ($3,85^b \pm 0,15$) (Tabela 4). Ácido úrico, uréia, AST e colesterol não apresentaram valores acima da referência.

Estatisticamente os valores da bioquímica sérica foram diferentes $p < 0,05$ para ácido úrico em aves sedadas com DEX ($2,13^{ab} \pm 0,22$), MID ($1,58^a \pm 0,21$) e MIDDEX ($2,28^b \pm 0,21$), e AST em aves sedadas com DEX ($192,5^b \pm 11,40$), MID ($165,1^a \pm 10,51$) e MIDDEX ($170,7^{ab} \pm 10,71$). Ureia e colesterol não tiveram diferença estatística $p > 0,05$ para aves sedadas com DEX ($11,8^a \pm 0,85/ 167,1^a \pm 8,87$), MID ($9,50^a \pm 0,82/ 152,6^a \pm 8,52$) e MIDDEX ($10,09^a \pm 0,80/ 159,8^a \pm 8,54$).

Tabela 4: Resultados da bioquímica sérica de Araras-canindé (*Ara ararauna*) sedadas com DEX, MID e MIDDEX.

	Ác. Úrico	Ureia	Colesterol	AST	PPT
DEX	$2,13^{ab} \pm 0,22$	$11,8^a \pm 0,85$	$167,1^a \pm 8,87$	$192,5^b \pm 11,40$	$4,29^B \pm 0,15$
MID	$1,58^a \pm 0,21$	$9,50^a \pm 0,82$	$152,6^a \pm 8,52$	$165,1^a \pm 10,51$	$3,67^a \pm 0,14$
MIDDEX	$2,28^b \pm 0,21$	$10,09^a \pm 0,80$	$159,8^a \pm 8,54$	$170,7^{ab} \pm 10,71$	$3,85^b \pm 0,15$
REF	1 a 5	7,89	100 a 300	105 a 324	3,4 a 4,2

Letras minúsculas diferentes, nas colunas, indicam diferenças significativas entre os grupos ($P < 0,05$), letras maiúsculas indicam diferenças significativas entre os grupos ($P < 0,01$).

5. DISCUSSÃO

Esta pesquisa mostra que a via INS para administração de sedativos como midazolam e dexmedetomidina é um acesso viável e seguro para Araras-canindé (*Ara ararauna*), o mesmo, é afirmado por Shaffer et al. (2017). 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). O uso de apenas uma narina para administração dos fármacos apresentou nenhum refluxo e perda dos mesmos. Os volumes de MID não ultrapassaram 0,6 ml e DEX 0,09 ml os quais foram eficientes perante sua função INS em Araras-canindé (*Ara ararauna*).

Nesta pesquisa, as aves foram avaliadas quanto ao seu nível de sedação 30 minutos após a administração INS das drogas. A avaliação dos níveis de sedação baseou-se na escala de sedação para aves adaptada de Schaffer et al. (2016), exemplificada no (Quadro 1), mostrou ser uma ferramenta útil para avaliar os níveis de sedação em aves. A escala varia de GRAU (0) a GRAU (4), com cada nível correspondente a um comportamento específico.

A utilização desta escala permite uma avaliação objetiva dos efeitos da sedação e ajuda a determinar o nível adequado de sedação para cada animal, dependendo do propósito do procedimento a ser realizado após a sedação. Por exemplo, para um procedimento que requer contenção física mínima e inserção de multiparâmetros, uma sedação GRAU (3) pode ser suficiente. Já para procedimentos mais invasivos, como pequenos procedimentos cirúrgicos, uma sedação GRAU (4) pode ser necessária para garantir a imobilidade e relaxamento completo do paciente.

Aves que receberam dexmedetomidina INS na dose de 0,03 mg/kg, não apresentaram sedação adequada e mantiveram a movimentação das asas e membros posteriores, diferente de aves que receberam midazolam INS na dose de 2 mg/kg, as quais demonstraram sedação branda, porém, a maioria manteve a movimentação das asas e membros posteriores. No entanto, quando administrada a associação de dexmedetomidina e midazolam nas doses de 0,03 mg/kg e 2 mg/kg, respectivamente, as aves apresentaram melhor escore de sedação em comparação aos outros dois protocolos.

As doses em questão foram escolhidas após estudos prévios terem sido realizados com intuito de proporcionar uma sedação adequada sem causar depressão excessiva do sistema nervoso central. A combinação desses dois medicamentos em doses de 0,03

mg/kg e 2 mg/kg, respectivamente, foi escolhida para melhorar o nível de sedação em comparação com os outros dois protocolos. A sinergia entre os dois medicamentos pode potencializar os efeitos sedativos de ambos, permitindo um melhor controle da sedação enquanto minimiza possíveis efeitos colaterais.

Para Araras, 2 mg/kg de midazolam INS, causou sedação leve após o período de 30 minutos, sob este protocolo as mesmas necessitam de contenção física moderada, e não permitem abertura de asas ou movimentação dos membros pélvicos, o que causa limitação para animais que necessitem de avaliação física minuciosa ou exames complementares. Esses achados são semelhantes aos resultados encontrados por Shaffer (2016), que demonstrou a eficácia do midazolam na dose de 2mg/kg via intranasal na sedação de Araras-canindé (*Ara ararauna*), proporcionando efeitos sedativos leves por um período de 20 ± 7 minutos e requerendo contenção física.

No estudo realizado, as araras sedadas com midazolam não adotaram a posição de decúbito lateral, como foi observado no estudo anterior de Shaffer (2016) com a mesma dose. 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 estudo de Shaffer e colaboradores (2017) após a administração INS de 2mg/kg de midazolam em Papagaios-verdadeiro (*Amazona aestiva*) e Papagaio-do-mangue (*Amazona amazônica*). Em contraste, pombos sedados com dose mais alta, 5mg/kg INS, como no nosso estudo, também não permitiram a colocação em decúbito dorsal e abertura das asas (HORNAK et al., 2015). Para estas, a dose utilizada além dos fatores interespecies podem estar relacionados alterando desta maneira os resultados.

Os estudos de Shaffer et al. (2016, 2017) informaram que o tempo de sedação em araras e papagaios que receberam 2 mg/kg de midazolam INS variou de 15 a 40 minutos. No entanto, em nosso estudo, foi observado que, no período de 2 horas as aves apresentavam efeitos de sonolência e tranquilização, apenas após a reversão com flumazenil as aves tornaram-se despertas por completo.

O uso INS isolado de DEX na dose de 0,03 mg/kg não causou efeitos sedativos nem relaxantes em Araras-canindé (*Ara ararauna*), mas proporcionou apenas efeitos de tranquilização e sonolência por pelo menos 2 horas. Sha e colaboradores (2022) avaliaram a farmacocinética e farmacodinâmica após a aplicação INS de DEX, sob a dose de 0,08

mg/kg em Galinhas, concluíram que há uma rápida absorção porém um curto período de ação. Detectou-se ação basal aos 5 minutos após a administração, pico de ação aos 30 minutos e decréscimo após 90 minutos. Este protocolo seria bem aceito em aves para procedimentos de transporte a curta distância.

No geral, a administração INS de dexmedetomidina pode ser uma opção segura e eficaz para o controle de ansiedade e tranquilização em Araras. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar a dose ideal em diferentes espécies animais e as possíveis interações com outras drogas e condições médicas pré-existentes.

Em nosso estudo, observamos que o protocolo MIDDEX resultou em maiores efeitos de sedação e relaxamento muscular em Araras após 30 minutos da aplicação INS em comparação com o uso isolado de MID. De acordo com estudos anteriores realizados por Hornak e colaboradores (2015), a associação de MIDDEX foi utilizada com sucesso na sedação de Pombos (*Columbia livia*) na dose de 5 mg/kg de MID e 0,08 mg/kg de DEX, proporcionando sedação e imobilização desejável que permitiu que as aves permanecessem em decúbito dorsal, aceitando a manipulação das asas após 30 minutos, obtendo um retorno suave da sedação (HORNAK et al., 2015).

O uso INS de MIDDEX em aves pode ser uma opção interessante, especialmente para procedimentos que requerem um relaxamento muscular significativo, ou até mesmo como medicação pré-anestésica. 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.

Hornak et al. (2015) em seu estudo com pombos, avaliaram os efeitos da sedação intranasal com midazolam e da combinação de midazolam com dexmedetomidina na frequência respiratória. Os resultados indicaram que o uso de midazolam pela via intranasal não produziu uma diminuição significativa da frequência respiratória em relação ao valor basal. Por outro lado, a associação de midazolam com dexmedetomidina pela mesma via mostrou uma diferença significativa na frequência respiratória em relação ao valor basal, a partir dos 10 minutos após a administração. A sedação com MIDDEX não apenas promove um melhor relaxamento muscular em Araras-canindé (*Ararauna*) do que o uso de MID isoladamente, como também resulta em efeitos

fisiológicos inferiores relacionados à FC, FR, PAS, PAD, PAM e temperatura, conforme indicado na Tabela 4.

A avaliação hematológica em aves é uma ferramenta importante para o monitoramento da saúde desses animais, especialmente em situações de sedação ou anestesia. No estudo em questão, foi possível observar variações nos valores hematológicos de Araras-canindé mantidos a diferentes protocolos de sedação. A análise dos valores totais de hemácias indicou que houve eritrocitose em todos os grupos, embora o número total de hemácias não tenha apresentado alterações estatísticas entre os mesmos ($p > 0,05$), este fator pode estar correlacionado a contração esplênica devido ao estresse de manipulação (AUSTIN; STEPHEN; ROLAND, 2015).

Os valores de hematócrito observados no estudo estavam dentro da faixa de referência para todas as aves. Entretanto, houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) entre as araras sedadas com DEX, que apresentaram um percentual eritrocitário elevado em comparação com as sedadas com MID e MIDDEX. Esse aumento no hematócrito já foi observado em frangos de corte submetidos ao estresse de restrição alimentar, apresentando valores médios de hematócrito e contagem de eritrócitos superiores (NWAIGWE et al., 2020). É relevante salientar que o hematócrito é um parâmetro que reflete o volume de células vermelhas presentes no sangue e pode ser afetado por diversos fatores, como a desidratação. Um aumento no hematócrito pode indicar desidratação quando as proteínas totais estão elevadas, ou eritrocitose quando as proteínas totais estão normais ou baixas (CAPITELLI; CROSTA, 2013). Isso explica a diferença estatística significativa ($p < 0,05$) observada na proteína plasmática total em aves sedadas com DEX.

Os neutrófilos-heterófilos e linfócitos são os principais tipos de leucócitos circulantes em aves e desempenham papéis importantes na defesa imunológica do organismo. Os neutrófilos-heterófilos são células fagocíticas primárias que aumentam em resposta a uma série de estímulos, incluindo infecções, inflamações, estresse e excitação. É importante salientar que o heterófilo aviário é o equivalente funcional ao neutrófilo encontrado em mamíferos, permitindo uma comparação entre as espécies. (DAVIS; MANEY; MAERZ, 2008). Além disso, os valores absolutos de leucócitos podem estar diretamente relacionados aos níveis de hormônio do estresse, resultando em heterofilia e linfopenia predominantes durante estresse. Como essas células são afetadas por estresse

em direções opostas, a proporção de heterófilos para linfócitos (H:L) é comumente utilizada como medida de estresse (COCKREM, 2007).

Em relação aos valores de leucócitos observados no estudo, foi constatado que a leucocitose foi mais frequente em aves sedadas com MID, enquanto a leucopenia foi mais comum em aves sedadas com DEX e MIDDEX. No entanto, o número total de leucócitos não apresentou diferenças estatísticas ($p > 0,05$) entre os grupos. A contagem diferencial de leucócitos indicou a presença de heterofilia e linfopenia em todas as lâminas, segundo McRee et al., (2018) correlacionamos este fator interligado ao estresse da captura, transporte e contenção prévios a administração dos fármacos. Esta proporção, também foi observada em aves submetidas ao estresse por abstinência alimentar (NWAIGWE et al., 2020) e estresse térmico (OSTI; BHATTARAI; ZHOU, 2017).

A contagem diferencial de leucócitos indicou a presença de heterofilia em todas as lâminas indicativas, sem diferenças estatísticas ($p > 0,05$) entre os grupos de sedação. Por fim, não foram observadas alterações morfológicas nos eritrócitos e leucócitos das aves sedadas, o que sugere que os protocolos utilizados não afetaram a integridade dessas células sanguíneas.

Os resultados da bioquímica sérica mostraram que o ácido úrico e a AST apresentaram diferença estatística significativa ($p < 0,05$) entre os grupos de aves sedadas com diferentes fármacos. O ácido úrico apresentou valores significativamente mais altos ($p < 0,05$) em aves sedadas com DEX e MIDDEX em comparação com as sedadas com MID. O aumento do ácido úrico pode estar relacionado ao estresse como foi visto em frangos de corte submetidos a estresse alimentar (NWAIGWE et al., 2020). A quantidade de ácido úrico presente no sangue é um indicador do catabolismo proteico, e seu aumento pode refletir um aumento no catabolismo proteico ou na quebra de aminoácidos (CARSIA, 2015).

6. CONCLUSÕES

Em conclusão, o estudo mostrou que a via INS é uma opção segura e eficaz para sedação em Araras-canindé. O midazolam isolado na dose de 2 mg/kg proporcionou uma sedação leve, mas foi necessário o auxílio de contenção física. A dexmedetomidina isolada na dose de 0,03 mg/kg não promoveu a sedação desejada. Por fim, a combinação de midazolam na dose de 2 mg/kg e dexmedetomidina na dose de 0,03 mg/kg mostrou-se eficaz na promoção de sedação e relaxamento muscular em Araras-canindé.

O baixo grau de sedação com o protocolo de DEX causou estresse nas aves, o que resultou em alterações hematológicas significativas, no hematócrito, proteínas plasmáticas totais, heterofilia com leucopenia e ácido úrico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- ARAGHI, M.; AZIZI, S.; VESAL, N.; DALIR-NAGHADE, B. Evaluation of the sedative effects of diazepam, midazolam, and xylazine after intranasal administration in juvenile ostriches (*Struthio camelus*). **J Avian Med Surg.**, v. 30, n.3, p. 221–222, 2016.
- AUSTIN, W.; STEPHEN, M, P.; ROLAND, K. M.D. Stress-hemoconcentration: plasma volume changes or splenic contraction? A Reply to Engan and Schagatay. **Ann. behav. med.**, v. 49, p. 636–637, 2015.
- BAGATINI, A.; FONSECA, V. F. Dexmedetomidina na prática anestésica atual. In: **Sociedade Brasileira de Anestesiologia**; Nunes RR, Bagatini A, Duarte LTD, organizadores. PROANESTESIA Programa de Atualização em Anestesiologia: Ciclo 1. Porto Alegre: Artmed Panamericana; p. 9–30. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 1), 2018.
- BERKUNSKY, P.; QUILLFELDT, D.J. B. Current threats faced by Neotropical parrot populations, **Biological Conservation**, v. 214, p. 278-287, 2017.
- BIGHAM, S; MOGHADDAM, A. Finch (*Taeneopygia guttata*) sedation with intranasal administration of diazepam, midazolam or xylazine. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 36, p. 102–104, 2013.
- BIRDLIFE INTERNACIONAL. **Birds on the IUCN red List**. Disponível em: <https://www.birdlife.org/birds/>. Acesso em 03 de dezembro, 2022.
- BIRDLIFE INTERNATIONAL (2023) Ficha técnica da espécie: *Ara ararauna*. Baixado de <http://datazone.birdlife.org/species/factsheet/blue-and-yellow-macaw-ara-ararauna> em 21/05/2023.
- BITENCOURT, E. H.; PADILHA, V. S.; LIMA, M. P., et al. Efeitos sedativos da associação de Cetamina e Midazolam administrados pela via intranasal ou intramuscular em papagaio (*Amazona aestiva* e *Amazona vinacea*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 9, p; 1125 – 1129, 2013.
- CAPITELLI, R.; CROSTA, L. Overview of Psittacine Blood Analysis and Comparative Retrospective Study of Clinical Diagnosis, Hematology and Blood Chemistry in Selected Psittacine Species. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, v. 16, n.1, p. 71–120, 2013.
- CARRETEL, B.; MAANI, C.V. Dexmedetomidina. **StatPearls Publishing**, Treasure Island (FL); 2022.
- CARSIA, R. V. In: Scanes CG, editor. Fisiologia Aviária de Sturkie. 6ª ed. Nova York: **Academic Press**, p. 598, 2015.
- CARVALHO-ROEL, C. F; JÚNIOR, O. M. Avaliação dos impactos relativos dos atropelamentos e da caça furtiva de ninhos na viabilidade populacional da arara-azul-e-amarela, *Ara ararauna* (Aves: Psittaciformes), em um parque nacional brasileiro. **Diversidade**, v. 13, p. 652, 2021.

CERMAKOVA, E.; CEPLECHA, V.; KNOTEK, Z. Efficacy of two methods of intranasal administration of anaesthetic drugs in red-eared terrapins (*Trachemys scripta elegans*). **Veterinarni Medicina**, v. 62, n. 02, p. 87–93, 2017.

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

CROSTA, L. Respiratory Diseases of Parrots: Anatomy, Physiology, Diagnosis and Treatment. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, v. 24, n.2, p. 397–418, 2021.

DAVIS, A. K.; MANEY, D. L.; MAERZ, J. C. The use of leukocyte profiles to measure stress in vertebrates: a review for ecologists. **Funct Ecol**, v. 22, n. 5, p. 760–772, 2008.

DOSS, G. A.; FINK, D. M.; MEANS, C. 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, 2018.

DOSS, G. A.; MEANS, C. Avian Sedation. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 35, n. 3, p. 253–268, 2021

ERDO, F. BORS, A. L.; FARKAS, D. BAJZA, A.; GIZRARSON, S. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. **Brain Research Bulletin**, v. 143, p. 155–170, 2018.

FAILLACE, L. C. A.; VIEIRA, A. R. A.; SANTANA, S. I. M. Computed tomographic and gross anatomy of the head of the blue-fronted Amazon parrot (*Amazona aestiva*). **Anat Histol Embryol**, v. 50, n. 1, p. 192-205, 2020.

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.

FRAZÃO, T. V.; FILIPPI, Z. C. A. Midazolam: pharmacological aspects and their use at different sedation levels. **Revista de Saúde**, v. 11, n. 1, p. 36-41, 2020.

GALETTI, M.; SCHUNK, F.; RIBEIRO, M.; PAIVA, A. A.; TOLEDO, M.; FONSECA, L. Distribuição e tamanho populacional do papagaio-de-cara-roxa (*Amazona brasiliensis*) no estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Ornitologia**, v. 14, n. 3, p. 239-247, 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.

GRESPLAN, A.; RASO, T.F. Psittaciformes. In: CUBAS, Z.S. et al. **Tratado de animais selvagens – Medicina veterinária**. São Paulo: Roca, 2. ed. p. 550-68, 2014.

HALLE, B. O. Bird's-eye view: Lessons from 50 years of bird trade regulation & conservation in Amazon countries; **Traffic**: Cambridge, Reino Unido, 2018.

HORNAK, S.; LIPTAK, T.; LEDECKY, V., et al. A preliminar trial of the sedation induced by intranasal administration of midazolam alone or in combination with

dexmedetomidine and reversal by atipamezole for a short-term immobilization in Pigeons. **Vet Anaesth Analg.**, v. 42, n. 2, p.192–196, 2015.

KAMILOGLU, A. A.; KAMILOGLU N-N. Comparison of intraosseous and intramuscular drug administration for induction of anaesthesia in domestic pigeons. **Research in Veterinary Science**, v. 85, p. 171-175, 2007.

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.

LEE, S. Dexmedetomidine: present and future directions. **Korean J Anesthesiol**, v. 72, n. 4, p. 323-330, 2019.

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.

MAXWELL, M. H. Avian blood leucocyte response to stress. **Worlds Poultr Sci J.**, v. 49, n. 1, p. 34–43, 1993.

MCREE, E. A.; TULLY, N. T.; NEVAREZ, G. J. Effect of routine handling and transportation on blood leukocyte concentrations and plasma corticosterone in captive Hispaniolan Amazon parrots. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 49, n. 2, p. 396–403, 2018.

MEANS, 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.

MEANS, C. Sedation of Pet Birds. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 23, n. 2, p. 152–157, 2014.

MENDONÇA, R.; AMARAL, A.A N.; VOLTOLINI, J. C. Recepção, triagem e soltura de psitacídeos no Centro de Triagem de Animais Silvestres (CETAS) IBAMA Lorena, SP. **Revista Biociências -Universidade de Taubaté**, v.26, n.1, p. 70-79, 2020.

MICIELI, F.; SANTANGELO, B.; REYNAUD, F.; MIRRA, A.; NAPOLEONE, G.; DELLA VALLE, G.; PORTIER, K. G.; VESCE, G. Sedative and cardiovascular effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 703-709, 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.

NGUYEN, V.; TIEMANN, D.; PARK, E.; SALEHI, A. Alpha-2 Agonists. **Anesthesiology Clin.**, v. 1, n. 9, p. 1-13, 2017.

NWAIGWE, C. U.; IHEDIOHA, J. I.; SHOYINKA, S. V.; NWAIGWE, C. O. Evaluation of the hematological and clinical biochemical markers of stress in broiler chickens. **Vet World**, v. 13, n. 1, p. 2294-2300, 2020.

OSTI, R.; BHATTARAI, D.; ZHOU, D. Climatic variation: effects on stress levels, feed intake, and bodyweight of broilers. **Braz. J. Poult. Ciência**, v. 19, n. 3, p. 489–496, 2017.

POLLOCK, C. G.; SCHUMACHER, J.; OROSZ, S. E., et al. Sedative effects of medetomidine in Pigeons (*Columba livia*). **J Avian Med Surg**, v. 15, p. 95–100, 2001.

PORTER, R. W.; WITMER, M. L. Avian cephalic vascular anatomy, sites of thermal exchange, and the rete ophthalmicum. **The anatomic record**, v. 299, n. 111, p. 1461–1486, 2016.

RAISI, A.; TAATI, M.; ROSTAMI, M.; HAJTABAR, E. Anesthesia and sedation in Chough (*Pyrhocorax pyrrhocorax*) following intranasal administration of diazepam, midazolam, xylazine with or without ketamine: clinical evaluation. **Iran J Vet Surg**, v. 11, n. 1, p. 23–27, 2016.

SADEGH, A. Comparison of intranasal administration of xylazine, diazepam, and midazolam in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*): clinical evaluation. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 44, n. 2, p. 241–244, 2013.

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 blue-and-yellow macaws (*Ara araruana*): evaluation of sedative effects. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 4, p. 459 – 460, 2016.

SCHAFFER, D.P.H.; DE ARAÚJO, N. L.L.C.; RAPOSO, A. C. S.; FILHO, E. F.M.; VIEIRA, J. V. R.; ORIÁ, A. P. Sedative Effects of Intranasal Midazolam Administration in Wild Caught Blue-fronted Amazon (*Amazona aestiva*) and Orange-winged Amazon (*Amazona amazonica*) Parrots. **J Avian Med Surg**, v. 31, n. 3, p. 213-218, 2017.

SEGOVIA, L. B.; CUEVAS, M. A. G.; CASILLAS, R. L. I.; ROMERO, G. F. J.; BUENOSTRO, B. I.; TORRES, M. R.; GÓMEZ, R. S. X. Pre-anaesthetic medication with intranasal dexmedetomidine and oral midazolam as an anxiolytic. A clinical trial. **Anales de Pediatría**, v. 81, p. 226-231, 2014.

SEOK, S. H., D. H. JEONG, I. H. HONG, H. C. LEE, S. C. YEON. Cardiorespiratory dose-response relationship of isoflurane in Cinereous vulture (*Aegypius monachus*) during spontaneous ventilation. **J. Med.**, v. 79, p.160-165, 2017.

SHA, J.; KONGARA, K.; SINGH, P.; JACOB, A.; PONNAMPLAM, J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Butorphanol and Dexmedetomidine after Intranasal Administration in Broiler Chickens (*Gallus gallus domesticus*). **Vet. Sci.**, v. 9, p. 212, 2022.

SIGEL, E; ERNEST, M. The Benzodiazepine Binding Sites of GABAA Receptors. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 39, n. 7, p. 659-671, 2018.

SIZER, S. S.; KABAK, M.; ONUK, B. An investigation on the renal portal system in long-legged buzzard (*Buteo rufinus*). **Ankara Univ Vet Fak Derg**, v. 68, p. 21-25, 2021.

SPEER, B.; POWERS, V. L. Anatomy and Disorders of the Beak and Oral Cavity of Birds. **Vet Clin Exot Anim.**, v. 19, p. 707–736, 2016.

TERVONEN, M.; POKKA, T.; KALLIO, M.; PELTONIEMI, O. Systematic review and meta-analysis found that intranasal dexmedetomidine was a safe and effective sedative drug during paediatric procedural sedation. **Acta Paediatric**, v. 109, n. 10, p. 2008-201, 2020.

THRALL, M. A. Hematologia das aves. THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. Hematologia e. Bioquímica Clínica Veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2015.

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. **J Am Vet Med Assoc.**, v. 228, n. 3, p. 383 -388, 2006.

VESAL, N.; ZARE, P. Clinical evaluation of intranasal benzodiazepines, alpha-agonists and their antagonists in canaries. **Vet Anaesth Analg.**, v. 33, n. 3, p. 143–148, 2006.

WEERINK, M. A. S.; STRUYS, M. M. R. F.; HANNIVOORT, L. N. et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. **Clin Pharmacokinet**, v. 56, p. 893–913, 2017.

YANMAZ, L. E.; ORKUR, S.; TURGUT, F.; GOLGELI, A. Effects of intramuscular and intranasal administration of midazolam–dexmedetomidine on sedation and some cardiopulmonary variables in New Zealand White rabbits. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 49, n. 1, p. 113-117, 2022.

ANEXO 1: Relação de animais utilizados durante o projeto de pesquisa em seus respectivos protocolos de sedação, as 18 aves passaram pelos três protocolos de sedação: Midazolam (M), Dexmedetomidina (D) e Midazolam + Dexmedetomidina (M + D), sendo previamente pesadas para administração correta das doses farmacológicas.

N	Animal	Peso (Kg) 29/09	Protocolo 29/09	Peso (Kg) 06/10	Protocolo 06/10	Peso (Kg) 13/10	Protocolo 13/10	Peso (Kg) 20/10	Protocolo 20/10	Peso (Kg) 27/10	Protocolo 27/10	Peso (Kg) 04/11	Protocolo 04/11
01	Zoo Cascavel 140	1,200	M	-	-	1,0	D		-	1,100	M+D	-	-
02	Zoo Cascavel 161	1,0	M	-	-	1,100	M+D		-	1,0	D	-	-
03	147	1,500	M	-	-	1,500	M+D		-	1,400	D	-	-
04	159	1,300	M	-	-	1,100	D		-	1,300	M+D	-	-
05	Zoo Cascavel 269	1,100	D	-	-	-	-	1,0	M+D	1,100	M	-	-
06	ZBG 150	1,100	D	-	-	1,0	M+D			1,100	M	-	-
07	Zoo Cascavel 165	1,400	D		-	1,0	M		-	1,300	M+D	-	-
08	CRAS MS 291	1,100	D	-	-	1,400	M+D		-	1,0	M	-	-
09	Zoo Cascavel 146	1,100	M+D	-	-	1,200	D		-	1,300	M	-	-
10	Zoo Cascavel 162	1,400	M+D	-	-	1,400	M			1,200	D	-	-
11	Zoo Cascavel 164	1,300	M+D	-	-	1,200	M		-	1,200	D	-	-
12	Zoo Cascavel 160	1,0	M+D	-	-	1,0	M		-	1,200	D	-	-
13	ZBG 159	-	-	1,100	M+D	-	-	1,100	D	-	-	0,9	M
14	ZBG 155	-	-	1,200	M+D	-	-	1,0	D	-	-	1,2	M
15	ZBG 161	-	-	1,0	D	-	-	1,0	M	-	-	1,0	M+D
16	048 044466	-	-	1,100	D	-	-	1,0	M	-	-	1,1	M+D
17	03PA206	-	-	1,0	M	-	-	1,0	M+D	-	-	0,9	D
18	150150	-	-	1,100	M	-	-	1,100	M+D	-	-	1,3	D

