

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ANALGESIA E ANESTESIA EM ANIMAIS DE BIOTÉRIO**

**Daiane da Rosa Borges**

**Porto Alegre**

**2020/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ANALGESIA E ANESTESIA EM ANIMAIS DE BIOTÉRIO**

**Autor: Daiane da Rosa Borges**

**Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção da graduação em Medicina Veterinária.**

**Orientador: Prof. Dr. André Silva Carissimi**

**Porto Alegre**

**2020/2**

**Daiane da Rosa Borges**

### CIP - Catalogação na Publicação

Borges, Daiane da Rosa  
Analgesia e Anestesia em Animais de Biotério /  
Daiane da Rosa Borges. -- 2020.  
38 f.  
Orientador: André Silva Carissimi.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto  
Alegre, BR-RS, 2020.

1. Analgesia. 2. Anestesia. 3. Animais de Biotério.  
I. Carissimi, André Silva, orient. II. Título.

## **ANALGESIA E ANESTESIA EM ANIMAIS DE BIOTÉRIO**

Aprovado em: \_\_ de maio de 2021

APROVADO POR:

---

Prof. Dr. André Silva Carissimi

Orientador

---

Méd. Veterinária Fabiola Schons Meyer

Membro da Comissão

---

Prof. Dr. João Antônio Tadeu Pigatto

Membro da Comissão

Dedico a todos meus pets que fizeram e fazem parte da minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus professores que tiveram imensa importância na minha formação nesses (muitos) anos de graduação. Ao meu orientador e professor, André Carissimi, por todo conhecimento proporcionado, pela disponibilidade, paciência e tranquilidade transmitida.

Agradeço meus pais, em especial minha saudosa mãe, por me ensinar a ser forte e pelo incentivo de seguir em frente e realizar meu sonho de ser Médica Veterinária.

Agradeço aos meus amigos, Fabrício, Heloísa, Ingrid, Bibiana, Amanda, Vagner, Débora, Franciele e Luíza, por estarem comigo sempre e compartilharem as muitas experiências vividas nesses anos de faculdade e plantões .

E agradeço a todos pacientes por contribuírem para o meu aprendizado e qualificação profissional.

## RESUMO

O objetivo dessa revisão, é mostrar o funcionamento das leis e diretrizes, nas áreas de ensino e pesquisa, com a aplicação e controle da analgesia durante os experimentos e técnicas anestésicas. Embora, a dor seja um elemento essencial para a manutenção e sobrevivência de todas as espécies, a sua continuidade pode reduzir a qualidade de vida, causando danos fisiológicos, bioquímicos e comportamentais, que podem ser muitas vezes irreversíveis. A atuação do médico veterinário é fundamental, desde a escolha do modelo animal mais adequado à pesquisa a que se propõe, até as técnicas mais apropriadas para cada estudo. O médico veterinário também deve respeitar e cumprir as legislações nacionais e internacionais seguidas pelos comitês de ética, resguardando os direitos e cuidados desses animais, visando reduzir ou eliminar o sofrimento das espécies utilizadas. A finalidade da analgesia e das técnicas anestésicas usadas, de forma adequada, é minimizar a dor e estresse a que esses animais serão submetidos durante os estudos clínicos, bem como buscar os melhores métodos e protocolos para o reconhecimento e avaliação da dor em animais de laboratório e garantir o seu bem-estar.

**Palavras-chave:** analgesia, anestesia, animais de laboratório, dor

## ***ABSTRACT***

The objective of this review is to show the working of laws and guidelines, for academic and research fields, of application and control of analgesia during experiments and anesthetic techniques. While pain itself is essential for the survival of all species, its continuity can reduce the quality of life, causing injuries such as physiological damage, cell injury and change of behavior, often irreversible. In this field, the veterinarian's responsibilities extends from the choice of the animal model best suited for their research, to the most suitable techniques for each study, while also respecting and enforcing the national and international laws followed by the ethics committee, securing the animal's rights and care, aiming to either the minimize or eliminate the suffering of the animal models. The purpose of analgesia and its properly used techniques is to minimize or eliminate the pain and stress the animal model would be submitted to during clinical studies, as well as to search for better methods and protocols to recognize and evaluate the pain in laboratory animals, to ensure their well-being.

***Key Words:*** analgesia, anaesthesia, laboratory animals ,pain

## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Escala de expressão facial do camundongo (MGS).....	22
---	----

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Volumes aproximados para terapia de reposição de fluidos por administração subcutânea (SC) ou intraperitoneal (IP) para o uso em camundongos e ratos .....	27
Tabela 2- Vias de administração de substâncias em pequenos roedores.....	28
Tabela 3- Sedativos, tranquilizantes e outros medicamentos pré anestésicos para uso no camundongo e rato.....	30
Tabela 4- Protocolos anestésicos e respectivas doses para uso no camundongo e rato. ....	31
Tabela 5- Medicações inalatórias para uso no camundongo e no rato. ....	32
Tabela 6- Padrão de Frequências respiratória (FR) e cardíaca (FC) no camundongo e rato...	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio antidiurético
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
CEUA	Comissão de ética no uso de animais
CONCEA	Conselho nacional de controle de experimentação animal
DBCA	Diretriz Brasileira para Cuidados e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica
GI	Grau de invasividade
HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IM	Intramuscular
IP	Intraperitoneal
IV	Intravenoso
g	Gramas
Kg	Quilograma
MGR	<i>Mouse grimace scale</i>
MPA	Medicação pré-anestésica
RN	Resolução normativa
min	Minutos
ml	Mililitros
mov	Movimentos
SC	Subcutâneo
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SNS	Sistema nervoso simpático
VO	Via oral
µg	Microgramas

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
2.1 Definição de dor.....	16
2.2 Dor e nocicepção.....	17
2.3 Mecanismos da nocicepção .....	18
2.4 Efeitos fisiológicos da dor .....	19
2.5 Considerações para o uso da analgesia .....	19
2.6 Monitoração da analgesia.....	20
2.7 Recomendações para o uso da analgesia.....	23
2.8 Considerações da anestesia em animais de biotério.....	25
2.8.1 Particularidades dos modelos experimentais - camundongos e ratos.....	26
2.8.2 Cuidados pré-anestésicos .....	26
2.8.2.1 Hidratação .....	26
2.8.3 Seleção do protocolo de anestesia.....	27
2.8.4 Técnicas anestésicas.....	30
2.8.4.1 Pré-anestesia.....	30
2.8.4.2 Anestesia injetável.....	31
2.8.4.3 Anestesia Inalatória.....	32
2.8.4.4 Cuidados trans -operatório e pós-anestésico .....	33
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>35</b>
<b>4 CONCLUSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A palavra dor, originária do latim dolor, é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como uma “Uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano”.(TRINDADE *et al.*, 2013)

O uso de regimes eficazes para mitigar a dor permanece subutilizado em roedores de pesquisa, apesar da aceitação geral tanto do imperativo ético quanto dos requisitos regulatórios destinados a maximizar o bem-estar animal. Os fatores que contribuem para esta lacuna entre a necessidade e o uso real de analgesia incluem a falta de dados suficientes baseados em evidências sobre regimes eficazes, subdosagem devido ao trabalho necessário para dosar analgésicos em intervalos apropriados, preocupações de que o uso de analgésicos possa impactar o estudo resultados e crenças de que os roedores se recuperam rapidamente de procedimentos invasivos e, como tal, não precisam de analgésicos. Fundamentalmente, qualquer discussão sobre o manejo clínico da dor em roedores deve reconhecer que as vias nociceptivas e os mecanismos de sinalização da dor são altamente conservados nas espécies de mamíferos, e que o processamento central da dor é amplamente equivalente em roedores e outras espécies de pesquisa maiores, como cães, gatos ou primatas. Outros obstáculos para o controle eficaz da dor em roedores têm sido a falta de dados objetivos e científicos sobre a avaliação da dor e a disponibilidade de ferramentas farmacológicas adequadas para a mitigação da dor.(FOLEY *et al.*, 2019)

A Lei 11794, de 8 de outubro de 2008, estabeleceu a criação do CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal) e tornou obrigatória a constituição das Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUA) em instituições com atividades de ensino ou pesquisa com animais. Em seu capítulo IV, que versa sobre condições de criação e uso de animais para ensino e pesquisa científica, estabelece, entre outros, que o animal só poderá ser submetido às intervenções recomendadas nos protocolos dos experimentos que constituem a pesquisa ou programa de aprendizado quando antes, durante e após o experimento receber cuidados especiais, conforme estabelecido pelo CONCEA (MIZIARA *et al.*, 2012).

A Diretriz Brasileira para Cuidados e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica (DBCA) tem por finalidade apresentar os princípios e as condutas que permitem garantir o cuidado e o manejo eticamente correto de animais produzidos, mantidos ou utilizados em atividades de ensino ou de pesquisa científica. Esta Diretriz traz orientações para pesquisadores, professores, estudantes, técnicos, instituições, Comissões de

Ética no Uso de Animais – CEUA e todos os demais envolvidos no cuidado ou no manejo de animais produzidos, mantidos ou utilizados em atividades de ensino ou de pesquisa científica. Esta Diretriz, assim como a legislação brasileira, estabelece a responsabilidade primária das CEUAs em determinar se a utilização de animais é devidamente justificada e garante a adesão aos princípios de substituição (replacement), redução (reduction) e refinamento (refinement) (BRASIL, 2016a).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A utilização de animais em experimentos científicos é descrita desde o século V a.C. No entanto, sua crescente aplicação ocorreu a partir do início do século XIX. Vários avanços científicos na área da saúde são atribuídos ao uso de modelos animais (MIZIARA *et al.*, 2012).

O princípio dos 3 Rs, propõe a redução do número de animais utilizados em cada experimento, o refinamento das técnicas objetivando evitar a dor e o sofrimento desnecessários, e a substituição, do inglês replacement, por métodos alternativos deve ser imperativa, e ainda o refinamento tecnológico na geração de modelos experimentais tem também levado à redução do número de animais/grupo experimental, por reduzir de maneira importante a variabilidade observada em cada experimento. Desta forma, a reflexão sobre a necessidade de um modelo biológico e a relevância do estudo devem ser aspectos fundamentais para a decisão de um pesquisador realizar um projeto utilizando animais (DAMY *et al.*, 2010). Os experimentos com animais de laboratório devem ser bem planejados, executados com eficiência, analisados corretamente, apresentados com clareza e interpretados corretamente para que sejam eticamente aceitáveis (FESTING, ALTMAN, 2002).

Com os avanços da pesquisa científica, houve uma maior preocupação com questões relacionadas ao bem-estar dos animais e condutas mais humanitárias por parte dos pesquisadores, o que acarretou na elaboração de recomendações no uso de animais e de legislações específicas. No Brasil, a Lei 11794, de 8 de outubro de 2008, é um importante marco legal no uso ético de animais de laboratório, pois com a sua regulamentação pelas resoluções normativas do Conselho nacional de controle de experimentação animal, houve uma mudança na utilização de animais para fins didáticos e científicos, em especial, com a necessidade de protocolos anestésicos e analgésicos compatíveis com o grau de invasividade dos procedimentos experimentais adotados.

Um dos objetivos da legislação brasileira é a minimização do estímulo doloroso e do estresse, ao que o animal é submetido no experimento, buscando cuidados perioperatórios adequados e a administração de fármacos analgésicos e anestésicos efetivos. Assim, o objetivo final, é a busca por garantir que esses animais não experimentem, ou experimentem minimamente, e de forma muito controlada, qualquer estímulo doloroso durante todas as etapas da experimentação. Diante dos requisitos para realizar estudos da forma mais eficiente possível, é amplamente aceito que, quando ainda é necessário, ao usar animais em experimentos, os procedimentos de pesquisa devem ser refinados para minimizar a dor e sofrimento (FRANCO, 2021).

O uso de fármacos durante ou após intervenções mais invasivas, devem ser parte integrante dos protocolos de experimentação. E esses fármacos vão reduzir ou modular as respostas ao estímulo doloroso, principalmente em indivíduos conscientes. Quanto a anestesia, a principal razão para o uso de anestésicos é a de promover a contenção humanitária do animal, visando também, a atingir um grau razoável de relaxamento muscular para facilitar a cirurgia e, principalmente, produzir analgesia suficiente a fim de que o animal não sofra (ANDRADE *et al.*, 2002).

A angústia e o sofrimento individual dos animais devem ser minimizados não apenas por razões éticas, mas também por causa de seus efeitos adversos nos resultados experimentais. Portanto, o manejo seguro e eficaz de anestésicos e analgésicos é um aspecto crucial do refinamento dos métodos experimentais, levando em consideração a influência específica dos agentes escolhidos nas variáveis fisiológicas que são relevantes para os resultados de um estudo (GARCIULO *et al.*, 2012).

O uso de fármacos anestésicos eficazes relacionados aos animais de experimentação, bem como a utilização de analgésicos antes e após o procedimento experimental, é recomendável sempre que não interfira nos resultados finais da pesquisa. Lembrando que os fármacos e protocolos foram desenvolvidos, muitas vezes, para outras espécies, assim sendo necessária, quase que sempre a adaptação ao modelo animal de escolha e as condições de cada pesquisa. Portanto, o uso do princípio da analogia, torna-se necessário, na tentativa de padronizar protocolos de analgesia e anestesia que apresentem um resultado que esperamos em relação ao bem-estar desses animais (FRANCO, 2021).

## 2.1 Definição de dor

A definição atual de dor, segundo a Associação Internacional para Estudos da Dor é dada como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada a uma lesão real ou potencial, ou descrita nos termos de tal lesão” (IASP, 2020). A dor será uma experiência nociceptiva de um estímulo invasivo que será feito acarretando alteração comportamental e do bem-estar do indivíduo que a sofre. A descrição verbal, é vista apenas como uma das formas de expressar a dor, uma vez que será avaliada de forma subjetiva, no caso dos animais. E também será uma experiência adquirida com o aprendizado, que pode ser passada como experiência para os outros do grupo assegurando assim, a sobrevivência de alguns indivíduos da população (ANDRADE *et al.*, 2002).

Outros autores dividem a dor em física e emocional, definindo a primeira como uma percepção evocada por estímulos que lesionam ou que têm a potencialidade de lesar tecidos, excitando nervos específicos - um exemplo seria a dor causada por uma intervenção cirúrgica, mesmo quando bem conduzida. Já a dor emocional em animais poderá ser definida como uma reação emocional desagradável propiciada por estímulos internos ou externos que terão como consequência um estado de ansiedade ou frustração, como por exemplo níveis de ruídos, que resultará na incapacidade de controlar seu meio ambiente (ANDRADE *et al.*, 2002). Portanto, a dor resultará em alterações fisiológicas, bioquímicas e comportamentais significativas e indesejáveis ao animal e aos estudos científicos, interferindo nos resultados da pesquisa e comprometendo o bem-estar animal (BRASIL, 2016b).

## 2.2 Dor e nocicepção

É um desafio incluir os muitos atributos da dor como algo abstrato em uma definição. A definição oficial de dor da International Association for the Study of Pain (IASP) descreve a dor em torno da experiência. A experiência consciente de dor desafia qualquer definição precisa anatômica, fisiológica e/ou farmacológica; além disso, pode ser sentida mesmo na ausência de estimulação nociva externa óbvia e modificada por experiências comportamentais, inclusive medo, memória e estresse. Nocicepção é o processo neural de codificar estímulos nocivos, cujas consequências podem ser comportamentais – um simples complexo motor de retirada ou comportamentos mais complexos para evitar tais estímulos – ou autonômicas (p. ex., elevação na pressão arterial). Embora a dor geralmente seja consequência de atividade nociceptiva, nem sempre é o caso (p. ex., elevação na pressão arterial em animais anestesiados durante estimulação intensa) (MCKUNE, M.C., MURRELL, C.J., NOLAN, M.A *et al*, 2017).

Em animais mais evoluídos, os nociceptores estão localizados a uma distância considerável dos efetores portanto, necessita-se de um sistema que transmita informação a longa distância rapidamente e com eficácia. Assim, as estruturas que atuam como canais de comunicação entre os receptores sensoriais em um extremo e os efetores em outro são diferenciadas, especializadas e organizadas, formando então o sistema nervoso. A definição padrão de dor, como “uma experiência sensorial e/ou emocional desagradável que é associada a lesões reais ou potenciais”, é entretanto, uma sensação de difícil definição e pode ser compreendida como uma experiência que envolve tanto aspectos fisiológicos como emocionais ou, no caso dos animais, como uma reação comportamental a essa sensação. Resumidamente, a dor pode ser entendida como a percepção central e consciente de um trauma tecidual (FANTONI, 2012).

### 2.3 Mecanismos da nocicepção

A detecção de estímulos nocivos é iniciada pela transformação dos estímulos ambientais físicos ou químicos em sinais elétricos (potenciais de ação) que, das fibras nervosas periféricas, são transferidos do sistema nervoso periférico (SNP) para o SNC. A partir de um potencial gerado nos nociceptores – sejam eles viscerais, osteoarticulares, musculoesqueléticos ou tegumentares – o estímulo seguirá pelas fibras aferentes primárias até a medula espinhal e, através das vias ascendentes, será projetado no córtex, onde ocorre a percepção consciente da dor após conexões com estruturas como o tálamo e formação reticular (FANTONI, 2012).

Os nociceptores representam as terminações livres de neurônios sensoriais primários. As fibras nervosas aferentes primárias que levam informação dessas terminações nervosas livres para sua localização central consistem em dois tipos principais: fibras C não mielinizadas e fibras A- $\delta$  mielinizadas. A ativação de receptores específicos e canais iônicos (presentes na maioria dos tecidos e órgãos) nas terminações nervosas periféricas não mielinizadas por estímulos químicos, mecânicos ou térmicos causa a iniciação de potenciais de ação que propagam o estímulo ao longo dos axônios das fibras nervosas aferentes primárias para os locais de sinapse no corno dorsal da medula espinhal. Isso desencadeia a liberação de neurotransmissores, incluindo glutamato e substância P, que ativam neurônios localizados na medula espinhal. A percepção de informação sensorial (processamento, integração e reconhecimento) ocorre em múltiplas áreas do cérebro. O sistema de ativação reticular (no tronco cerebral) desempenha um papel fundamental na integração da informação e nas respostas subjetivas à dor através de suas projeções para o tálamo e o sistema límbico, bem como nas respostas autonômicas, motoras e endócrinas. O tálamo libera informação para o córtex somatossensorial, que então projeta a informação para outras áreas, incluindo o sistema límbico. O córtex cerebral é o centro da experiência consciente de dor; ele exerce controle de cima para baixo e pode modular a sensação de dor. Considera-se que a dor consiste em três componentes: um sensorial-discriminatório (temporal, espacial, térmico/mecânico), um efetivo (subjetivo e emocional, que descreve o medo, a tensão e a resposta autonômica, todos associados) e um avaliativo, que descreve a magnitude da qualidade (p. ex., pontada/contusa; leve/grave). É provável que qualquer experiência de dor de um mamífero tenha uma composição similar, embora nossa tendência seja focar apenas na intensidade da dor (MCKUNE; MURRELL; NOLAN, 2017).

## 2.4 Efeitos fisiológicos da dor

Além das considerações éticas para aliviar a dor, as consequências fisiológicas da dor não tratada ou subtratada podem impactar significativamente na saúde animal e na parcialidade dos resultados da pesquisa. Irá apresentar efeitos significativos no eixo HPA, resultando na liberação de hormônios como hormônio liberador de corticotrofina (CRH) do hipotálamo, hormônio antidiurético (ADH), prolactina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e  $\beta$ -endorfina da pituitária, e glucocorticóides das glândulas supra-renais. A ativação do SNS irá aumentar a frequência cardíaca, pressão arterial, débito cardíaco e resistência vascular sistêmica. E também pode comprometer significativamente funções pulmonares, como reduções na excursão torácica, tosse, e possivelmente disfunção diafragmática. Também dentro dos efeitos metabólicos e fisiológicos pode apresentar intolerância à glicose, diminuição da função reprodutiva e distúrbios do sono (DEMARCO; PASCOE, 2008).

## 2.5 Considerações para o uso da analgesia

Os roedores são as espécies mais utilizadas na pesquisa biomédica e estima-se que aproximadamente 4,6 milhões desses animais apresentarão dor relacionada ao procedimento, que poderia ser evitada com a aplicação de analgesia eficaz (FLECKNELL, 2018). Lamentavelmente, o uso de analgésicos em roedores de laboratório parece baixo, com várias pesquisas baseadas na literatura sugerindo que menos de 25% dos roedores recebem tratamento analgésico específico após procedimentos cirúrgicos (STOKES *et al.*, 2009). Isso é um tanto surpreendente, uma vez que todos os analgésicos atualmente disponíveis para uso médico e veterinário foram desenvolvidos e avaliados quanto à segurança e eficácia em roedores (FLECKNELL, 2018).

É de fundamental importância uma equipe qualificada para reconhecer os sinais de dor. A dor resulta em alterações fisiológicas, bioquímicas e comportamentais significativas e indesejáveis ao animal e aos estudos científicos. Aliviar a dor de forma eficaz acelera o retorno à homeostasia após os procedimentos cirúrgicos. Em muitos casos, outras estratégias, além da farmacológica, devem ser incluídas no controle da dor, além dos cuidados pós-anestésicos específicos. O uso de agentes anestésicos, analgésicos e sedativos deve ser adequado à espécie, apropriado para o propósito do estudo e consistente com a prática veterinária atual. Os procedimentos cirúrgicos devem ser realizados mediante anestesia local ou geral apropriada. O

controle eficaz da dor é obrigatório quando um animal se recupera da cirurgia. Deve-se atentar para a preparação pré-anestésica do animal, a monitoração da profundidade anestésica, os cuidados pós-anestésicos e o alívio da dor e estresse. Para selecionar um protocolo de tratamento da dor, deve-se levar em conta que a dor e o estresse não são avaliados facilmente em animais. Desta forma, os pesquisadores devem pressupor que os animais sentem dor de forma similar aos humanos (BRASIL, 2016b).

Quando a condição clínica de um animal indicar que há necessidade de intervenção para conter a dor, o estresse ou o distresse, as medidas tomadas devem incluir o aumento na frequência de observação, consulta com médico veterinário, administração de agentes analgésicos ou outros medicamentos adequados. Caso seja pertinente, remover o animal do projeto ou protocolo e se necessário efetuar a eutanásia (BRASIL, 2016a).

## **2.6 Monitoração da analgesia**

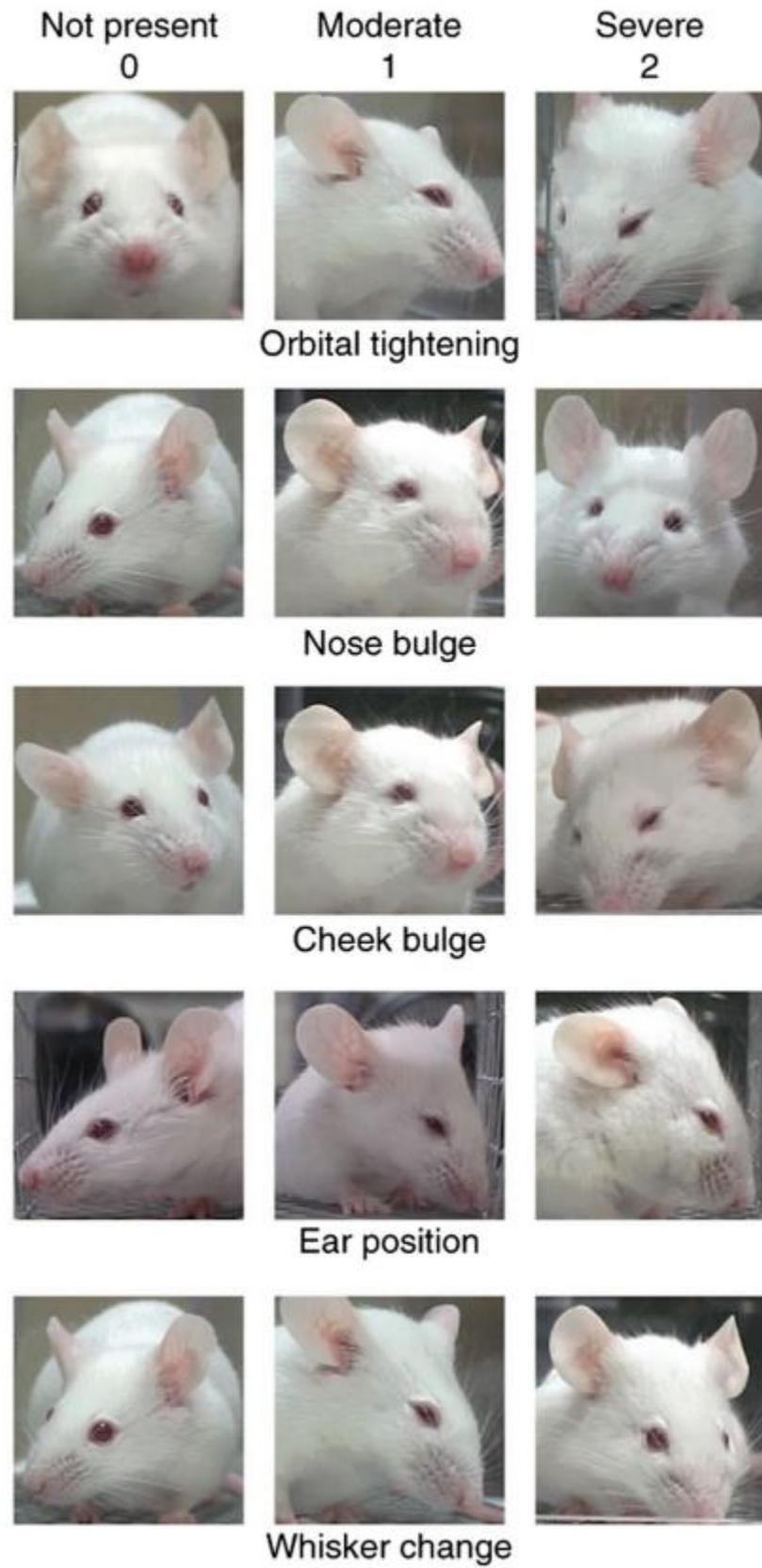
Um problema significativo é a dificuldade de avaliar a dor em animais de laboratório. E, obviamente, encontra-se essa dificuldade com todas as espécies de animais, em todas as áreas de uso destes pela sociedade. No entanto, uma vez que os roedores são usados para estudar a dor e os mecanismos nociceptivos, os métodos de avaliação da dor devem ser melhor desenvolvidos nessas espécies do que em animais de companhia, fazenda, zoológico ou selvagens. Até relativamente pouco tempo, esse não era o caso, mas agora temos uma série de abordagens que estão levando a grandes melhorias no tratamento da dor (FLECKNELL, 2018).

Os animais devem ser observados para verificar desvio do padrão normal de comportamento, visto que este é considerado o primeiro indício de dor, estresse ou distresse. Os seguintes sinais devem ser observados e registrados em livro próprio: mudanças no padrão de sono, hidratação, higiene e comportamento exploratório; comportamento agressivo ou anormal, depressão, postura ou movimentos anormais, modificação da expressão facial, resposta aversiva à palpação de área afetada, vocalização anormal, alteração da função cardiovascular ou respiratória, apetite anormal, defecação, declínio no peso corporal, alteração da temperatura corporal, hemorragias, abortamento e diurese anormal. Quando esses sinais forem detectados, medidas cabíveis devem ser tomadas para impedir ou minimizar suas consequências para os animais (BRASIL, 2016a).

A escala de expressão facial do camundongo (MGS) é uma codificação comportamental padronizada, sendo desenvolvida para ser um sistema com precisão e confiabilidade; com

ensaios envolvendo estímulos nocivos de duração moderada que serão acompanhados por estímulos faciais de expressões de dor. Esta medida de dor emitida espontaneamente pode fornecer uma visão sobre a experiência subjetiva de dor em ratos. Na figura 1, na disposição das fotos "sem dor" (linha de base) e "dor", juntamente com fotos individuais sem dor e dor para cada rato, para criar um sistema de codificação, a escala de expressão facial do camundongo (MGS), consiste em cinco características faciais (unidades de ação), como índices potencialmente confiáveis de dor. O estreitamento orbital, com uma pálpebra bem fechada ou aperto dos olhos (indicado por rugas ao redor dos olhos). A protuberância do nariz, que é uma extensão arredondada da pele visível na ponte do nariz. Protuberância da bochecha, refere-se a aparência do músculo da bochecha (entre o olho e os bigodes) da sua posição de linha de base. A posição da orelha se refere às orelhas separadas e de volta da sua posição inicial ou apresentando cristas verticais que formam devido às pontas das orelhas estarem puxadas para trás. Mudança no movimento dos bigodes a partir de sua posição inicial, para trás, contra o rosto ou para frente, como se estivessem em pé; bigodes também podem se agrupar. Observamos piloereção óbvia na maioria dos casos (dados não mostrados). Observe que três desses recursos são idênticos aos observados em humanos: aperto orbital (aperto dos olhos), protuberância do nariz e protuberância da bochecha, apoiando a previsão centenária de Darwin de que as expressões faciais são evolutivamente conservadas (LANGFORD, 2010).

Figura 1 - Escala de Expressão facial do camundongo (MGS)



## 2.7 Recomendações para o uso da analgesia

A percepção da dor envolve uma multiplicidade de vias nociceptivas. Normalmente, associa-se opioides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), uma vez que o opioide irá diminuir a transmissão nociceptiva periférica e central, enquanto os AINES vão agir periféricamente para diminuir a inflamação local e sua informação nociceptiva. Adicionar um anestésico local injetável irá fornecer analgesia adicional, pelo bloqueio da transmissão nervosa periférica da área em questão (BRASIL, 2016b)

O Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) elaborou estratificação do grau de invasividade (GI), em que cada procedimento deve ser enquadrado para melhor visualização do nível de dor apresentado pelos animais, o que conseqüentemente levaria ao cuidado com o protocolo analgésico utilizado. São quatro os graus de invasividade: o primeiro refere-se a experimentos que causam pouco ou nenhum desconforto ou estresse; o segundo, de leve intensidade; o terceiro com intensidade intermediária; e o quarto e último, experimentos que causam dor de alta intensidade (BRITO *et al.*, 2016).

Os graus de invasividade (GI), segundo o CONCEA como, GI 1 = Experimentos que causam pouco ou nenhum desconforto ou estresse (ex.: observação e exame físico; administração oral, intravenosa, intraperitoneais, subcutânea, ou intramuscular de substâncias que não causem reações adversas perceptíveis; eutanásia por métodos recomendados após anestesia ou sedação; privação alimentar ou hídrica por períodos equivalentes à privação na natureza). GI 2 = Experimentos que causam estresse, desconforto ou dor de leve intensidade (ex.: procedimentos cirúrgicos menores, como biópsias, sob anestesia; períodos breves de contenção e imobilidade em animais conscientes; exposição a níveis não letais de compostos químicos que não causem reações adversas graves). GI 3 = Experimentos que causam estresse, desconforto ou dor de intensidade intermediária (ex.: procedimentos cirúrgicos invasivos conduzidos em animais anestesiados; imobilidade física por várias horas; indução de estresse por separação materna ou exposição a agressor; exposição a estímulos aversivos inescapáveis; exposição a choques localizados de intensidade leve; exposição a níveis de radiação e compostos químicos que provoquem prejuízo duradouro da função sensorial e motora; administração de agentes químicos por vias como a intracardíaca e intracerebral). GI 4 = Experimentos que causam dor de alta intensidade (ex.: indução de trauma a animais não sedados) (BRASIL, 2016a).

Deve-se monitorar os animais cuidadosamente durante o pós-operatório para avaliar se a analgesia foi eficaz e se analgesia adicional é necessária. Deve-se modificar a dose ou frequência de administração, de acordo com as necessidades do animal. Descreve-se, a seguir, as recomendações sobre a rotina de uso dos analgésicos, agentes a serem utilizados e a frequência de administração:

a) Procedimento relativamente pequeno (por exemplo, cateterização vascular): uma dose única de analgésico sistêmico é administrada, seja um opioide ou um AINE. Alternativamente, pode ser apropriado, em algumas situações, injetar um anestésico local de longa duração (ex.: bupivacaína) na pele e tecidos circunjacentes.

b) Procedimentos cirúrgicos mais invasivos (por exemplo, laparotomia): a administração de analgésicos sistêmicos (AINE e opioide) é recomendada por 72 horas (BRASIL, 2016b).

## 2.8 Considerações da anestesia em animais de biotério

Com até 100 milhões de animais utilizados em pesquisa anualmente no mundo inteiro, a medicina e a anestesia de animais de laboratório tornam-se áreas importantes que necessitam do envolvimento veterinário. Com a implementação do princípio dos 3Rs (do inglês Reduction, Refinement and Replacement) – Redução, Refinamento e Substituição e do aumento da consciência sobre a importância da percepção pública do uso de modelos animais para pesquisa, o envolvimento de anestesistas veterinários neste campo tem sido cada vez maior. Existe hoje uma aceitação geral da necessidade de refinar os experimentos; ou seja, reduzir a dor e o estresse ao mínimo que possa ser experimentado quando animais forem utilizados na pesquisa (FLECKNELL; THOMAS, 2017).

A angústia e o sofrimento individual dos animais devem ser minimizados não apenas por razões éticas, mas também por causa de seus efeitos adversos nos resultados experimentais. Portanto, o manejo seguro e eficaz de anestésicos e analgésicos é um aspecto crucial no refinamento dos métodos experimentais, levando em consideração a influência específica dos agentes escolhidos nas variáveis fisiológicas que são relevantes para os resultados de um estudo. Por essas razões, a escolha de um procedimento anestésico adequado é um fator chave na estudos pré-clínicos, e devem obedecer também ao tipo e duração do procedimento e ao objetivo do estudo (GARGIULO *et al.*, 2012).

Fornecer o regime anestésico mais apropriado e eficaz é uma parte essencial de um bom projeto experimental. A anestesia tem efeitos profundos nos processos fisiológicos de animais e isso pode ter um efeito marcante nos dados experimentais ( FLECKNELL, 2016).

### 2.8.1 Particularidades dos modelos experimentais - camundongos e ratos

O reduzido tamanho dos roedores torna difícil a realização de um exame clínico e também restringe o acesso venoso. A consequência mais importante advinda do pequeno tamanho destes animais é sua grande relação entre a área de superfície corporal e o peso corporal, o que aumenta muito a perda de calor durante a anestesia. Mesmo curtos períodos de anestesia estão associados a resfriamento significativo, a não ser que sejam realizados esforços para minimizar a hipotermia. Pequenos mamíferos apresentam taxa metabólica elevada, resultando no requerimento de doses relativamente altas da maioria dos agentes em geral utilizados para anestesia e controle da dor. (FLECKNELL; THOMAS, 2017). Também apresentam reserva de glicogênio reduzida, o que pode ocasionar facilmente hipoglicemia, além de um elevado consumo de oxigênio, podendo causar episódios de hipoxemia (FRANCO, 2021).

### 2.8.2 Cuidados pré-anestésicos

Deve-se aclimatar o animal ao manuseio para reduzir os efeitos do estresse e a possibilidade de acidentes com o animal e o operador durante a indução. Avaliar se o animal está saudável, registrar o peso corporal, para ajudar na monitoração anestésica e no cálculo das doses. Em algumas situações, o registro de consumo de alimento e água antes do procedimento auxiliará na monitoração pós-operatória (BRASIL, 2016b).

#### 2.8.2.1 Hidratação

Os princípios gerais de fluidoterapia aplicam-se a roedores. No entanto, por causa do pequeno tamanho dos pacientes, o uso da via intravenosa para administração fica limitado. Caso os animais não estejam clinicamente desidratados, a absorção dos líquidos após a administração IP ou SC ocorre dentro de 4 a 6 h. Caso seja necessário realizar uma rápida administração de líquidos, pode-se utilizar tanto um cateter posicionado em uma veia periférica ou uma cânula intraóssea. Bombas de infusão também são capazes de fornecer taxas apropriadas para estas espécies (FLECKNELL; THOMAS, 2017).

Tabela 1 - Volumes aproximados para terapia de reposição de fluidos por administração subcutânea (SC) ou intraperitoneal (IP).

<b>Espécie</b>	<b>Via SC</b>	<b>Via IP</b>
camundongo (30g)	1 - 2 ml	2 ml
rato (200g)	5 ml	5 ml

Fonte: FLECKNELL (2016)

### 2.8.3 Seleção do protocolo de anestesia.

O agente anestésico, analgésico ou sedativo selecionado deve ser seguro para o animal e para quem administra e interferir o mínimo possível no protocolo de pesquisa, conforme protocolo indicado e supervisionado por médico veterinário e previamente aprovado pela CEUA. Devem ser considerados os seguintes fatores antes da seleção do protocolo analgésico e anestésico:

- a) interações fisiológicas e influência nos resultados dos fármacos utilizados, lembrando que apenas em situações extremas, plenamente justificadas, com embasamento científico, os opioides ou AINES não sejam utilizados;
- b) espécie, linhagem, raça, idade e estado fisiológico do animal (ex.: prenhez, estado de saúde);
- c) grau de invasividade e duração da dor ou estresse, se for o caso;
- d) plano ou profundidade necessários da anestesia;
- e) se o estudo é terminal ou não;
- f) duração da anestesia;
- g) aspecto humanitário da técnica (ex.: facilidade de indução e recuperação da anestesia, efeitos adversos dos fármacos nos animais);
- h) métodos de administração e dosagens;
- i) experiência dos pesquisadores com a técnica (incluindo um veterinário com experiência apropriada);
- j) disponibilidade de técnicas de monitoração anestésica (incluindo número adequado de pessoal treinado);
- k) monitoração necessária durante o período de recuperação;

- l) segurança dos pesquisadores; e  
m) equipamentos disponíveis.

(BRASIL, 2016b)

Muitos anestésicos causam depressão dose-dependente ou homeostasia fisiológica e as alterações podem variar consideravelmente com diferentes agentes. O nível de consciência, grau de antinocicepção e estado dos sistemas cardiovascular, respiratório, musculoesquelético e termorregulador devem ser observados na adequação do regime anestésico. (GUIA para cuidado e uso de animais de laboratório, 2014)

Tabela 2- Vias de administração de substâncias em pequenos roedores

<b>Vias</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Intraperitoneal (IP)	-Fácil acesso; -Deve ser administrada no quadrante abdominal inferior direito	-Risco de puncionar o trato intestinal; -Não são indicadas para múltiplas doses; -Materiais irritantes podem causar peritonite.
Oral (VO)	-Gavagem permitirá volume preciso	-É um método invasivo, pode apresentar risco ao bem-estar animal; -Volume máximo 10ml/kg peso corpóreo.
Subcutânea (SC)	-Soluções devem ter pH fisiológico e serem isotônicas; -No dorso, nuca ou flanco.; -Em múltiplas doses, alternar o local de aplicação.	-Absorção é mais lenta
Intravenosa (IV)	-Rápida indução da anestesia; -Tamanhos e calibres de agulhas devem ser compatíveis com a espécie.	-Requer muita experiência; -Recomenda-se sedação prévia;

---

		-Alguns agentes anestésicos são citotóxicos perivascular (ex: tiopental)
Intramuscular (IM)	-Realizada no bíceps femoral da coxa; -Em múltiplas doses, alternar o local de aplicação.	-Possibilidade de danos às terminações nervosas. -Deve ser evitada frente a outras opções; -Absorção lenta; -Pode ser dolorosa.

---

Fonte: UNIFESP/CEUA. Guia anestesia e analgesia em animais de laboratório.

## 2.8.4 Técnicas anestésicas

### 2.8.4.1 Pré-anestesia

A medicação pré-anestésica (MPA) apropriada irá reduzir o estresse causado por indução da anestesia e também facilidade de manuseio e contenção. Além disso, irá reduzir a quantidade de outros agentes anestésicos necessários para produzir anestesia (FLECKNELL, 2016).

Tabela 3 - Sedativos, tranquilizantes e outros medicamentos pré-anestésicos para uso no camundongo e rato.

Fármaco	Dose		Comentário
	Camundongo	Rato	
Acepromazina	2–5mg / kg i.p.,	2,5 mg / kg i.m., i.p	sedação leve
Atropina	0,04mg / kg sc	0,05 mg / kg i.p., sc	anticolinérgico
Dexmedetomidina	15-50µg / kg sc	15–50 µg / kg sc, i.p.	Sedação leve a profunda, analgesia leve a moderada(camundongo)/ Sedação leve a forte, leve a moderada analgesia (rato)
Diazepam	5 mg / kg i.m., i.p	2,5–5,0 mg / kg i.p., i.m.	sedação leve
Fentanil /dropiderol	0,5ml / kg i.m.	0,3–0,5ml / kg i.m	imobilização/analgesia
Cetamina	100–200mg/kg i.m.	50–100 mg / kg i.m., i.p	sedação profunda/leve a moderada analgesia
Midazolam	5 mg / kg i.m., i.p.	5mg / kg i.p	sedação leve a moderada(camundongo)/

---

Xilazina	5–10mg / kg i.p	1-3mg / kg i.m., i.p	sedação leve (rato) Sedação leve a forte, leve a moderada analgesia
----------	-----------------	-------------------------	---

---

Fonte: FLECKNELL (2016)

#### 2.8.4.2 Anestesia injetável

Os anestésicos injetáveis produzem sedação e anestesia confiáveis em animais. Frequentemente, esses agentes são administrados por via intravenosa para induzir um estado de inconsciência apropriado para intubação e aplicação de um anestésico inalatório. Entretanto, quando administrados por infusão de velocidade constante, bolus intermitente ou por via intramuscular, os anestésicos injetáveis também podem ser usados para manter a anestesia por curtos períodos de tempo (FLECKNELL; THOMAS, 2017).

Tabela 4 - Protocolos anestésicos e respectivas doses para uso no camundongo e rato

Protocolo Anestésico	Dose	
	camundongo	rato
Cetamina + acepromazina	100mg/kg + 5mg/kg i.p.	75mg/kg + 2.5mg/kg i.p.
Cetamina+ dexmedetomidina	75mg/kg + 0.5mg/kg i.p.	75mg/kg + 0.25mg/kg i.p
Cetamina + Diazepam	100mg/kg + 5mg/kg i.p.	75mg/kg + 5mg/kg i.p.
Cetamina + medetomidina	75mg/kg + 1.0mg/kg i.p.	75mg / kg + 0,5 mg /k i.p.
Cetamina + midazolam	100mg/kg + 5mg/kg i.p.	75mg/kg + 5mg/kg i.p.
Cetamina+ xilazina	80–100mg/kg + 10mg/kg i.p.	75–100mg/kg+10mg/kg i.p.
Cetamina + xilazina + acepromazina	80–100mg/kg + 10mg/kg i.p. +3mg/kg i.p	40–50mg/kg + 2.5mg/kg + 0.75mg/kg i.m
Propofol	26mg/kg i.v.	10mg/kg i.v.

Fonte: FLECKNELL (2016)

A cetamina permanece sendo o agente mais amplamente empregado na anestesia de roedores de laboratório. Ela é frequentemente utilizada em associação com sedativos ou sedativos/analgésicos, visto que, quando administrada com agente único em roedores, ela não produz nem mesmo uma anestesia leve. Em associação com a xilazina e a acepromazina, a cetamina produz um plano anestésico cirúrgico estável, seguro e de longa duração (p. ex., 54 min) em camundongos. Quando a cetamina é associada à medetomidina ou à dexmedetomidina, a profundidade anestésica é menos consistente do que a alcançada em outras espécies não roedoras, mas, mesmo assim, ainda é uma associação útil em muitas linhagens de camundongos. A associação mais confiável para produzir um plano de anestesia cirúrgica em ratos e na maioria dos outros roedores é a cetamina associada a um agente agonista de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos (FLECKNELL; THOMAS, 2017).

#### 2.8.4.3 Anestesia Inalatória

Os anestésicos inalatórios oferecem uma ampla margem de segurança e permitem a manutenção de um plano anestésico constante em comparação com injetáveis. A absorção e eliminação dos anestésicos inalatórios ocorrem através dos pulmões e permitem a rápida indução e recuperação (GARCIULO *et al.*, 2012).

Tabela 5 - Medicamentos inalatórios para uso no camundongo e rato

Anestésico	Dose	
	camundongo	rato
Isoflurano(recomendado)	3-5%(indução)	3-5%(indução)
Halotano	1-2%(manutenção)	1-2%(manutenção)

Fonte: Guia anestesia e analgesia em animais de laboratório - UNIFESP/CEUA (versão 2020)

Na maioria dos centros de pesquisas, o oxigênio e os anestésicos voláteis são fornecidos aos pequenos roedores utilizando-se máscara facial. Isto faz com que seja difícil realizar suporte ventilatório, e, nos casos em que isto for necessário, a intubação endotraqueal deve ser considerada (FLECKNELL; THOMAS, 2017).

Há câmaras anestésicas comercialmente disponíveis. O animal é colocado na câmara e o agente inalatório administrado com alto fluxo de oxigênio (5 litros ou mais por minuto), até que o animal perca o reflexo postural. O animal é então retirado da câmara e entubado ou mantido com uma máscara facial para a manutenção da anestesia (BRASIL, 2016b).

#### 2.8.4.4 Cuidados trans-operatório e pós-anestésico

Após a indução anestésica, posicionar o animal com sua cabeça e região cervical em extensão para minimizar a obstrução das vias aéreas. Nos casos de intubação traqueal, é necessário garantir uma via aérea adequada, especialmente para procedimentos longos. A hipotermia (redução da temperatura corporal) pode se desenvolver rapidamente durante a anestesia e é uma das causas mais comuns de óbito por anestesia, especialmente em animais menores, como roedores, que perdem calor rapidamente sob anestesia cirúrgica, dada a alta proporção da superfície corporal em relação ao peso. Deve-se manter a temperatura do corpo o mais próximo possível do normal, pela provisão de calor suplementar (ex.: bolsas quentes, colchões térmicos). Para manter a hidratação, a infusão IV ou SC de fluidoterapia (ex.: Ringer com lactato) é especialmente importante em anestésias longas ou cirurgias invasivas. Deve-se garantir que a córnea esteja protegida de ressecamento e trauma, por meio de uso de pomadas oftálmicas. A posição do animal deve ser monitorada, para evitar compressão exacerbada de partes ou de todo o corpo. Também é importante evitar o excesso de alongamento ou imobilização dos membros, pois há risco de danos nos nervos e vasos sanguíneos. Quando os animais estão anestesiados ou imóveis por longos períodos, é recomendado que o animal seja movido ou virado a cada 20 minutos para promover o fluxo normal de sangue nos tecidos da superfície inferior (BRASIL, 2016b)

O monitoramento do plano anestésico e as técnicas utilizadas serão determinados pela espécie e pelo procedimento. Os pesquisadores devem estar familiarizados com os sinais específicos dos estágios de anestesia da espécie em estudo. A profundidade anestésica deverá ser monitorada e registrada no mínimo por meio da presença ou ausência de determinados reflexos. A anestesia cirúrgica é obtida quando os seguintes reflexos e o tônus muscular normal são perdidos: reflexo palpebral e corneal; reflexo interdigital; reflexo de pinçamento de cauda; tônus muscular da mandíbula; tônus do esfíncter anal (BRASIL, 2016b).

Os animais devem ser avaliados pelo menos diariamente quanto a sinais de dor ou angústia durante as 24–72 horas seguintes e tratamento adequado administrado (GAERTNER; HALLMAN; HANKENSON, 2008).

Tabela 6 - Padrão de Frequências respiratória (FR) e cardíaca (FC) no camundongo e rato

Espécie	FR (mov/min)	Observar/avaliar	FC (mov/min)	Observar/avaliar
camundongo	94-163	Expansão gradil costal e controle de secreções	250-450	Regularidade e traçado eletrocardiográfico
rato	70-115	Expansão gradil costal e controle de secreções	325-780	Regularidade e traçado eletrocardiográfico

Fonte: FRANCO (2021)

Orienta-se o alojamento individual no momento da recuperação para evitar brigas e prevenir perturbação do animal nesse momento. Transferir os animais para gaiolas limpas evitando contaminação da ferida cirúrgica. Uma monitoração cuidadosa, durante o pós-operatório é essencial para avaliar se a analgesia foi eficaz e se analgesia adicional será necessária (BRASIL, 2016b).

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A dor em pequenos roedores pode ser controlada de forma eficaz, assim como pode ser feita em outras espécies. No momento, o gerenciamento da dor é limitado por uma aparente relutância em implementar abordagens multimodais para a analgesia, mais significativamente, pelo uso limitado de ferramentas da avaliação da dor. A rápida expansão dos dados disponíveis neste campo deve, no entanto, levar a avanços significativos na prevenção e alívio da dor em pequenos roedores (FLECKNELL, 2018). Determinar quais experimentos podem causar dor e angústia em animais de laboratório, e decidir com isso como a dor pode ser minimizada ou controlada, requer uma ética clara, bem como o melhor conhecimento disponível da biologia animal e comportamento de cada espécie (CARBONE, 2011). Torna-se importante a avaliação do experimento, a criação de protocolos de anestesia e analgesia, com componentes multimodais, assim como uma anestesia balanceada, bem como uma supervisão de acordo com as práticas veterinárias (FRANCO, 2021).

## 4 CONCLUSÃO

A avaliação clínica da dor para o uso ético de métodos de analgesia e anestesia, na medicina veterinária, torna-se um trabalho desafiador e por muitas vezes complexo, pois a dor, além de ser uma experiência única a cada indivíduo, mostra-se de difícil avaliação a pacientes que não podem verbalizá-la. Quando abordamos a percepção de dor, na avaliação de animais, mostra-se necessário que o entendimento da detecção dos estímulos que agredem, não só o tecido, como um componente sensorial, mas também o indivíduo em termos fisiológicos como emocionais.

A experimentação, com o uso em animais de biotério, provê importante papel no conhecimento técnico-científico, e as diretrizes legais, como a Lei 11794, de 08 de outubro de 2008, representa uma importante regulamentação, no uso ético, para a criação e manejo de animais de laboratório, com fins científicos ou didáticos. Essa lei, estabelece o uso de protocolos analgésicos e anestésicos a partir da classificação dos graus de invasividade de cada procedimento experimental a que esses animais são expostos, assim garantindo avaliar e proporcionar a analgesia mais adequada e eficaz em cada estudo.

Cada animal tem necessidades analgésicas diferentes, e pode expressar respostas fisiológicas e comportamentais distintas, num mesmo experimento, além disso fatores estressantes e experiências vividas podem modular o comportamento relacionado a dor. Essas variações individuais são documentadas e desafiam pesquisadores a desenvolverem métodos confiáveis e válidos para a adequada avaliação e controle da analgesia. É importante que a dor, em roedores, seja controlada de forma eficaz como é feita para qualquer outra espécie.

Hoje, existe uma maior atenção quanto ao uso do refinamento nos experimentos, com a finalidade de reduzir a dor e o estresse ao mínimo nos animais quando utilizados no ensino e pesquisa, originada pela inclusão na legislação brasileira do Princípio dos 3Rs (do inglês Reduction, Refinement and Replacement) – Redução, Refinamento e Substituição, o que colabora na conscientização da percepção pública quanto ao uso de modelos animais.

Dessa maneira, é de suma importância, o treinamento e o aprimoramento de profissionais da área, como médicos veterinários, pesquisadores e técnicos, sobre o manejo mais apropriado e para a realização de tarefas rotineiras de forma eficiente, na busca de melhores métodos e protocolos para o reconhecimento e avaliação da dor em animais de laboratório.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S.; Analgesia em animais de experimentação. **Animais de laboratório: criação e experimentação** ,c.27 p. 246-253, 2002.

ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S.; Anestesia em animais de experimentação. **Animais de laboratório: criação e experimentação** , Rio de Janeiro:Fiocruz. cap.28 p. 254-262, 2002.

BRASIL.MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO.CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), Resolução Normativa No. 30, de 02 de fevereiro de 2016. Disponível em:< [https://antigo.mctic.gov.br/mctic/export/sites/institucional/institucional/concea/arquivos/legislacao/resolucoes\\_normativas/DBCA\\_RN.30.pdf](https://antigo.mctic.gov.br/mctic/export/sites/institucional/institucional/concea/arquivos/legislacao/resolucoes_normativas/DBCA_RN.30.pdf) >. Acesso em 09 maio 2021.2016a.

BRASIL.MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO.CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), Resolução Normativa No.33, de 18 de novembro de 2016. Disponível em:< [https://antigo.mctic.gov.br/mctic/export/sites/institucional/institucional/concea/arquivos/legislacao/resolucoes\\_normativas/Resolucao-Normativa-CONCEA-n-33-de-18.11.2016-D.O.U.-de-21.11.2016-Secao-I-Pag.-05.pdf](https://antigo.mctic.gov.br/mctic/export/sites/institucional/institucional/concea/arquivos/legislacao/resolucoes_normativas/Resolucao-Normativa-CONCEA-n-33-de-18.11.2016-D.O.U.-de-21.11.2016-Secao-I-Pag.-05.pdf) >. Acesso em 09 maio 2021. 2016b

BRITO, C. V. B; SOARES, R H. F. C.; BOTELHO, N. M. Laboratory animals and analgesia: the responsibility of ethics committees and the obligations of researchers. **Revista Bioética**, v. 24, n. 3, p. 528-531, 2016.

CARBONE, L. Pain in laboratory animals: the ethical and regulatory imperatives. **PLoS One**, v. 6, n. 9, p. e21578, 2011.

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA. UNIFESP. Guia anestesia e analgesia em animais de laboratório. Versão n. 3, 2020.

DAMY, S.B. *et al* The fundamentals of experiments with animals – applications in experimental surgery. São Paulo; **Revista Associação Médica Brasileira**, v.56, n.1, p. 103-111, 2010.

DEMARCO, G.J; PASCOE, P.J. Anatomy, Physiology, and Effects of Pain. \_In:\_FISH, R.E.; BROWN, M.J.; DANNEMAN, P.J.; KARAS, A.Z. (ed) *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. San Diego: Academic Press, 2008. p.3-16.

FANTONI, D; MASTROCIQUE, S. Fisiopatologia da Dor Aguda. In:\_. *Tratamento da Dor em Clínica de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Cap. 5, p. 58-72.

FESTING, M.F.; ALTMAN, D.G., Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. **ILAR Journal** , v 43, n. 4, p. 244-258, 2002.

FLECKNELL, P., Rodent analgesia: Assessment and therapeutics. **The Veterinary Journal**, v. 232, p. 70-77, 2018.

FLECKNELL, P; Analgesia and Post-Operative care. In: *Laboratory Animal Anesthesia*. 4.ed. Oxford: Elsevier, 2016, cap. 4, p.141-192.

FLECKNELL, P; Anaesthesia of Common Laboratory Species: Special Considerations. In: *Laboratory Animal Anesthesia*. 4.ed. Oxford: Elsevier, 2016, cap. 5, p.1913-256.

FLECKNELL, A.P; THOMAS, A.A, Anestesia e Analgesia Comparada em Animais de Laboratório. \_ In: GRIMM, A.K; LAMONT, A.L; TRANQUELI, J.W. (ed) *Lumb & Jones. Anestesiologia e Analgesia em Veterinária*. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. cap 39, p. 2197-2229.

FOLEY, P. L.; KENDALL, L. V.; TURNER, P. V., Clinical management of pain in rodents. **Comparative Medicine**, v. 69, n. 6, p. 468-489, 2019.

FRANCO, L.G., Anestesia e Analgesia em animais de laboratório, 2021. Disponível em: <<https://youtu.be/RcgylbbKdw>> Acesso em: 15 abril 2021.

GAERTNER, D.J; HALLMANN, T.M; HANKERSON, F.C., *et al* Anesthesia and Analgesia for Laboratory Rodents. \_ In: FISH, R.E.; BROWN, M.J.; DANNEMAN, P.J.; KARAS, A.Z. (ed) *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. San Diego: Academic Press, 2008. p.239-232.

GARCIULO, S. *et al*, Mice Anesthesia, Analgesia, and Care, Part I: Anesthetic Considerations in *Preclinical Research*, **ILAR Journal** , v 53, p. 55-69, 2012.

INSTITUTE OF LABORATORY ANIMAL RESEARCH. Guia para cuidado e uso de Animais de Laboratório. 8. Ed. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2014, cap. 4, p. 115-143.

LANGFORD, D. J. *et al*. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. **Nature methods**, v. 7, n. 6, p. 447-449, 2010.

MIZIARA, I. D. *et al* Research ethics in animal models **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 78, n. 2, p. 128-131, 2012.

MCKUNE, M. C; MURREL, C.J; NOLAN, M.A. Nociceção e Dor.\_ In: GRIMM, A.K; LAMONT, A.L; TRANQUELI, J.W. (ed) *Lumb & Jones. Anestesiologia e Analgesia em Veterinária*. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. cap 29, p. 1708-1834.

STOKES, E. L.; FLECKNELL, P. A.; RICHARDSON, C. A. Reported analgesic and anaesthetic administration to rodents undergoing experimental surgic procedures. **Laboratory animals**, v. 43, n. 2, p. 149-154, 2009.

TRINDADE H.I.; BATISTA M.C.;SILVA L.L. Dor: Mecanismos envolvidos em sua transmissão e recursos terapêuticos aplicados a sua inibição, **Medicina Veterinária**, Recife,v.7, n.4, p.6-18, 2013