

UNIVERSIDADE PARANAENSE – UNIPAR  
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL COM ÊNFASE EM  
PRODUTOS BIOATIVOS

ALISON HENRIQUE DA SILVA

**EFEITOS SEDATIVOS DA DEXMEDETOMIDINA EM RATOS**

Umuarama  
2025

ALISON HENRIQUE DA SILVA

**EFEITOS SEDATIVOS DA DEXMEDETOMIDINA EM RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos da Universidade Paranaense como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal com área de concentração em Saúde Única.

Orientação: Dr. Salviano Tramontin Bellettini

Umuarama  
2025

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da  
Universidade Paranaense.**

S586e Silva, Alison Henrique da.  
Efeitos sedativos da dexmedetomidina em ratos. –  
Umuarama : Universidade Paranaense – UNIPAR, 2025.  
72 f.

Orientador: Dr. Salviano Tramontin Bellettini.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Paranaense –  
UNIPAR.

1. Anestesiologia. 2. Experimentação animal. 3. Manejo em  
laboratórios. 4. Escore de sedação em ratos. I. Universidade  
Paranaense – UNIPAR. II. Título.

(21 ed.) CDD: 636.089796

Bibliotecária Responsável Regiane Luiza Campaneli CRB 9/2194

O presente trabalho foi realizado na Clínica Escola Veterinária da Universidade Paranaense, do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos da Universidade Paranaense e na *Unidade de Umuarama da Universidade Paranaense* como requisito para a obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos – Área de Concentração Saúde Única, sob orientação do Dr. Salviano Tramontin Bellettini.

## **EFEITOS SEDATIVOS DA DEXMEDETOMIDINA EM RATOS**

Os recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto foram obtidos junto às agências e órgãos de fomento à pesquisa abaixo relacionadas:

- 1 CAPES: Conselho de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior
- 2 Coordenadoria de Pós-Graduação *Strictu Sensu* e Pesquisa

ALISON HENRIQUE DA SILVA

**EFEITOS SEDATIVOS DA DEXMEDETOMIDINA EM RATOS**

Trabalho de conclusão do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos aprovado como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos pela Universidade Paranaense – UNIPAR, pela seguinte banca examinadora:

---

Dr. Salviano Tramontin Bellettini

Doutor em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos – Universidade Paranaense -  
UNIPAR

Docente da Universidade Paranaense - UNIPAR (orientador)

---

Dr. Andre Giarola Boscarato

Doutor em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos – Universidade Paranaense -  
UNIPAR

Docente da Universidade Paranaense - UNIPAR

---

Dr. Leandro Cavalcante Lipinski

Doutorado em Clínica Veterinária - Universidade de São Paulo, USP

Docente da Universidade Estadual de Ponta grossa - UEPG

Umuarama, 20 de março de 2024.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, pela força, sabedoria e graça concedidas ao longo desta jornada. Sem Ele, nada seria possível.

À minha família, pelo amor incondicional, apoio constante e incentivo nos momentos de desafio. Vocês são minha base e inspiração.

À minha esposa Ana Maria, pelo companheirismo, paciência e compreensão em cada etapa deste percurso. Seu apoio foi essencial para que eu chegasse até aqui.

Ao meu orientador professor Dr. Salviano, pela dedicação, pelos ensinamentos valiosos e pela orientação precisa que contribuíram imensamente para o desenvolvimento deste trabalho.

À Universidade Paranaense, pelo conhecimento proporcionado e pelas oportunidades de crescimento acadêmico e profissional.

À CAPES, pelo suporte financeiro e pela confiança na pesquisa, possibilitando a concretização deste projeto.

A todos, minha eterna gratidão!

*“Sedare Dolorem Opus Divinum Est” – aliviar a dor é uma obra divina  
(Hipócrates, 377 a.C.)*

SILVA, Alison Henrique. **Efeito sedativo da dexmedetomidina em ratos**. Orientador: Salviano Tramontin Bellettini. 2025. 74 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos) - Universidade Paranaense, Umuarama, 2025.

## RESUMO

A anestesia e analgesia em animais de experimentação são fundamentais para reduzir dor e estresse, garantindo segurança nos procedimentos. O cumprimento dos princípios dos 3Rs (refinamento, redução e substituição) é essencial na pesquisa. A via intranasal tem se mostrado eficaz, oferecendo vantagens como maior biodisponibilidade, quando comparada à via intramuscular. A Dexmedetomidina é um fármaco promissor que proporciona sedação e analgesia, sendo amplamente utilizada com segurança em várias espécies, incluindo roedores, devido à sua ação rápida e baixa incidência de efeitos colaterais. O estudo em questão visa avaliar os efeitos sedativos e fisiológicos da dexmedetomidina em ratos, com reversão por atipamezole, além de validar a escala de sedação proposta para a espécie. Foram utilizados 36 ratos Wistar, fêmeas, com 10 meses e peso médio de 306,08g. Mantidos em condições controladas e passaram por um período de aclimatação de 90 dias. Foram divididos em quatro grupos experimentais, com 9 indivíduos em cada, recebendo dexmedetomidina via intranasal ou intramuscular. A sedação foi monitorada em diferentes tempos após a administração, sendo que dois grupos receberam atipamezole para reversão dos efeitos sedativos. Parâmetros como frequência cardíaca, saturação de oxigênio, pressão arterial e glicemia foram avaliados. A sedação foi classificada em uma escala de 0 a 10 e observada por meio de teste de campo aberto. Os dados foram analisados estatisticamente utilizando ANOVA e o teste de Duncan, com a diferença entre as vias de administração avaliada pelo teste t de Student, com nível de significância de  $p \leq 0,05$ , utilizando o programa IBM SPSS, v. 25. A administração de dexmedetomidina nos grupos intranasal (IN) e intramuscular (IM) afetou significativamente a pressão arterial sistólica (PAS). Inicialmente, a PAS foi maior no grupo IM ( $124,4 \pm 4,2$  mmHg) do que no IN ( $113,2 \pm 3,5$  mmHg,  $p \leq 0,001$ ). Aos 20 minutos (T20), os valores da PAS atingiram  $139,6 \pm 6,3$  mmHg (IM) e  $130,0 \pm 4,7$  mmHg (IN). Aos 60 minutos, a PAS reduziu para  $125,7 \pm 3,2$  mmHg (IM) e  $110,7 \pm 3,1$  mmHg (IN,  $p \leq 0,001$ ). Após reversão, a PAS foi de  $105,6 \pm 7,1$  mmHg (IM) e  $108 \pm 4,4$  mmHg (IN) em T30. A frequência cardíaca inicial foi semelhante entre os grupos. Aos 60 minutos, o grupo IN apresentou menor frequência cardíaca ( $179,6 \pm 6,1$  bpm) do que o IM ( $201,0 \pm 8,7$  bpm,  $p < 0,001$ ). Após reversão, a frequência cardíaca foi maior no IN ( $236,3 \pm 4,0$  bpm) do que no IM ( $228 \pm 5$  bpm,  $p \leq 0,001$ ). A saturação de oxigênio ( $SpO_2$ ) foi maior no grupo IN ( $95,2 \pm 0,4\%$ ) em comparação com o IM ( $94,2 \pm 0,6\%$ ,  $p \leq 0,001$ ). A temperatura corporal permaneceu estável durante todo o

experimento. A administração de dexmedetomidina elevou a glicemia ao longo do tempo, independentemente da via ou do uso de atipamezole. Em conclusão, a via intranasal proporcionou uma sedação mais rápida e recuperação mais ágil, enquanto a via intramuscular resultou em sedação mais intensa e prolongada. O uso de atipamezole foi eficaz na reversão dos efeitos sedativos, permitindo um controle eficiente da sedação e reversão. Este estudo demonstra a importância de selecionar o protocolo de sedação adequado conforme o procedimento, sendo a via intranasal mais indicada para indução rápida e a intramuscular para sedação mais duradoura.

Palavras-chave: Anestesiologia. Experimentação animal. Manejo em laboratórios. Escore de sedação em ratos.

SILVA, Alison Henrique. **Efeito sedativo da dexmedetomidina em ratos**. Orientador: Salviano Tramontin Bellettini. 2025. 74 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos) - Universidade Paranaense, Umuarama, 2025.

## ABSTRACT

Anesthesia and analgesia in experimental animals are essential to reduce pain and stress, ensuring safety and success during procedures. Adherence to the 3Rs principles (refinement, reduction, and replacement) is fundamental in research. The intranasal route has proven effective, offering advantages such as greater bioavailability and less discomfort compared to the intramuscular route. Dexmedetomidine is a promising drug that provides sedation and analgesia, being widely used safely in various species, including rodents, due to its rapid action and low incidence of side effects. This study aims to evaluate the sedative and physiological effects of dexmedetomidine in rats, with reversal by atipamezole, and to validate the proposed sedation scale for the species. Thirty-six Wistar female rats, aged 10 months and with an average weight of 306.08g, were used. The animals were kept under controlled conditions and underwent a 90-day acclimatization period. They were divided into four experimental groups, with 9 individuals in each, receiving dexmedetomidine via intranasal or intramuscular administration. Sedation was monitored at different times after administration, with two groups receiving atipamezole for the reversal of sedative effects. Parameters such as heart rate, oxygen saturation, blood pressure, and blood glucose were evaluated. Sedation was classified on a scale of 0 to 10 and observed through an open field test. Data were statistically analyzed using ANOVA and Duncan's test, with differences between the routes of administration assessed by the Student's t-test, at a significance level of  $p \leq 0.05$ , using IBM SPSS software, v. 25. Administration of dexmedetomidine in the intranasal (IN) and intramuscular (IM) groups significantly affected systolic blood pressure (SBP). Initially, SBP was higher in the IM group ( $124.4 \pm 4.2$  mmHg) than in the IN group ( $113.2 \pm 3.5$  mmHg,  $p \leq 0.001$ ). At 20 minutes (T20), SBP values reached  $139.6 \pm 6.3$  mmHg (IM) and  $130.0 \pm 4.7$  mmHg (IN). After 60 minutes, SBP reduced to  $125.7 \pm 3.2$  mmHg (IM) and  $110.7 \pm 3.1$  mmHg (IN,  $p \leq 0.001$ ). After reversal, SBP was  $105.6 \pm 7.1$  mmHg (IM) and  $108 \pm 4.4$  mmHg (IN) at T30. Initial heart rates were similar between groups. After 60 minutes, the IN group had a lower heart rate ( $179.6 \pm 6.1$  bpm) compared to the IM group ( $201.0 \pm 8.7$  bpm,  $p \leq 0.001$ ). After reversal, heart rate was higher in the IN group ( $236.3 \pm 4.0$  bpm) than in the IM group ( $228 \pm 5$  bpm,  $p \leq 0.001$ ). Oxygen saturation ( $SpO_2$ ) was higher in the IN group ( $95.2 \pm 0.4\%$ ) compared to the IM group ( $94.2 \pm 0.6\%$ ,  $p \leq 0.001$ ). Body temperature remained stable throughout the experiment. Dexmedetomidine administration raised blood glucose over

time, regardless of the route or the use of atipamezole. In conclusion, the intranasal route provided faster sedation and quicker recovery, while the intramuscular route resulted in more intense and prolonged sedation. The use of atipamezole was effective in reversing the sedative effects, allowing for efficient control of sedation and reversal. This study demonstrates the importance of selecting the appropriate sedation protocol based on the procedure, with the intranasal route being more suitable for rapid induction and the intramuscular route for longer-lasting sedation.

**Keywords:** Anesthesiology. Animal experimentation. Laboratory handling. Sedation score in rats.

## LISTA DE TABELAS

### EFEITOS SEDATIVOS DA DEXMEDETOMIDINA EM RATOS

Tabela 1 – Escala de sedação numérica para ratos, variando de 0 (ausência de sedação) à 10 (sedação máxima) .....	36
Tabela 2 – Escore de sedação em ratos após administração intranasal (IN, n=9) e intramuscular (IM, n=9) de dexmedetomidina nos grupos que receberam atipamezole em T20 para reversão dos efeitos sedativos.....	39
Tabela 3 – Escore de sedação em ratos após administração intranasal (IN, n=9) e intramuscular (IM, n=9) de dexmedetomidina nos grupos onde não tiveram os efeitos revertidos pelo atipamezole.....	40
Tabela 4 – Variáveis fisiológicas ao longo do tempo em ratos utilizando dexmedetomidina por via intranasal (IN, n=9) e intramuscular (IM, n=9) sem o uso do reversor atipamezole.....	42
Tabela 5 – Variáveis fisiológicas ao longo do tempo em ratos utilizando dexmedetomidina por via intranasal (IN, n=9) e intramuscular (IM, n=9) com o uso do reversor atipamezole em T20.....	45
Tabela 6 – valores da taxa glicêmica em mg/dL ao longo do tempo em minutos em ratos utilizando dexmedetomidina por via intramuscular (IM, n=9) e intranasal (IN, n=9), sem e com o uso do reversor atipamezole.....	46

## SUMÁRIO

	<b>CAPITULO 1 – REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1</b>	<b>Introdução.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2</b>	<b>Revisão da literatura.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3</b>	<b>Referências .....</b>	<b>22</b>
<b>1.4</b>	<b>Objetivo .....</b>	<b>27</b>
	<b>CAPITULO 2 – ARTIGO .....</b>	<b>28</b>
<b>2.1</b>	<b>ARTIGO 1 - EFEITOS SEDATIVOS DA DEXMEDETOMIDINA EM RATOS .....</b>	<b>29</b>
	<b>RESUMO.....</b>	<b>30</b>
	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>31</b>
	<b>Introdução .....</b>	<b>33</b>
	<b>Material e Métodos .....</b>	<b>34</b>
	<b>Resultados .....</b>	<b>38</b>
	<b>Discussão .....</b>	<b>47</b>
	<b>Conclusão .....</b>	<b>51</b>
	<b>Referências .....</b>	<b>52</b>
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>57</b>
<b>4</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>58</b>
	<b>ANEXO 1 - Certificado de comitê de ética envolvendo experimentação animal....</b>	<b>58</b>
	<b>ANEXO 2 – Normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT NBR 6023:2018.....</b>	<b>59</b>
	<b>ANEXO 3 – Normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT NBR 10520:2023.....</b>	<b>69</b>

## **CAPÍTULO 1**

### **REVISÃO DA LITERATURA**

## **EFEITOS SEDATIVOS DA DEXMEDETOMIDINA EM RATOS**

O capítulo 1 foi editado de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT.

## EFEITOS SEDATIVOS DA DEXMEDETOMIDINA EM RATOS

### 1.1 Introdução

A anestesia e analgesia em animais de experimentação são componentes cruciais em procedimentos que impliquem manipulação excessiva, estresse, dor ou desconforto dos mesmos. Um protocolo para uma anestesia bem controlada é fundamental para reduzir potenciais complicações cirúrgicas e garantir a segurança e o sucesso nos procedimentos que envolva tais animais (Navarro, *et al* 2021). Atualmente uma das obrigações na investigação com animais de experimentação em pesquisas no Brasil e no mundo é o cumprimento do princípio dos 3R's (refinamento, redução e substituição) enunciados por Russel e Burch em 1959. Uma anestesia cuidadosamente planejada e um bom manejo analgésico podem ajudar a refinar o estudo e a reduzir o número de animais que serão utilizados (Madden *et al.*, 2020).

A anestesia e a sedação são técnicas comuns na experimentação animal. O procedimento sedativo e anestésico pode influenciar os resultados dos experimentos, e a seleção do protocolo mais adequado tem que ser considerada levando em conta os requerimentos experimentais, bem como os aspectos éticos e legais (Jirkof; Potschka, 2021).

Roedores têm sido os principais animais utilizados em pesquisas biomédicas há mais de um século, embora animais de outras classes, como primatas não humano, moscas-das-frutas e alguns vermes, também sejam utilizados. No entanto, nos últimos anos, ocorreu uma mudança na investigação baseada nestes animais, com roedores sendo os principais modelos de escolha na investigação biológica, principalmente para avançar na compreensão das doenças humanas (Mukherjee, *et al.*, 2022).

A anestesia em roedores de laboratório é particularmente desafiante, devido aos problemas relacionados com seu tamanho, tais como hipotermia, metabolismo acelerado, e dificuldades para determinar sinais clínicos e as funções cardiorrespiratórias (King *et al.*, 2023). Desta forma é importante encontrar um protocolo anestésico balanceado, que pode ser obtido pela combinação de vários fármacos, para proporcionar tanto um bom controle de inconsciência, analgesia e miorelaxamento para minimizar os riscos anestésicos (Dyoson *et al.*, 2023).

Na seleção de um agente sedativo ou anestésico para roedores devem-se considerar os seguintes aspectos: 1) escolha de fármacos disponíveis e fáceis de preparar, 2) baixo estresse na indução e recuperação, 3) mínimo impacto nos parâmetros fisiológicos, assim como nos resultados da pesquisa, 4) possibilidade de ajustar o nível de anestesia para prolongá-la caso for necessário, 5) rápida recuperação anestésica (Gargiulo *et al.*, 2012).

Por muito tempo vem se utilizando a associação de xilazina e cetamina como primeira escolha em anestesia de roedores (Irwin *et al.*, 2023). Há uma série de riscos anestésicos aos quais os animais experimentação são expostos pela utilização deste protocolo de pobre analgesia e baixa qualidade anestésica (Mechelink *et al.*, 2019). Existe ainda, uma deficiência em protocolos de sedação para realização de procedimentos rotineiros que reduza o estresse e sirva como meio de preparação para procedimentos mais elaborados que exijam abordagens mais complexas, embora sejam rotineiros os animais não permitem ser realizados sem sedação, no entanto, não há a necessidade de serem anestesiados, diminuindo diretamente o risco de óbito, influenciando diretamente nos resultados da pesquisa e no bem-estar animal (Kiane *et al.*, 2022).

## 1.2 Revisão da literatura

A administração de fármacos pela via intranasal tem sido utilizada há muitos anos na medicina humana, e mais recente em medicina veterinária. Esta via alternativa se destaca pela diminuição da dor e ansiedade na aplicação quando comparada com a via intramuscular. Outro aspecto é a alta biodisponibilidade e exclusão do metabolismo de primeira passagem hepática, direcionando o fármaco diretamente ao sistema nervoso central (Erdo *et al.*, 2018).

Em medicina veterinária a maioria das espécies estudadas foram animais exóticos. A via intranasal mostrou facilidade de manejo, aplicação atraumática com menor desconforto e, assim, menos efeitos nocivos provenientes do estresse agudo (Begley, 2004). Esta via já foi estudada em coelhos, aves, cães, gatos e suínos. Estudar os efeitos fisiológicos e compará-los com a via intramuscular, que é uma via tradicional, possibilita o conhecimento de um mecanismo de ação distinto e possibilidades de padronização desse método entre as espécies, visto suas diferenças anatômicas e fisiológicas (Robertson; Eberhart, 1994; Scharfer *et al.*, 2017; Miceli *et al.*, 2017; Marjani *et al.*, 2015).

Em roedores existem poucos estudos dessa via, sendo que a maioria das pesquisas se concentram nas vias já consagradas como intramuscular, intraperitoneal e via intravenosa no manejo com esses animais (Al Shoyaib; Archie; Karamyan, 2020). A mucosa nasal se mostra altamente vascularizada e o tecido olfativo tem um papel importante na distribuição até o sistema nervoso central, permitindo transporte rápido pela corrente sanguínea e exclusão do metabolismo de primeira passagem através do fígado, contribuindo assim na alta biodisponibilidade do medicamento (Suredar *et al.*, 2014).

O epitélio olfativo é a primeira zona de informações ambientais para o organismo e representa uma porta de entrada não somente para partículas infecciosas como vírus e bactérias, mas para tratamentos não apenas tópicos, e sim de acometimento sistêmico (Annas;

Zamri-Saad, 2021; Oti; Idris; Mcmillan, 2024). A maior vantagem em relação a outras vias tradicionais é a capacidade de rápida entrega ao sistema nervoso central, contornando a barreira hematoencefálica, com atuação dos nervos olfativos e trigêmeo na distribuição (Keller *et al.*, 2022).

Apesar das vantagens constatadas pela via intranasal ela possui algumas limitações, como a rápida eliminação por meio do mecanismo de depuração mucociliar, como forma de proteção de resíduos inalados diminuindo assim sua meia vida em relação à via intramuscular (Martin *et al.*, 1998).

Em roedores e lagomorfos, os estudos realizados referentes à administração na via intranasal demonstram que a tranquilização e sedação tem sido eficaz por esta via, bem como sedações mais pronunciadas a fim de obter uma maior profundidade, relaxamento muscular e maior depressão do sistema nervoso central para a realização de procedimentos clínicos, minimizando o estresse do manuseio (Parhizkar; Movaffagh; Alipour, 2021; Wei *et al.*, 2023).

Outra observação é que volumes maiores são mais difíceis de administrar por via intranasal, pois parte da dose pode ser perdida ou deglutida durante a aplicação. Além disso, a administração por essa via exige um tempo relativamente mais longo se comparado à injeção intramuscular (Lacoste *et al.*, 2000). Um ponto importante nas pesquisas sobre a eficácia da via intranasal envolve estudos sobre as propriedades físico-químicas dos fármacos, como peso molecular, hidrofobicidade e solubilidade, considerando a anatomia dos ratos e a variabilidade intra e interindividual, fatores que também influenciam o comportamento do fármaco (Constantino *et al.*, 2007; Machin *et al.*, 1998).

Os principais fármacos estudados em medicina veterinária para o uso intranasal, consistem nos benzodiazepínicos, agonistas alfa-2 adrenérgicos e os opioides (Bounsensio *et al.*, 2014). Em medicina humana, especificamente na pediatria, essa via demonstrou ser segura, eficaz e colaborativa na redução de estresse e ansiedade em crianças (Pansini *et al.*, 2021). Estudiosos dessa administração em aves, também concordam que essa via de administração é não invasiva podendo substituir as vias intramuscular e intravenosa que são rotineiramente utilizadas (Vesal; Zare, 2006).

A classe dos agonistas alfa 2-adrenérgicos representa fármacos com propriedades altamente úteis em anestesia e terapia intensiva. Tais propriedades incluem, efeito anti-hipertensivo, analgesia, sedação, diminuição da concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios e redução de tremores pós-operatórios (Abouelfetouh *et al.*, 2021). Os efeitos sedativos possuem uma característica interessante em pacientes humanos. Embora aparente sedação profunda, comprovada pelo índice bispectral (BIS), o indivíduo pode ser

completamente acordado através de um estímulo externo (auditivo, por exemplo) e não demonstrar nenhum comprometimento do desempenho psicomotor (Ki *et al.*,2022).

A dexmedetomidina, representante desta classe, é um fármaco promissor em relação a sedação e analgesia já estudada em várias espécies. Possui um rápido início de ação e a capacidade de permitir rápida mensuração do grau de efeito no organismo, podendo, deste modo variar a profundidade da sedação e da analgesia. Além disso, oferece sinergismo com os demais fármacos anestésicos comumente utilizados, apresenta baixa incidência de efeitos colaterais e mínima depressão respiratória (Lee, 2019). É um enantiômero dextrogiro da medetomidina superseletivo apresentando alta seletividade para os receptores, sendo um fármaco que proporciona importante analgesia visceral, relaxamento muscular e menor depressão respiratória em relação aos outros representantes do grupo (Viela; Nascimento Junior; Carvalho, 2003; Bacchieiga; Simas; Pinto, 2008; Hu *et al.* ,2022).

Os fármacos desta classe possuem potentes efeitos devido à sua complexa farmacologia ligando-se a receptores pós e pré-sinápticos, possuindo quatro subtipos de receptores alfa2 A, alfa2 B, alfa2 C e alfa2 D, sendo que cada um deles é responsável por uma ação específica, menos o alfa2 D. A neuroleptoanalgesia e anestesia são efeitos atribuídos ao subtipo alfa2 A, alterações no sistema cardiovascular são mediadas pelo subtipo alfa2 B e o subtipo alfa2 C promove efeitos ansiolíticos (Proudman; Baker,2021).

A Dexmedetomidina possui uma alta afinidade pelas proteínas plasmáticas e um pico de concentração plasmática em aproximadamente 30 minutos. Seu período de latência consiste em 15 minutos, com meia vida de distribuição de seis minutos e meia vida de eliminação em duas a três horas. O fármaco é metabolizado pelo fígado e excretado pelos rins (95%) e fezes (5%) (Bacchieiga; Simas; Pinto, 2008; Ribeiro; Nascimento Junior; Carvalho, 2003; Wu *et al.*,2021).

O mecanismo de ação da Dexmedetomidina consiste na diminuição em até 90% das catecolaminas circulantes, especificamente da liberação de norepinefrina, provocando depressão do sistema nervoso central na região do lócus coeruleus onde se encontra a maioria dos receptores alfa 2a adrenérgicos. Nesses receptores também ocorre o acoplamento da proteína G atuando diretamente sobre os canais de sódio e potássio diminuindo a contundência e gerando hiperpolarização das células nervosas, o que favorece a diminuição da excitabilidade dos neurônios no sistema nervoso central, resultando na sedação e analgesia (Aghajanian; Vandermaelen , 1982; Scholz; Tonner, 2000; Alves; Braz; Vianna, 2020; Yuki, 2021).

Os principais efeitos cardiovasculares encontrados se referem à vasoconstrição periférica seguida de aumento da pressão arterial e bradicardia reflexa nos minutos iniciais após a administração e, posteriormente, diminuição da pressão arterial (Slingsby; Murrell; Taylor, 2010; Swaithi; Deepika; Sreerama Chandrudu, 2021). Deve-se ressaltar que esta é uma resposta bifásica e tende a passar tais efeitos conforme a ação do fármaco. A hipertensão é observada devido a altas doses administradas devido a ativação dos receptores alfa 2b na musculatura lisa dos vasos, enquanto as baixas doses possuem um efeito simpatolítico (Kamibayashi et al., 2000). Ocasionalmente, observa-se bloqueio atrioventricular decorrente do aumento da pressão arterial (Valadão; Teixeira Neto; Marques, 2000; Slingsby; Murrell; Taylor, 2010; Motlagh *et al.*, 2021).

Os efeitos respiratórios são considerados discretos e ocorrem diminuindo a frequência respiratória e o volume tidal. A aplicação de dexmedetomidina pela via intravenosa não altera os valores de gases sanguíneos assim como também não altera a depressão respiratória como um todo (Grimm et al. 2017; Viela; Nascimento Junior; Carvalho, 2003; Uusalo; Valtonen; Jarvisalo, 2021).

A dexmedetomidina assim como os demais alfa 2 adrenérgicos, também é responsável por interferências na motilidade intestinal devido à sua complexa interação com o sistema nervoso autônomo. A redução na motilidade acontece devido à ativação das fibras pré e pós-sinápticas, assim como a diminuição no fluxo sanguíneo arterial via artéria cecal, devido à redução no débito cardíaco sistêmico (Valverde, 2010; Koenig; Cote, 2006, Sui *et al.*, 2022).

O uso de fármacos agonistas dos receptores adrenérgicos alfa 2 também acarretam efeitos metabólicos como um aumento na glicemia, devido à ação nos receptores alfa-2 pós-sinápticos das células do pâncreas, diminuindo o nível de insulina circulante (Grimm et al. 2017; Li *et al.*, 2021). Outros efeitos se referem à hipóxia e náusea em modalidade de infusão contínua (Ebert *et al.*, 2000).

Os efeitos da dexmedetomidina, assim como os de outros representantes dessa classe, podem ser revertidos com o uso de antagonistas específicos. A disponibilidade desses antagonistas é crucial, especialmente em casos de complicações cardiovasculares e respiratórias, seja em doses habituais em pacientes críticos ou em situações de overdose inadvertida, onde os efeitos indesejados podem ser revertidos (Sinclair, 2003; Focken; Woodsworth; Loewen, 2024).

Existem pelo menos quatro antagonistas alfa 2 disponíveis na prática veterinária: ioimbina, tolazolina, atipamezol e idazoxan. Estes antagonistas alfa 2 exibem seletividade e afinidade individuais para os receptores alfa 2 e alfa 1, semelhantes aos agonistas alfa 2. A

especificidade de reversão alfa 2 / alfa 1 dos medicamentos antagonistas é a seguinte: atipamezole > idazoxan > ioimbina > tolazolina (Sinclair, 2003).

Os agonistas e antagonistas alfa 2 possuem uma elevada especificidade e seletividade para o receptor, a reversão resulta em um animal que não é diferente do estado não tratado (Virtanen; Savola; Saano, 1989; Grimm *et al.*,2017). O atipamezole possui a maior seletividade para receptores  $\alpha_2$ , 8500:1 em comparação com o idazoxano, outras vantagens do atipamezole em comparação com os antagonistas menos seletivos são a falta de atividade nos locais dos receptores beta, histaminérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, GABAérgicos, opioides ou benzodiazepínicos. (Gentili *et al.*,2007).

O teste de campo aberto (*open field*) proporciona uma avaliação do comportamento animal, no caso o rato, reproduzindo um modelo semelhante à ansiedade, podendo o aparato ser do formato variado como circular, quadrado ou retangular, cujo o chão é demarcado com linhas paralelas que se cruzam formando os denominados campos, no qual a fuga é impedida por paredes circundantes (Prut; Belzung, 2003). Proporcionando uma avaliação natural do animal, o mesmo pode demonstrar seu comportamento exploratório sem interferência dolorosa ou de condicionamento prévio, sendo forçado a explorar o novo, implicando diretamente na relação de luta ou fuga dependendo dos estímulos e adversidades impostos (Ahmad; Richardson, 2013).

A execução do teste consiste em colocar o animal no centro ou nos cantos, por um período fixo de tempo podendo ser de dois a 10 minutos, realizado mais comumente em cinco minutos, sendo registrado todo comportamento que o animal expõe como evitar o cento (tigmotaxia), distancia total percorrida, evacuações e limpezas, no qual com o uso de fármacos que tenham efeitos ansiolíticos podem afetar diretamente os resultados obtidos no final do teste (Gromer; kiser 2021).

O monitoramento dos parâmetros vitais durante procedimentos que envolvam anestesia ou sedação é de suma importância, possibilitando a interferência em tempo adequado com medicamentos de manobras de emergência, minimizando o risco enfrentados pelos submetidos a tais procedimentos, reduzindo possíveis morbidades futuras ou até mesmo na mortalidade (Klein *et al.*,2021).

A observação constante dos sinais vitais, como respiração, batimentos cardíacos e temperatura corporal, é fundamental para garantir o bem-estar animal durante procedimentos que envolvam anestesia ou sedação. Os cuidados pré e pós-operatórios envolvem a criação de um ambiente quente e tranquilo, favorecendo recuperação e prevenindo complicações (Peretyagin;Soloveva, 2025). A aferição da pressão arterial fornece um importante indicativo

de como está sendo a perfusão no organismo, impactando no transporte de nutrientes e oxigênio aos tecidos (Karlsson; Lonnqvist 2022). Níveis abaixo do normal, resultam em lesão renal aguda e isquemia miocárdica (Ackland; Abbott, 2022). A alta, por sua vez, resulta em acidentes vasculares cerebrais e cardíacos, bem como, problemas renais (Babirye *et al.*,2023).

A aferição da pressão arterial em roedores pode ser realizada por meio de métodos invasivos e não invasivos. O método invasivo é considerado o padrão-ouro devido à sua alta precisão, exigindo a cateterização de uma artéria para a conexão dos equipamentos apropriados (Parasuraman; Raveendran, 2012). Já os métodos não invasivos, como a pletismografia de cauda, consistem no acoplamento de um manguito na cauda do animal, permitindo a avaliação da pressão arterial com base na pressão exercida pelo sistema e no fluxo sanguíneo do membro, medido por sensores especiais. Embora apresente menor precisão, esse método é de fácil execução e apresenta baixo risco de mortalidade e morbidade no modelo animal (Luther; Fogo, 2019).

### 1.3 Referências

- ABOUELFETOUH, M. M. *et al.* Application of  $\alpha$ 2-adrenergic agonists combined with anesthetics and their implication in pulmonary intravascular macrophages-insulted pulmonary edema and hypoxemia in ruminants. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 44, n. 4, p. 478-502, 2021.
- ACKLAND, G. L.; ABBOTT, T. EF. Hypotension as a marker or mediator of perioperative organ injury: a narrative review. **British journal of anaesthesia**, v. 128, n. 6, p. 915-930, 2022.
- AGHAJANIAN, G.; VANDERMAELEN, C. Alpha-2 adrenoreceptor mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons: intracelular studies in vivo. **Science**. New York. v. 215, p. 1394-1396, 1982.
- AHMAD, F.; RICHARDSON, M. K. Exploratory behaviour in the open field test adapted for larval zebrafish: impact of environmental complexity. **Behavioural processes**, v. 92, p. 88-98, 2013.
- ALVES, T. C. A.; BRAZ, J. R. C.; VIANNA, P. T. G. Alfa 2-agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 50, n. 5, p. 396-404, 2020.
- ANNAS, S.; ZAMRI-SAAD, M. Intranasal vaccination strategy to control the COVID-19 pandemic from a veterinary medicine perspective. **Animals**, v. 11, n. 7, p. 1876, 2021.
- BABIRYE, M. *et al.* Prevalence and factors associated with drug therapy problems among hypertensive patients at hypertension clinic of Mbarara Regional Referral Hospital, Uganda: a| cross-sectional study. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v. 17, p. 17539447231160319, 2023.
- BACCHIEGA, T. S.; SIMAS, R. C.; PINTO, E. A. T. Dexmedetomidina, um novo medicamento na anestesiologia veterinária. **Rev. Cient. Elet. Med. Vet**, v. 6, 2008.
- BEGLEY D, J. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. **Pharmacol Ther.** 2004 Oct;104(1):29-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.08.001. PMID: 15500907.
- SILVA, T. P. *et al.* Entrega intranasal de drogas: Oportunidades e desafios toxicológicos durante o desenvolvimento de drogas. **Drug Delivery and Translational Research**, 12 (4), 735-757, 2022.
- DISNER, G. R. Métodos alternativos à experimentação animal: aspectos éticos, históricos e legais no Brasil. **Evidência**, v. 19, n. 2, p. 259-274, 2019.
- DUNDEE, J. W.; HASLETT, W. H. K. The benzodiazepines: a review of their actions and uses relative to anaesthetic practice. **BJA: British Journal of Anaesthesia**, v. 42, n. 3, p. 217-234, 1970.
- DYSON, Melissa et al. (Ed.). **Anesthesia and analgesia in laboratory animals**. Academic Press, 2023.

- EBERT, T. J. *et al.* The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 93, n. 2, p. 382-394, 2000.
- ELLENBROEK, B.; YOUN, J. Rodent models in neuroscience research: is it a rat race?. **Disease models & mechanisms**, v. 9, n. 10, p. 1079-1087, 2016.
- ERDO, F. *et al.* Avaliação da entrega intranasal de administração de drogas para direcionamento cerebral. **Brain Research Bulletin**, 143, 145-170, 2018.
- FOCKEN, A. P.; WOODSWORTH, J. M.; LOEWEN, J. M. Evaluation of the use of intranasal atipamezole to reverse the sedative effects of xylazine in dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 34, n. 1, p. 57-62, 2024.
- GARGIULO, S. *et al.* Mice anesthesia, analgesia, and care, Part I: anesthetic considerations in preclinical research. **ILAR journal**, v. 53, n. 1, p. E55-E69, 2012.
- GENTILI, F. *et al.* Agonistas e antagonistas visando os diferentes subtipos de  $\alpha 2$ -adrenoceptores. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 2, p. 163-186, 2007.
- GRIMM, K. A. *et al.* **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**, 5ª edição. Editora Gen/Roca, 2017.
- GROMER, D.; KISER, D. P.; PAULI, Paul. Thigmotaxis in a virtual human open field test. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 6670, 2021.
- IRWIN, M. R. *et al.* Basic physiological effects of ketamine-xylazine mixture as a general anesthetic preparation for rodent surgeries. **Brain research**, v. 1804, p. 148251, 2023.
- JIRKOF, P.; POTSCHKA, H. Effects of untreated pain, anesthesia, and analgesia in animal experimentation. **Experimental design and reproducibility in preclinical animal studies**, p. 105-126, 2021.
- KAMIBAYASHI, YOSHIO TANAKA MAKOTO *et al.* Ação relaxante do derivado de azuleno-1-carboxamida N1, N1-dimetil-N2-(2-piridilmetil)-5-isopropil-3, 8-dimetilazuleno-1-carboxamida (HNS-32) na artéria coronária suína. **Pharmacy and Pharmacology Communications**, v. 6, n. 9, p. 397-404, 2000.
- KARLSSON, J.; LÖNNQVIST, P. Blood pressure and flow in pediatric anesthesia: an educational review. **Pediatric Anesthesia**, v. 32, n. 1, p. 10-16, 2022.
- KELLER, L.; MERKEL, O.; POPP, A. Intranasal drug delivery: Opportunities and toxicologic challenges during drug development. **Drug delivery and translational research**, p. 1-23, 2021.
- KING, Hannah *et al.* Anesthesia and analgesia for experimental craniotomy in mice and rats: a systematic scoping review comparing the years 2009 and 2019. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, p. 1143109, 2023.
- KLEIN, A. A. *et al.* Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. **Anaesthesia**, v. 76, n. 9, p. 1212-1223, 2021.

KOENIG, J.; COTE, N. Equine gastrointestinal motility—ileus and pharmacological modification. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 47, n. 6, p. 551, 2006.

LACOSTE, L. *et al.* Intranasal midazolam in piglets: pharmacodynamics (0.2 vs 0.4 mg/kg) and pharmacokinetics (0.4 mg/kg) with bioavailability determination. **Laboratory Animals**, v. 34, n. 1, p. 29-35, 2000.

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

LI, C. *et al.* The effect of dexmedetomidine on intraoperative blood glucose homeostasis: secondary analysis of a randomized controlled trial. **BMC anesthesiology**, v. 21, n. 1, p. 139, 2021.

LUTHER, J. M.; FOGO, A. B. Under pressure—how to assess blood pressure in rodents: tail-cuff?. **Kidney International**, v. 96, n. 1, p. 34-36, 2019.

MACHIN, K. L.; CAULKETT, N. A. Investigation of injectable anesthetic agents in mallard ducks (*Anas platyrhynchos*): a descriptive study. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, p. 255-262, 1998.

MADDEN, J C. *et al.* A review of in silico tools as alternatives to animal testing: principles, resources and applications. **Alternatives to Laboratory Animals**, v. 48, n. 4, p. 146-172, 2020.

MARJANI, M.; AKBARINEJAD, V.; BAGHERI, M. Comparison of intranasal and intramuscular ketamine-midazolam combination in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 2, p. 178-181, 2015.

MARTTIN, E. *et al.* Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 29, n. 1-2, p. 13-38, 1998.

MECHELINCK, M. *et al.* A inalação de oxigênio melhora a sobrevivência pós-operatória em ratos anestesiados com cetamina-xilazina: um estudo observacional. **PLoS Um**, v. 12, pág. e0226430, 2019.

MOTLAGH, S. D. *et al.* Effect of different loading doses of dexmedetomidine on controlled hypotension and the incidence of bradycardia during rhinoplasty: a clinical trial. **Anesthesiology and pain medicine**, v. 11, n. 4, 2021.

MUKHERJEE, P. *et al.* Role of animal models in biomedical research: a review. **Laboratory Animal Research**, v. 38, n. 1, p. 18, 2022.

NAVARRO, K. L. *et al.* Mouse anesthesia: the art and science. **ILAR journal**, v. 62, n. 1-2, p. 238-273, 2021.

OTI, V. B.; IDRIS, A.; MCMILLAN, N. A. Intranasal antivirals against respiratory syncytial virus: the current therapeutic development landscape. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 22, n. 8, p. 647-657, 2024.

PANSINI, V. *et al.* Intranasal drugs for analgesia and sedation in children admitted to pediatric emergency department: a narrative review. **Annals of translational medicine**, v. 9, n. 2, 2021.

- PARASURAMAN, S.; RAVEENDRAN, R. Measurement of invasive blood pressure in rats. **Journal of Pharmacology and pharmacotherapeutics**, v. 3, n. 2, p. 172-177, 2012.
- PARHIZKAR, E.; MOVAFFAGH, S.; ALIPOUR, S. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in rats following single dose administration of intravenous solution, intranasal dispersion, and in situ nasal gel. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 11, n. 11, p. 070-075, 2021.
- PERETYAGIN, P.; SOLOVEVA, A. Características da anestesia de animais de laboratório pequenos e grandes. 2025.
- PROUDMAN, R. GW; BAKER, J. G. A seletividade dos agonistas do receptor  $\alpha$ -adrenérgico para os receptores  $\alpha$ 1A,  $\alpha$ 1B e  $\alpha$ 1D-adrenérgicos humanos. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 9, n. 4, p. e00799, 2021.
- PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **European journal of pharmacology**, v. 463, n. 1-3, p. 3-33, 2003.
- ROBERTSON, S. A.; EBERHART, S. Efficacy of the intranasal route for administration of anesthetic agents to adult rabbits. **Laboratory Animal Science**, v. 44, n. 2, p. 159-165, 1994.
- SCHAFFER, D. PH. *et al.* Sedative effects of intranasal midazolam administration in wild caught blue-fronted Amazon (*Amazona aestiva*) and orange-winged Amazon (*Amazona amazonica*) parrots. **Journal of avian medicine and surgery**, v. 31, n. 3, p. 213-218, 2017.
- SCHOLZ, J.; TONNER, P. H.  $\alpha$ 2-Adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. **Current Opinion in Anesthesiology**, v. 13, n. 4, p. 437-442, 2000.
- SINCLAIR, M. D. A review of the physiological effects of  $\alpha$ 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **The Canadian veterinary journal**, v. 44, n. 11, p. 885, 2003.
- SLINGSBY, L. S.; MURRELL, J. C.; TAYLOR, P. M. Combination of dexmedetomidine with buprenorphine enhances the antinociceptive effect to a thermal stimulus in the cat compared with either agent alone. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 37, n. 2, p. 162-170, 2010.
- SILVA, T. P. *et al.* Entrega intranasal de drogas: Oportunidades e desafios toxicológicos durante o desenvolvimento de drogas. **Drug Delivery and Translational Research**, 12 (4), 735-757, 2022.
- SUI, X. *et al.* The effects of dexmedetomidine for patient-controlled analgesia on postoperative sleep quality and gastrointestinal motility function after surgery: A prospective, randomized, double-blind, and controlled trial. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 990358, 2022.
- SWATHI, P.; DEEPIKA, E.; SREERAMA CHANDRUDU, A. Comparing the efficacy of dexmedetomidine versus propofol for sedating mechanically ventilated patients after cardiovascular surgeries: Our experience in a tertiary hospital. **IJMA**, v. 4, n. 3, p. 47-53, 2021.

- UUSALO, P.; VALTONEN, M.; JÄRVISALO, M. J. Hemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine sedation in critically ill Covid-19 patients: A retrospective cohort study. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 65, n. 10, p. 1447-1456, 2021.
- VALADÃO, C. A. A.; TEIXEIRA NETO, F. J.; MARQUES, J. A. Evaluation of the effect of hyoscine-N-butyl bromide on the cardiovascular actions of detomidine in the horse. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 37, p. 405-409, 2000.
- VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 26, n. 3, p. 515-532, 2010.
- VESAL, N.; ZARE, P. Clinical evaluation of intranasal benzodiazepines,  $\alpha_2$ -agonists and their antagonists in canaries. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 33, n. 3, p. 143-148, 2006.
- VILLELA, N. R.; NASCIMENTO JÚNIOR, P.; CARVALHO, L. R. Efeitos cardiovasculares de duas doses de dexmedetomidina: estudo experimental em cães. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 53, p. 784-796, 2003.
- VIRTANEN, R.; SAVOLA, J. M.; SAANO, V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha 2-adrenoceptors by atipamezole. **Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie**, v. 297, p. 190-204, 1989.
- WEI, Y. *et al.* The sedative effect of intranasal administration of medetomidine using a mucosal atomization device in Japanese White rabbits. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 85, n. 4, p. 471-478, 2023.
- WU, J. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the sedative effects and safety of dexmedetomidine in patients after cardiac surgery. **Annals of Palliative Medicine**, v. 10, n. 8, p. 8952962-8958962, 2021.
- YUKI, K. The immunomodulatory mechanism of dexmedetomidine. **International immunopharmacology**, v. 97, p. 107709, 2021.

#### **1.4 Objetivo**

Avaliar os efeitos sedativos e os parâmetros fisiológicos de ratos Wistar (*Rattus norvegicus*) submetidos à sedação com dexmedetomidina pelas vias intranasal e intramuscular, além da reversão dos efeitos farmacológicas com o princípio ativo atipamezole. Além disso, validar a escala de sedação proposta para a espécie, visando a padronização do protocolo em procedimentos que requerem imobilidade sem a necessidade de anestesia geral.

## **CAPÍTULO 2**

### **ARTIGO**

**EFEITOS SEDATIVOS DA DEXMEDETOMIDINA EM RATOS**

Artigo editado de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT.

## EFEITOS SEDATIVOS DA DEXMEDETOMIDINA EM RATOS

### RESUMO

Embora a biologia molecular e protótipos simuladores de organismos tenham avançado, o uso de animais na pesquisa científica continua essencial. O cumprimento dos 3R's (refinamento, redução e substituição) é fundamental, mas a falta de protocolos adequados leva ao uso frequente de anestésicos como cetamina e xilazina, principalmente em roedores, onde os riscos são maiores devido ao metabolismo rápido. A sedação pode ser uma alternativa eficaz em procedimentos menos invasivos, sendo necessária uma escala específica para avaliação de sedação. O estudo visa avaliar os efeitos sedativos e fisiológicos de dexmedetomidina em ratos, com reversão por atipamezole, e validar a escala de sedação proposta para a espécie. Foram utilizados 36 ratos Wistar, fêmeas, com 10 meses e peso médio de 306,08g. Os animais foram alojados sob condições controladas e passaram por um período de aclimatação de 90 dias. Foram divididos em quatro grupos experimentais, com 9 indivíduos em cada, e receberam dexmedetomidina por via intranasal ou intramuscular. A sedação foi monitorada em diferentes tempos após a administração, sendo que dois grupos receberam atipamezole para reversão dos efeitos sedativos. Parâmetros como frequência cardíaca, saturação de oxigênio, pressão arterial e glicemia foram avaliados utilizando equipamentos específicos. A sedação foi classificada em uma escala de 0 a 10 e observada por meio de teste de campo aberto. Os dados foram analisados estatisticamente utilizando ANOVA e o teste de Duncan e a diferença entre as duas vias de administração foi avaliada pelo teste t de Student, com um nível de significância de  $p \leq 0,05$ . A análise foi realizada com o programa IBM SPSS, v. 25. A administração de dexmedetomidina em ratos, por via intranasal (IN, n=9) e intramuscular (IM, n=9), afetou significativamente a pressão arterial sistólica (PAS). Inicialmente, a PAS foi maior no grupo IM ( $124,4 \pm 4,2$  mmHg) do que no IN ( $113,2 \pm 3,5$  mmHg,  $p \leq 0,001$ ). A PAS em T20, os valores atingiram  $139,6 \pm 6,3$  mmHg (IM) e  $130,0 \pm 4,7$  mmHg (IN). Aos 60 minutos, a PAS reduziu para  $125,7 \pm 3,2$  mmHg (IM) e  $110,7 \pm 3,1$  mmHg (IN,  $p \leq 0,001$ ). Após reversão, o PAS caiu para  $105,6 \pm 7,1$  mmHg (IM) e  $108 \pm 4,4$  mmHg (IN) em T30. A frequência cardíaca (FC) inicial foi semelhante entre grupos. Aos 60 minutos, o grupo IN apresentou menor FC ( $179,6 \pm 6,1$  bpm) do que o IM ( $201,0 \pm 8,7$  bpm,  $p \leq 0,001$ ). Após reversão, a FC foi maior no IN ( $236,3 \pm 4,0$  bpm) do que no IM ( $228 \pm 5$  bpm,  $p \leq 0,001$ ). A  $SpO_2$  foi maior no grupo IN ( $95,2 \pm 0,4\%$ ) comparado ao IM ( $94,2 \pm 0,6\%$ ,  $p \leq 0,001$ ). A temperatura corporal se manteve estável durante todo o experimento. A administração de dexmedetomidina elevou a glicemia ao longo do tempo, independentemente da via ou do uso de atipamezole. A sedação foi mais

rápida pela via intranasal (IN) do que pela intramuscular (IM), mas a IM proporcionou sedação mais intensa. A reversão com atipamezole foi mais eficaz na via IN, permitindo recuperação acelerada. Destacando que a via IN oferece sedação e reversão rápidas, enquanto a IM proporciona sedação mais intensa e prolongada. A escolha da via depende dos objetivos do estudo, considerando os efeitos fisiológicos e comportamentais.

Palavras-chave: Anestesiologia. Experimentação animal. Manejo em laboratórios. Escore de sedação em ratos.

## **SEDATIVE EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE IN RATS**

### **ABSTRACT**

Although molecular biology and organism-simulating prototypes have advanced, the use of animals in scientific research remains essential. Adherence to the 3Rs (refinement, reduction, and replacement) is crucial, but the lack of proper protocols often leads to the frequent use of anesthetics like ketamine and xylazine, particularly in rodents, where the risks are higher due to their rapid metabolism. Sedation can be an effective alternative in less invasive procedures, requiring a specific scale for sedation assessment. This study aims to evaluate the sedative and physiological effects of dexmedetomidine in rats, with reversal by atipamezole, and validate the proposed sedation scale for the species. Thirty-six female Wistar rats, aged 10 months with an average weight of 306.08g, were used. The animals were housed under controlled conditions and underwent a 90-day acclimation period. They were divided into four experimental groups, with 9 individuals in each, receiving dexmedetomidine either intranasally or intramuscularly. Sedation was monitored at different times after administration, with two groups receiving atipamezole for reversal of sedative effects. Parameters such as heart rate, oxygen saturation, blood pressure, and blood glucose were evaluated using specific equipment. Sedation was classified on a scale from 0 to 10 and observed through an open field test. Data were statistically analyzed using ANOVA and Duncan's test, with the difference between the two routes of administration evaluated by the Student's t-test, with a significance level of  $p \leq 0.05$ . The analysis was performed with IBM SPSS software, version 25. The administration of dexmedetomidine in rats, via intranasal (IN,  $n=9$ ) and intramuscular (IM,  $n=9$ ) routes, significantly affected systolic blood pressure (SBP). Initially, the SBP was higher in the IM group ( $124.4 \pm 4.2$  mmHg) than in the IN group ( $113.2 \pm 3.5$  mmHg,  $p \leq 0.001$ ). At T20, the SBP values reached  $139.6 \pm 6.3$  mmHg (IM) and  $130.0 \pm 4.7$  mmHg (IN). At 60 minutes, SBP decreased to  $125.7 \pm 3.2$  mmHg (IM) and

110.7±3.1 mmHg (IN,  $p \leq 0.001$ ). After reversal, SBP dropped to 105.6±7.1 mmHg (IM) and 108±4.4 mmHg (IN) at T30. The initial heart rate (HR) was similar between groups. At 60 minutes, the IN group had a lower HR (179.6±6.1 bpm) compared to the IM group (201.0±8.7 bpm,  $p \leq 0,001$ ). After reversal, the HR was higher in the IN group (236.3±4.0 bpm) than in the IM group (228±5 bpm,  $p \leq 0,001$ ). Oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) was higher in the IN group (95.2±0.4%) compared to the IM group (94.2±0.6%,  $p \leq 0,001$ ). Body temperature remained stable throughout the experiment. Dexmedetomidine administration elevated blood glucose over time, regardless of the route or use of atipamezole. Sedation was faster via the intranasal route (IN) than via intramuscular (IM), but the IM route provided more intense sedation. Reversal with atipamezole was more effective in the IN route, allowing for faster recovery. This highlights that the IN route offers quick sedation and reversal, while the IM route provides more intense and prolonged sedation. The choice of route depends on the study's objectives, considering physiological and behavioral effects.

Keywords: Anesthesiology, Animal experimentation, Laboratory handling, Sedation score in rats.

## Introdução

Apesar dos avanços significativos nas técnicas de biologia molecular e no desenvolvimento de protótipos que simulam organismos fisiológicos, além da crescente pressão social sobre o tema, o uso de animais na experimentação científica ainda é essencial nos dias de hoje (Disner, 2019). Uma das exigências em pesquisas que envolvem animais de experimentação é o cumprimento do princípio dos 3R's (refinamento, redução e substituição), proposto por Russel e Burch em 1959 (Maestri, 2021).

Atualmente, muitas instituições respeitáveis utilizam animais em pesquisas científicas. No entanto, a falta de profissionais qualificados e protocolos adequados leva ao uso frequente de anestesia com a combinação de cetamina e xilazina em procedimentos rotineiros (Irwin *et al.*, 2023), principalmente quando a anestesia não é o foco principal da pesquisa (Luca *et al.*, 2018). Em roedores, os riscos anestésicos são significativamente maiores do que em mamíferos de maior porte, devido ao seu alto metabolismo e à reduzida superfície corporal (Oh; Narver, 2024). Em muitos casos, uma sedação adequada seria suficiente para procedimentos menos invasivos, como exames de imagem ou punção venosa (Bennet; Lewins, 2022).

A administração intranasal se destaca como uma alternativa eficaz devido à intensa vascularização do epitélio olfativo, possibilitando a entrega rápida e direta de quantidades adequadas de fármacos ao sistema nervoso central, sem que passem pelo metabolismo primário (Haasbroek-Pheiffer *et al.*, 2023).

A dexmedetomidina, um agonista alfa2-adrenérgico, é amplamente utilizada em protocolos de contenção farmacológica para animais de laboratório devido ao seu elevado poder sedativo, resultado de sua alta especificidade pelos receptores alfa 2 (Yuki, 2021). Além disso, apresenta a vantagem de possuir antagonistas específicos, como o atipamezole, que se destaca por sua capacidade de reversão, atribuída à sua afinidade por esses mesmos receptores, sendo especialmente útil em casos de sobredosagem e em pacientes críticos (Grimm *et al.*, 2017).

O desenvolvimento de uma escala específica e de fácil interpretação para avaliar a sedação em roedores é essencial para garantir dados precisos em pesquisas. Algumas escalas analisam parâmetros como relaxamento e resposta a estímulos externos (Suzuki *et al.*, 2024), enquanto outras são mais detalhadas, como a de Basso, Beattie e Bresnahan (1995), utilizada para avaliar lesões na medula espinhal. Há também a escala proposta por Vodovar (2022), que

classifica a sedação, ataxia e tônus muscular em quatro níveis (0 a 3). Além disso, testes comportamentais, como o teste de campo aberto (*open field*), podem ser incorporados para avaliar o nível de ansiedade dos animais (Mcilwraith et al., 2024; Lindberg, Nordenankar e Fredriksson, 2022). O presente trabalho tem como objetivo, avaliar os efeitos sedativos e os parâmetros fisiológicos de ratos Wistar (*Rattus norvegicus*) submetidos à sedação com dexmedetomidina por vias intranasal e intramuscular, além da reversão dos efeitos com atipamezole. Além disso, validar a escala de sedação proposta para a espécie, visando a padronização do protocolo em procedimentos que requerem imobilidade sem a necessidade de anestesia geral.

## Material e Métodos

Foram utilizados 36 ratos de laboratório da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*), fêmeas, com peso corporal variando entre 301,09 e 311,08 gramas (média de  $306,08 \pm 5,0$ ) e idade de 10 meses. Os animais foram alojados no Biotério de Pesquisa Pré-Clínica de Produtos Naturais e Bioativos da Universidade, onde tiveram acesso à alimentação e água *ad libitum*, sob temperatura controlada ( $22 \pm 2^\circ \text{C}$ ), umidade relativa ( $60 \pm 10\%$ ) e ciclo luminoso controlado com 12 horas claro e 12 horas escuro. Antes do início do experimento, os ratos passaram por um período de 90 dias de condicionamento e aclimatação ao ambiente. Durante esse período, três vezes por semana, os animais foram submetidos à aferição da pressão arterial, com o objetivo de familiarizá-los com o equipamento e com os procedimentos de manipulação.

Os animais foram divididos em quatro grupos experimentais, com 9 indivíduos em cada grupo, distribuídos randomicamente. Os volumes de dexmedetomidina a serem administrados foram calculados por extrapolação alométrica da dose de  $50 \mu\text{g/kg}$  recomendada para cães, assim como para o atipamezole (Pachaly; Brito, 2001; Pachaly, 2007).

Dois grupos receberam dexmedetomidina, sendo um administrada por via intranasal e o outro pela via intramuscular, e os efeitos sedativos foram avaliados por 60 minutos. Nenhum dos grupos recebeu atipamezole para reversão da sedação. A avaliação basal foi considerada como T0, e, em seguida, os animais foram avaliados aos 10, 20, 40 e 60 minutos após a administração da dexmedetomidina (T10, T20, T40 e T60).

Outros dois receberam dexmedetomidina, também por via intranasal ou pela via intramuscular, e os efeitos sedativos foram avaliados por 20 minutos. A avaliação basal foi considerada como T0, seguida de análises realizadas aos 10 e 20 minutos (T10, T20). Após a avaliação em T20, os animais receberam atipamezole para reverter os efeitos da dexmedetomidina. Em seguida, foram avaliados aos 30, 40 e 50 minutos (T30, T40, T50), correspondendo a 10, 20 e 30 minutos após a administração do atipamezole e a consequente reversão dos efeitos sedativos.

A administração de dexmedetomidina por via intranasal foi realizada com o auxílio de uma seringa de 1 ml acoplada a um cateter número 24, sem mandril, mantendo a cabeça do animal elevada a um ângulo de 30°. A aplicação por via intramuscular foi feita no músculo semimembranoso. O mesmo procedimento foi adotado para a administração do atipamezole. Em cada tempo de avaliação, em ambos os grupos, foram analisados os seguintes parâmetros: frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) e temperatura, utilizando um monitor multiparamétrico para a obtenção dos dados. A taxa glicêmica foi medida com o auxílio de um glicosímetro portátil.

A pressão arterial sistólica (PAS) foi aferida por um método não invasivo, utilizando um pletismógrafo de cauda (*tail cuff*) próprio para espécie. Para a realização das aferições, os animais foram mantidos previamente em uma câmara térmica com temperatura controlada (38-39°C) por 20 minutos, um período essencial para a dilatação da artéria coccígea, facilitando a medição da PAS.

A sala experimental foi preparada com todos os equipamentos necessários para a execução do experimento. Para minimizar o estresse dos animais e garantir maior precisão na aferição dos dados, foi utilizada uma lâmpada vermelha para reduzir a luminosidade e o estresse dos animais. Além disso, a temperatura ambiente foi mantida em aproximadamente 37°C, evitando a perda térmica dos animais e garantindo a viabilidade da medição da pressão arterial.

Para avaliar a sedação, foi desenvolvida uma escala própria, variando de zero a dez, onde zero representa a ausência de sedação e dez indica sedação máxima (Tabela 1).

**Tabela 1:** Escala de sedação numérica para ratos, variando de 0 (ausência de sedação) à 10 (sedação máxima)

<b>1.Postura espontânea</b>	<b>Escore</b>
Em estação (em pé, apoiado em todos os membros)	0
Deitado, mas capaz de se levantar espontaneamente	1
Deitado, mas capaz de se levantar ao toque físico	2
Incapaz de se levantar	4
<b>2.Resposta ao toque</b>	<b>Escore</b>
Se movimentava espontaneamente	0
Se movimentava ao toque	1
Sem nenhuma reação ao toque	2
<b>3.Atividade motora</b>	<b>Escore</b>
Acima de 25 cruzamentos completos	0
De 16 a 25 cruzamentos completos	1
De 6 a 15 cruzamentos completos	2
Até 5 cruzamentos completos	3
Não se movimentava	4

Fonte: Os autores.

Para validar a escala, consideramos o uso de elementos que sofram a mínima influência do avaliador, como postura espontânea, resposta ao toque e atividade motora, analisada por meio da observação do comportamento dos animais em um teste de campo aberto (*open field*).

O teste de campo aberto (*open field*) consiste em um ambiente delimitado por linhas paralelas que se cruzam, formando um total de 16 quadrantes, distribuídos em quatro colunas e quatro linhas. A mudança de campo foi considerada válida quando o animal atravessava completamente com os quatro membros, sendo a atividade observada por um período

cronometrado de cinco minutos. O campo foi confeccionado com fundo de madeira compensada revestida por uma superfície impermeável e cercado por paredes acrílicas transparentes para impedir a fuga dos animais. Entre cada avaliação, o ambiente foi higienizado com álcool 70° para evitar interferências de odores.

Para a avaliação da sedação, dois grupos receberam dexmedetomidina administrada por via intranasal e intramuscular, e os efeitos sedativos foram monitorados por 60 minutos. Nenhum dos grupos recebeu atipamezole para reversão da sedação. A avaliação basal foi considerada como T0, e, em seguida, os animais foram avaliados aos 5, 10, 20, 40 e 60 minutos após a administração da dexmedetomidina (T5, T10, T20, T40 e T60).

Outros dois grupos receberam dexmedetomidina, uma administrada por via intranasal e outra pela via intramuscular, e os efeitos sedativos foram avaliados por 20 minutos. A avaliação basal foi considerada como T0, e os animais foram avaliados aos 5, 10 e 20 minutos (T5, T10, T20). Após a avaliação em T20, os animais receberam atipamezole para reversão dos efeitos da dexmedetomidina. Após a aplicação do atipamezole, os animais foram avaliados aos 30 minutos (T30), correspondendo à avaliação realizada 10 minutos após a administração do atipamezole e a consequente reversão dos efeitos da dexmedetomidina. Essa avaliação foi realizada apenas 10 minutos após a aplicação do atipamezole devido à reversão total dos efeitos sedativos da dexmedetomidina.

Os dados obtidos foram submetidos a análise estatística pela análise de variância (ANOVA) e pelo teste de Duncan para comparação de médias dos parâmetros em relação ao tempo: escore de sedação, frequência cardíaca, frequência, temperatura, pressão arterial sistólica, saturação parcial de oxigênio e glicemia, e a diferença entre as duas vias de administração foi avaliada pelo teste t de Student. As análises estatísticas foram realizadas pelo programa de computador IBM SPSS, v. 25, sendo considerados significativas quando  $p \leq 0,05$ .

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Experimentação Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR, sob protocolo n. ° 41398/2024.

## Resultados

A análise dos tempos de início e retorno da sedação revelou diferenças significativas entre as vias de administração intramuscular (IM) e intranasal (IN), em ambos os grupos. Tabelas 2 e 3.

No grupo sem reversor, o tempo médio para o início da sedação foi de  $5,10 \pm 0,80$  minutos na via IM e  $2,03 \pm 0,13$  minutos na via IN. Já o retorno da sedação ocorreu em  $163,80 \pm 7,04$  minutos na via IM e  $101,90 \pm 4,35$  minutos na via IN.

Nos grupos com reversor, o tempo médio para o início da sedação foi de  $4,4 \pm 0,28$  minutos na via IM e  $2,2 \pm 0,10$  minutos na via IN. O retorno da sedação ocorreu em  $2,7 \pm 0,20$  minutos na via IM e  $0,2 \pm 0,04$  minutos na via IN, após a aplicação de atipamezole.

Esses resultados demonstram que a via intranasal promove um início mais rápido da sedação em comparação à via intramuscular. Além disso, a administração do reversor atipamezole reduziu significativamente o tempo de retorno da sedação em ambas as vias.

Com relação ao escore de sedação nos grupos que receberam dexmedetomidina por via IN e IM e seus efeitos foram revertidos com uso de atipamezole em T20, pode-se observar: No tempo zero (T0), ambos os grupos apresentaram escores baixos de sedação, com valores de  $0,2 \pm 0,1$  no grupo IM e 0 no grupo IN. Aos cinco minutos (T5), houve um aumento significativo na sedação, com valores de  $7,3 \pm 0,3$  para IM e  $6,4 \pm 0,2$  para IN. O pico máximo de sedação foi atingido aos 10 e 20 minutos, com escore 10 para ambos os grupos.

Após a reversão dos efeitos da dexmedetomidina em T20, observou-se uma redução na sedação.

Aos 30 minutos (T30). Os escores caíram para  $2,8 \pm 1$  no grupo IM e  $1 \pm 0,3$  no grupo IN, indicando uma recuperação mais rápida no grupo IN.

Considerando a média geral da sedação ao longo do período avaliado, o grupo IM apresentou um escore médio de  $6,1 \pm 0,6$ , enquanto o grupo IN teve um escore inferior de  $5,5 \pm 0,6$ , com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p \leq 0,001$ ). Isso sugere que a via intramuscular proporcionou um nível de sedação mais intenso em comparação à via intranasal, dados estes observados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Escore de sedação em ratos após administração intranasal (IN, n=9) e intramuscular (IM, n=9) de dexmedetomidina nos grupos que receberam atipamezole em T20 para reversão dos efeitos sedativos.

Tempo	Escala de sedação	
	IM	IN
0	0,2±0,1 <sup>d</sup>	0,0 <sup>d</sup>
5	7,3±0,3 <sup>b</sup>	6,4±0,2 <sup>b</sup>
10	10,0 <sup>a</sup>	10,0 <sup>a</sup>
20	10,0 <sup>a</sup>	10,0 <sup>a</sup>
30	2,8±1,0 <sup>c</sup>	1,0±0,3 <sup>c</sup>
Total	6,1±0,6 <sup>A</sup>	5,5±0,6 <sup>B</sup>

Média ± Erro padrão (n=9). Letra maiúscula é a diferença entre grupos; letra minúscula é a diferença entre o tempo no grupo. Duncan (p<0,05). T0 tempo basal e T5 cinco minutos após a administração e T30 sendo 10 minutos pós reversão com atipamezole.

A avaliação da sedação em ratos após a administração de dexmedetomidina por via intranasal (IN) e intramuscular (IM) sem reversão dos efeitos da dexmedetomidina, demonstrou um aumento progressivo no escore de sedação ao longo do tempo.

No tempo zero (T0), os escores de sedação foram baixos, registrando 0,3±0,2 no grupo IM e 0,1±0,1 no grupo IN, com diferença significativa entre as vias de administração. Aos cinco minutos (T5), ambos os grupos apresentaram um aumento no escore de sedação, com valores médios de 6,3±0,2, indicando um efeito rápido do fármaco.

Aos 10 minutos, a sedação atingiu o nível máximo, com escore 10 em ambos os grupos, e permaneceu nesse patamar nos tempos subsequentes (20, 40 e 60 minutos), sem variações entre as vias de administração.

A média total dos escores de sedação foi 7,8±0,5 para o grupo IM e 7,7±0,5 para o grupo IN. Embora as medias sejam muito próximas, foi observado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Esses resultados indicam que tanto a administração intranasal quanto a intramuscular foram igualmente eficazes na indução e manutenção da sedação em ratos. Estes dados são expressos na tabela 3.

**Tabela 3.** Escore de sedação em ratos após administração intranasal (IN, n=9) e intramuscular (IM, n=9) de dexmedetomidina nos grupos onde não tiveram os efeitos revertidos pelo atipamezole.

Tempo	Escala de sedação	
	IM	IN
0	0,3±0,2 <sup>c</sup>	0,1±0,1 <sup>c</sup>
5	6,3±0,2 <sup>b</sup>	6,3±0,2 <sup>b</sup>
10	10,0 <sup>a</sup>	10,0 <sup>a</sup>
20	10,0 <sup>a</sup>	10,0 <sup>a</sup>
40	10,0 <sup>a</sup>	10,0 <sup>a</sup>
60	10,0 <sup>a</sup>	10,0 <sup>a</sup>
Total	7,8±0,5 <sup>A</sup>	7,7±0,5 <sup>B</sup>

Média ± Erro padrão (n=9). Letra maiúscula é a diferença entre grupos; letra minúscula é a diferença o tempo no grupo. Duncan ( $p < 0,05$ ). T0 tempo basal e T5 imediatamente após a administração.

Em relação aos parâmetros fisiológicos, apresentamos os resultados dos grupos que receberam administração de dexmedetomidina por via intranasal (IN, n=9) e intramuscular (IM, n=9), sem o uso do reversor atipamezole.

A avaliação das variáveis fisiológicas em ratos submetidos à administração de dexmedetomidina por via intranasal (IN, n=9) e intramuscular (IM, n=9), sem o uso do reversor atipamezole, revelou diferenças estatisticamente significativas ao longo do tempo para pressão arterial sistólica (PAS).

A PAS inicial (T0) foi significativamente maior no grupo IM (124,4±4,2 mmHg) em comparação ao grupo IN (113,2±3,5 mmHg,  $p \leq 0,001$ ). Aos 10 e 20 minutos, observou-se um aumento progressivo em ambos os grupos, com valores mais elevados no grupo IM (139,6±6,3 mmHg) em relação ao grupo IN (130,0±4,7 mmHg). Após 40 minutos, a PAS começou a diminuir, sendo significativamente menor no grupo IN (110,7±3,1 mmHg aos 60 minutos) em comparação ao grupo IM (125,7±3,2 mmHg,  $p \leq 0,001$ ). A análise global indicou uma PAS média significativamente maior no grupo IM (130,8±2,4 mmHg) em relação ao grupo IN (123±2,2 mmHg,  $p \leq 0,001$ ).

Com relação à frequência cardíaca (FC), aos 10 minutos, os valores foram 206,4±9,7 bpm (IM) e 194,3±13,5 bpm (IN). Aos 20 e 40 minutos, houve uma leve redução da FC, mantendo-se ainda dentro de valores fisiológicos. No entanto, aos 60 minutos, o grupo IN apresentou uma queda mais acentuada da FC (179,6±6,1 bpm) em relação ao grupo IM (201,0±8,7 bpm,  $p \leq 0,001$ ). A média total de FC foi significativamente maior no grupo IM (198,8±4,4 bpm) em comparação ao grupo IN (188,3±4,3 bpm,  $p \leq 0,001$ ).

Os valores médios de SpO<sub>2</sub> permaneceram relativamente estáveis ao longo do tempo. Aos 10 minutos, a saturação foi de 93,78±1,3% (IM) e 94,67±0,7% (IN). Aos 60 minutos, os valores foram 95±1,4% (IM) e 95,9±0,6% (IN). A análise total mostrou que o grupo IN apresentou valores médios de SpO<sub>2</sub> significativamente mais elevados (95,2±0,4%) em comparação ao grupo IM (94,2±0,6%, p≤0,001).

A temperatura corporal manteve-se estável em ambos os grupos ao longo do tempo. Aos 10 minutos, os valores médios foram 38,2±0,2°C (IM) e 38,0±0,3°C (IN). Aos 60 minutos, os valores permaneceram semelhantes entre os grupos (38,1±0,2°C no IM e 38,0±0,2°C no IN, p≤0,001). Todos os dados acima citados encontram-se disponíveis na tabela 4.

**Tabela 4.** Variáveis fisiológicas ao longo do tempo em ratos utilizando dexmedetomidina por via intranasal (IN, n=9) e intramuscular (IM, n=9) sem o uso do reversor atipamezole.

Tempo	Variáveis							
	PAS - mmHg		FC - bpm		SPO2 (%)		T°C	
	IM	IN	IM	IN	IM	IN	IM	IN
0	124,4±4,2	113,2±3,5 <sup>b</sup>						
10	132,9±7,4	134,8±4,6 <sup>a</sup>	206,4±9,7 <sup>ns</sup>	194,3±13,5 <sup>ns</sup>	93,78±1,3 <sup>ns</sup>	94,67±0,7 <sup>ns</sup>	38,2±0,2 <sup>ns</sup>	38,0±0,3 <sup>ns</sup>
20	139,6±6,3	130,0±4,7 <sup>a</sup>	198,2±11,4 <sup>ns</sup>	192,1±7,2 <sup>ns</sup>	94,3±1,6 <sup>ns</sup>	95,8±1,0 <sup>ns</sup>	38,0±0,2 <sup>ns</sup>	38,1±0,3 <sup>ns</sup>
40	131,22±4,6	126,4±3,7 <sup>a</sup>	189,6±5,2 <sup>ns</sup>	187,2±5,7 <sup>ns</sup>	93,9±1,0 <sup>ns</sup>	94,4±0,7 <sup>ns</sup>	37,8±0,3 <sup>ns</sup>	38,0±0,2 <sup>ns</sup>
60	125,7±3,2	110,7±3,1 <sup>b</sup>	201,0±8,7 <sup>ns</sup>	179,6±6,1 <sup>ns</sup>	95,0±1,4 <sup>ns</sup>	95,9±0,6 <sup>ns</sup>	38,1±0,2 <sup>ns</sup>	38,0±0,2 <sup>ns</sup>
Total	130,8±2,4 <sup>A</sup>	123±2,2 <sup>B</sup>	198,8±4,4 <sup>A</sup>	188,3±4,3 <sup>B</sup>	94,2±0,6 <sup>A</sup>	95,2±0,4 <sup>B</sup>	38±0,1 <sup>A</sup>	38,0±0,1 <sup>B</sup>

Média ± Erro padrão (n=9). Letra maiúscula é a diferença entre grupos; letra minúscula é a diferença entre o tempo no grupo. Duncan (p<0,05). PAS: pressão arterial sistólica (mmHg); FC: frequência cardíaca, bpm: batimentos por minuto, Spo2: saturação periférica de oxigênio T: temperatura

.IM:

intramuscular,

IN:

intranasal.

Seguimos apresentando os resultados dos parâmetros fisiológicos, dos grupos que receberam administração de dexmedetomidina por via intranasal (IN, n=9) e intramuscular (IM, n=9), e receberam a administração de atipamezole em T20 para reversão dos efeitos sedativos da dexmedetomidina.

Com relação a PAS nos grupos que foram revertidos os efeitos da dexmedetomidina, no momento inicial (T0), os valores médios da PAS foram  $123,3 \pm 5,0$  mmHg (IM) e  $112,2 \pm 3,8$  mmHg (IN), sendo significativamente menores no grupo IN. Houve um aumento progressivo nos primeiros 20 minutos, atingindo os maiores valores registrados em T20 ( $147,4 \pm 4,3$  mmHg no grupo IM e  $135,1 \pm 4,0$  mmHg no grupo IN).

Após a administração do reversor (T30, T40 e T50 correspondendo a 10, 20 e 30 minutos pós-reversão, respectivamente), observou-se uma redução acentuada da PAS em ambos os grupos. Aos 10 minutos pós-reversão (T30), os valores caíram para  $105,6 \pm 7,1$  mmHg (IM) e  $108 \pm 4,4$  mmHg (IN). Essa tendência de diminuição se manteve em T40 ( $110,2 \pm 6,0$  mmHg no grupo IM e  $106,1 \pm 4,1$  mmHg no grupo IN) e T50 ( $112,7 \pm 4,9$  mmHg no grupo IM e  $107,4 \pm 3,8$  mmHg no grupo IN). A média total da PAS ao longo do estudo foi significativamente maior no grupo IM ( $122,7 \pm 3,1$  mmHg) quando comparado ao grupo IN ( $115,6 \pm 2,2$  mmHg,  $p \leq 0,001$ ), indicando que a via de administração influenciou os níveis pressóricos ao longo do experimento. Os dados indicam que a dexmedetomidina elevou a PAS nos primeiros 20 minutos, independentemente da via de administração. Entretanto, após a reversão com atipamezole, houve uma redução significativa da PAS, que se manteve estável nos 30 minutos seguintes. A via intramuscular resultou em valores médios de PAS ligeiramente superiores ao longo do estudo, sugerindo um efeito mais prolongado dessa via na modulação da pressão arterial.

A FC aumentou nos primeiros 20 minutos em ambos os grupos, com valores de  $234,2 \pm 3,5$  bpm (IM) e  $237,2 \pm 4,1$  bpm (IN) em T20. Em T30 (pós-reversão), os valores permaneceram elevados no grupo IN ( $235,3 \pm 8,1$  bpm), enquanto no grupo IM houve uma leve redução ( $229,7 \pm 3,5$  bpm). A média total da FC foi significativamente maior no grupo IN ( $236,3 \pm 4,0$  bpm) do que no grupo IM ( $228 \pm 5$  bpm,  $p \leq 0,001$ ).

A SpO<sub>2</sub> foi inferior nos primeiros 20 minutos, com valores mínimos em T10 e T20 ( $91,1 \pm 1,0\%$  no grupo IM e  $92,6 \pm 1,0\%$  no grupo IN). Após a reversão com atipamezole, observou-se um aumento significativo da SpO<sub>2</sub> em T30 ( $95,8 \pm 1,2\%$  IM e  $96,8 \pm 0,7\%$  IN,

$p \leq 0,001$ ), mantendo-se elevada nos tempos subsequentes. A média geral foi significativamente maior no grupo IN ( $94 \pm 1,0\%$ ) do que no grupo IM ( $92,7 \pm 0,9\%$ ,  $p \leq 0,001$ ).

Dados apresentados na tabela 5.

**Tabela 5.** Variáveis fisiológicas ao longo do tempo em ratos utilizando dexmedetomidina por via intranasal (IN, n=9) e intramuscular (IM, n=9) com o uso do reversor atipamezole em T20.

Tempo	Variáveis								
	PAS – mmHg		FC - bpm		SPO2 (%)		T°C		
	IM	IN	IM	IN	IM	IN	IM	IN	
0	123,3±5,0 <sup>bc</sup>	112,2±3,8 <sup>b</sup>							
10	137,1±6,8 <sup>ab</sup>	124,8±5,0 <sup>a</sup>	220±13,4 <sup>ns</sup>	236,4±7,7 <sup>ns</sup>	91,1±1,0 <sup>b</sup>	92,6±1,0 <sup>b</sup>	38,6±0,3 <sup>ns</sup>	38,3±0,2 <sup>ns</sup>	
20	147,4±4,3 <sup>a</sup>	135,1±4,0 <sup>a</sup>	234,2±3,5 <sup>ns</sup>	237,2±4,1 <sup>ns</sup>	91,2±2,0 <sup>b</sup>	92,6±1,0 <sup>b</sup>	38,5±0,2 <sup>ns</sup>	38,4±0,2 <sup>ns</sup>	
30	105,6±7,1 <sup>c</sup>	108±4,4 <sup>b</sup>	229,7±3,5 <sup>ns</sup>	235,3±8,1 <sup>ns</sup>	95,8±1,2 <sup>a</sup>	96,8±0,7 <sup>a</sup>	38,6±0,1 <sup>ns</sup>	38,6±0,1 <sup>ns</sup>	
40	110,2±6,0 <sup>c</sup>	106,1±4,1 <sup>b</sup>							
50	112,7±4,9 <sup>c</sup>	107,4±3,8 <sup>b</sup>							
Total	122,7±3,1 <sup>A</sup>	115,6±2,2 <sup>B</sup>	228±5 <sup>A</sup>	236,3±4,0 <sup>B</sup>	92,7±0,9 <sup>A</sup>	94±1,0 <sup>B</sup>	38,6±0,2 <sup>A</sup>	38,4±0,1 <sup>B</sup>	

Média ± Erro padrão (n=9). Letra maiúscula é a diferença entre grupos; letra minúscula é a diferença entre o tempo no grupo. Duncan (p<0,05).

PAS: pressão arterial sistólica (mmHg); FC: frequência cardíaca, bpm: batimentos por minuto, Spo2: saturação periférica de oxigênio T: temperatura. IM: intramuscular, IN: intranasal. Onde os tempos de T30, T40 e T50 representam 10, 20 e 30 minutos pós revertidos os efeitos.

Nos grupos sem reversão, a glicemia apresentou um aumento significativo ao longo do tempo. Em T0, os valores iniciais foram 117,8±5,0 mg/dL (IM) e 136±4,0 mg/dL (IN). Aos 20 minutos, observou-se um pico de 183,9±22 mg/dL (IM) e 259±19,1 mg/dL (IN,  $p \leq 0,001$ ). No tempo 60 minutos, os valores permaneceram elevados em ambos os grupos, com 177,3±16,5 mg/dL (IM) e 222,7±12,5 mg/dL (IN).

Nos grupos tratados com atipamezole, o comportamento glicêmico foi semelhante ao observado sem reversão. Os valores iniciais em T0 foram 117,8±5,0 mg/dL (IM) e 136±4,0 mg/dL (IN).

Em T20, os níveis glicêmicos atingiram 183,9±22 mg/dL (IM) e 259±19,1 mg/dL (IN). Após 30 minutos da reversão (equivalente a 60 minutos do protocolo sem reversão), a glicemia permaneceu elevada, com 177,3±16,5 mg/dL (IM) e 222,7±37,5 mg/dL (IN).

A média geral da glicemia foi significativamente maior no grupo IN em comparação ao grupo IM, tanto sem (159,7±10,6 mg/dL IM vs. 205,9±12,6 mg/dL IN,  $p \leq 0,001$ ) quanto com o uso do reversor (159,7±10,7 mg/dL IM vs. 205,9±12,6 mg/dL IN,  $p \leq 0,001$ ).

A administração de dexmedetomidina induziu um aumento da glicemia ao longo do tempo, independentemente da via de administração ou do uso de atipamezole. No entanto, o grupo IN apresentou valores glicêmicos significativamente mais elevados do que o grupo IM, sugerindo que a via de administração pode influenciar a resposta glicêmica à dexmedetomidina conforme visto na tabela 6.

**Tabela 6.** Valores da taxa glicêmica em mg/dL ao longo do tempo em minutos em ratos utilizando dexmedetomidina por via intramuscular (IM, n=9) e intranasal (IN, n=9), sem e com o uso do reversor atipamezole.

Tempo	GLICEMIA			
	SEM REVERSOR		COM REVERSOR	
	IM	IN	IM	IN
0	117,8±5,0 <sup>b</sup>	136±4,0 <sup>b</sup>	117,8±5,0 <sup>b</sup>	136±4,0 <sup>b</sup>
20	183,9±22 <sup>a</sup>	259±19,1 <sup>a</sup>	183,9±22,0 <sup>a</sup>	259±19,1 <sup>a</sup>
60 SR / 30 CR*	177,3±16,5 <sup>a</sup>	222,7±12,5 <sup>a</sup>	177,3±16,5 <sup>a</sup>	222,7±37,5 <sup>a</sup>
Total	159,7±10,6 <sup>A</sup>	205,9±12,6 <sup>B</sup>	159,7±10,7 <sup>A</sup>	205,9±12,6 <sup>B</sup>

Média ± Erro padrão (n=9). Letra maiúscula é a diferença entre grupos; letra minúscula é a diferença entre o tempo no grupo. \* 60SR= 60 minutos no grupo sem reversão, 30CR= 30 minutos no grupo com reversão. Duncan ( $p < 0,05$ ).

## Discussão

Os resultados referentes ao tempo para o início da sedação foram menores na via IN em comparação à via IM, demonstrando que a via de administração influencia na velocidade do efeito sedativo. A via IN apresentou um início mais rápido, semelhante ao observado desta via em estudos com cães (Micieli *et al.*, 2017) e coelhos (Yanmas *et al.*, 2022; Okur *et al.*, 2023), proporcionando uma sedação eficaz (Kiane *et al.*, 2022).

A rápida ação do antagonista foi evidente na via IM, com efeito significativamente melhor na via IN. Neste estudo, os animais rapidamente retomaram a locomoção e estavam aptos a retornar ao seu ambiente, minimizando os efeitos indesejados da sedação prolongada com dexmedetomidina (Xie; Fox, 2023). Resultados semelhantes foram observados em outras espécies, como na reversão da xilazina pela via IN em cães (Focken; Woodsworth; Loewen, 2024), na comparação entre as vias IN e IM para a reversão do atipamezole após o uso de medetomidina em cães (Jafarbeglou *et al.*, 2024), em felinos submetidos a altas doses de medetomidina (Diggelmann *et al.*, 2023), na reversão da sedação com medetomidina em equinos (Mascarenhas *et al.*, 2024) e em pombos anestesiados com medetomidina e cetamina (Memon *et al.*, 2021).

A escala de sedação adotada neste estudo é demonstrada como altamente eficiente, proporcionando uma avaliação rápida, objetiva e direta dos efeitos do medicamento. Sua aplicação eliminou a necessidade de testes às cegas, otimizando a análise dos resultados. Além disso, a metodologia permitiu que o mesmo pesquisador administrasse o fármaco, independentemente da via de administração, e posteriormente conduzisse a observação do animal no teste de campo aberto, garantindo maior uniformidade na coleta de dados (Sun *et al.*, 2024; Yaprak *et al.*, 2024).

Outro grande diferencial dessa escala é a adaptação específica para a sedação na espécie estudada, aliando praticidade e precisão à avaliação comportamental. Inspirada na renomada escala de Basso, Beattie e Bresnahan (1995), a presente proposta mantém sua robustez metodológica, mas com aprimoramentos que a tornam ainda mais adequada para estudos envolvendo sedação. Dessa forma, essa abordagem representa um avanço significativo na padronização e confiabilidade da avaliação farmacológica, contribuindo para a reprodutibilidade dos resultados e para a otimização das pesquisas na área.

A escala de sedação proposta neste estudo demonstra-se uma ferramenta essencial para a análise detalhada da evolução dos escores de sedação ao longo do tempo, possibilitando

uma avaliação detalhada e objetiva dos efeitos do fármaco utilizado para a contenção de animais de laboratório (Wharton *et al.*, 2024; Martel; Doss; Mans, 2021).

No grupo sem reversão, os escores encontrados são constantes, consolidando a eficácia do protocolo na redução dos estímulos externos e na promoção da ansiólise. Desta forma, a aplicação da escala não apenas quantificou a sedação com alta confiabilidade, mas também garantiu a padronização da avaliação ao longo do tempo, tornando-se um instrumento indispensável para estudos farmacológicos (Bennett; Lewis, 2022; Limprasutr *et al.*, 2021; Lindh; Meller; Raekallio, 2024).

A via intramuscular demonstrou uma sedação mais intensa em comparação à via intranasal, destacando-se como a opção mais eficaz para a manutenção prolongada dos efeitos sedativos.

Esse achado corrobora estudos realizados em coelhos (Yanmas *et al.*, 2022) e reforça a influência da via de administração na resposta farmacológica. A diferença observada pode ser atribuída às características de absorção e ao tempo de meia-vida do medicamento em cada via, aspectos essenciais da farmacocinética. Enquanto a administração intramuscular resulta em uma concentração plasmática mais alta em comparação à via intranasal, potencializando o efeito sedativo (Di Cesari *et al.*, 2019; Santangelo *et al.*, 2019).

A regressão na pontuação da escala ocorreu rapidamente ao longo do tempo nos grupos que receberam o antagonista, confirmando sua eficácia. Esse efeito está relacionado à alta especificidade do fármaco pelos receptores alfa-2 (Frau *et al.*, 2022), sendo mais evidente na reversão pela via intranasal. A diferença no tempo de recuperação entre as vias analisadas pode ser atribuída às características próprias da administração intranasal, que evita o metabolismo de primeira passagem e permite que quantidades adequadas do fármaco atinjam rapidamente o sistema nervoso central (Erdo *et al.*, 2018). Além disso, a vascularização do epitélio olfativo favorece a absorção eficiente dos medicamentos utilizados (Oti; Idris; McMillan, 2024).

A análise da pressão arterial sistólica ao longo do estudo evidenciou diferenças importantes entre as vias de administração, ressaltando o impacto da via intramuscular na modulação hemodinâmica. A administração intramuscular comprovada em um grau mais acentuado de hipertensão, indicando um efeito mais prolongado dessa via na resposta cardiovascular. Esse achado reforça a influência da ativação dos receptores alfa-2b na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, promovendo vasoconstrição e aumento da pressão arterial (Kamibayashi *et al.*, 2000).

Além disso, a dexmedetomidina modula a hemodinâmica de forma diferenciada, dependendo da via utilizada, intensificando a resposta hipertensiva por meio da ativação dos receptores adrenérgicos alfa-1 e alfa-2 no endotélio vascular (Pan et al., 2021). Esse efeito, que é dose-dependente, está diretamente relacionado à concentração plasmática do fármaco (Santangelo *et al.*, 2019), o que explica o aumento inicial da pressão arterial após a administração intramuscular, seguido por uma queda progressiva à medida que o efeito farmacológico se dissipa (Slingsby; Murrell; Taylor, 2010; Gioeni *et al.*, 2020).

A reversão com atipamezole desencadeou um efeito hipotensor transitório, caracterizado pela redução momentânea da pressão arterial sistólica antes do retorno aos valores basais. Isso ocorre devido ao bloqueio dos receptores alfa-2, promovendo relaxamento do músculo liso vascular, vasodilatação e consequente diminuição da pressão arterial (Schwartz *et al.*, 2024).

A presente análise da frequência cardíaca (FC) demonstra a influência da farmacocinética na resposta autonômica, evidenciada pelas diferenças significativas entre as vias de administração. Conforme demonstrado, a via intramuscular (IM) apresentou valores médios mais elevados de FC no grupo sem reversão, enquanto a via intranasal (IN) resultou em valores superiores no grupo submetido à reversão. Este achado está alinhado com a literatura, uma vez que a maior concentração plasmática do fármaco na via IM impacta diretamente a modulação cardiovascular (Santangelo *et al.*, 2019).

Além disso, a bradicardia observada é um efeito esperado dos agonistas alfa-2, resultando não apenas do bloqueio central desses receptores, mas também da inibição dos canais de acetilcolinesterase e canais de sódio (Wujtewicz *et al.*, 2023). O aumento da atividade vagal colinérgica, mediado pela estimulação do receptor muscarínico M2, contribui para esse efeito (Rampa *et al.*, 2023). Estudos prévios já demonstraram a bradicardia como um achado comum na administração de xilazina, medetomidina e dexmedetomidina, especialmente quando associadas à cetamina em cães (Guzel *et al.*, 2018), bem como na administração intravenosa de dexmedetomidina em humanos (Alves *et al.*, 2024).

Entretanto, algumas pesquisas sugerem que nem sempre a dexmedetomidina influencia a FC de maneira significativa. Por exemplo, um estudo avaliando a petidina na resposta cardiovascular e sedativa da dexmedetomidina em cães não encontrou variações significativas na FC (Grint; Burford; Dugdale, 2009). Da mesma forma, a reversão com atipamezole em macacos cynomolgus não alterou consideravelmente esse parâmetro fisiológico (Schwartz *et al.*, 2024). Esses achados reforçam a necessidade de considerar fatores adicionais, como espécie e associação com outros fármacos, ao interpretar os efeitos

da dexmedetomidina na FC. Além disso, a literatura sugere que a dexmedetomidina pode apresentar propriedades cardioprotetoras, sendo útil em cenários clínicos onde a prevenção da taquicardia é desejável (Xiao *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2022).

A análise da saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) também corrobora achados prévios. A redução inicial após a sedação e a recuperação progressiva ao longo do tempo, principalmente após a reversão, são condizentes com a literatura. A superioridade da SpO<sub>2</sub> na via IN em relação à IM ao final da análise reforça a hipótese de que a administração intranasal pode resultar em melhor oxigenação (Bellini; Benedictis, 2023). Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo comparando dexmedetomidina e propofol combinados com cetamina para sedação processual em adultos (Esmailian *et al.*, 2023). Contudo, a queda transitória da SpO<sub>2</sub> pode estar associada à vasoconstrição local promovida pelo fármaco (Cortes-Ledesmas *et al.*, 2023).

Importante ressaltar que, diferentemente de outros sedativos, a dexmedetomidina não compromete significativamente a função da musculatura diafragmática, permitindo a manutenção da respiração espontânea e reduzindo o risco de hipoxemia durante procedimentos sedativos (Yun *et al.*, 2022).

A temperatura (T°C) foi mantida estável durante todo o experimento, sem grandes variações, pois todos os animais foram colocados em uma câmara de temperatura controlada antes dos testes, conectada a um sistema de aquecimento no laboratório, o que impediu a perda de calor para o ambiente. Esse controle evitou dois problemas: primeiro, a hipotermia (Rufiange *et al.*, 2021), uma vez que os animais possuem uma superfície corporal reduzida, e, em caso de hipotermia, ocorre vasoconstrição nos vasos da cauda, dificultando a medição da PAS (Biagiarelli, 2022).

A taxa glicêmica aumentou significativamente em relação aos valores basais com o decorrer do tempo em todos os grupos analisados, o que pode ser explicado fisiologicamente pela ativação dos receptores alfa 2-adrenérgicos pós-sinápticos nas células beta pancreáticas, resultando em hiperglicemia devido ao bloqueio da liberação de insulina (Fagerholm *et al.*, 2004). Esse efeito é dependente da dose; em doses elevadas, ocorre a inibição da sinalização de uma das vias de exocitose das vesículas de insulina, suprimindo a secreção de insulina estimulada pela glicose nas células beta pancreáticas, sem causar citotoxicidade e sem afetar os canais envolvidos na secreção de insulina (Kusuniki *et al.*, 2025).

Outros modelos experimentais devem ser comparados aos mesmos procedimentos anestésicos aqui apresentados, como uma forma de redução de risco a diversas espécies

animais; não só em modelos de experimentação, mas como análise para outras espécies animais em que procedimentos anestésicos de curta duração devem ser empregados.

### **Conclusão**

Este estudo comparativo entre as vias intranasal (IN) e intramuscular (IM) de dexmedetomidina em ratos de laboratório revelou diferenças significativas na sedação e reversão dos efeitos sedativos. A via IN proporcionou indução e reversão mais rápidas, sendo ideal para situações que exigem agilidade, enquanto a via IM ofereceu sedação mais intensa e prolongada, com maior impacto na pressão arterial e glicemia, o que pode ser útil em casos de sedação prolongada. A escala de sedação proposta se mostrou eficaz e confiável para a avaliação objetiva e padronizada dos efeitos do fármaco, facilitando a reprodutibilidade dos resultados. A implementação do protocolo de sedação com dexmedetomidina, especialmente pela via IN, é promissora para experimentos que exigem rápida sedação e recuperação, proporcionando um bom grau de imobilidade, como em exames de imagem, por exemplo. Contudo, a escolha da via deve ser ajustada conforme os objetivos do estudo, levando em consideração os efeitos fisiológicos e comportamentais observados.

## Referências

- ALVES, L. S. *et al.* Farmacocinética e farmacodinâmica da dexmedetomidina intravenosa ( $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) em cães. **Research in Veterinary Science**, v. 171, p. 105229, 2024.
- BASSO, D. Michele; BEATTIE, Michael S.; BRESNAHAN, Jacqueline C. Uma escala de classificação locomotora sensível e confiável para testes de campo aberto em ratos. **Journal of neurotrauma**, v. 12, n. 1, p. 1-21, 1995.
- BELLINI, L; DE BENEDICTIS, G. M. Índice de reserva de oxigênio como ferramenta para monitorar quatro técnicas de suplementação de oxigênio em diferentes taxas de fluxo em cães sedados com dexmedetomidina e um opioide. **Animals**, v. 13, n. 19, p. 3077, 2023.
- BENNETT, K.; LEWIS, K. Sedação e anestesia em roedores. **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, v. 25, n. 1, p. 211-255, 2022.
- BIGIARELLI, K. J. Termorregulação de roedores: Considerações para medições de pressão arterial na cauda. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 61, n. 5, p. 406-411, 2022.
- CORTES-LEDESMA, C. *et al.* Dexmedetomidina afeta a atividade cerebral em recém-nascidos prematuros. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 108, n. 3, p. 316-318, 2023.
- DIGGELMANN, A. R. *et al.* Atipamezole reverte alterações cardiovasculares induzidas por medetomidina em altas doses em gatos submetidos à sedação para coleta de sêmen. **Animals**, v. 13, n. 12, p. 1909, 2023.
- DI CESARE, F. *et al.* Clinical pharmacokinetics of a dexmedetomidine–methadone combination in dogs undergoing routine anaesthesia after buccal or intramuscular administration. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 42, n. 4, p. 392-400, 2019.
- DISNER, G. R. Métodos alternativos à experimentação animal: aspectos éticos, históricos e legais no Brasil. **Evidência**, v. 19, n. 2, p. 259-274, 2019.
- ERDO, F. *et al.* Avaliação da entrega intranasal de administração de drogas para direcionamento cerebral. **Brain Research Bulletin**, 143, 145-170, 2018.
- ESMAILIAN, M. *et al.* Dexmedetomidina versus propofol: Uma combinação eficaz com cetamina para sedação processual em adultos: Um ensaio clínico randomizado. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 73, p. 95-101, 2023.
- FAGERHOLM, V. *et al.* Altered glucose homeostasis in  $\alpha 2\text{A}$ -adrenoceptor knockout mice. **European journal of pharmacology**, v. 505, n. 1-3, p. 243-252, 2004.
- FOCKEN, A. P.; WOODSWORTH, J. M.; LOEWEN, J. M. Avaliação do uso de atipamezol intranasal para reverter os efeitos sedativos da xilazina em cães. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 34, n. 1, p. 57-62, 2024.
- FRAU, R. *et al.* O potente antagonista do receptor adrenérgico  $\alpha 2$  RS 79948 também inibe os receptores D2 da dopamina: comparação com atipamezol e racloprida. **Neuropharmacology**, v. 217, p. 109192, 2022.

- GIOENI, D. *et al.* Administração oral transmucosa ou intramuscular da combinação dexmedetomidina–metadona em cães: Efeitos sedativos e fisiológicos. **Animals** , v. 10, n. 11, p. 2057, 2020.
- GRIMM, K. A. *et al.* **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**, 5ª edição. Editora Gen/Roca, 2017.
- GRINT, N. J.; BURFORD, J.; DUGDALE, A. H. A. Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs?. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 2, p. 62-66, 2009.
- GUZEL, O. *et al.* Avaliação dos efeitos cardiorrespiratórios dos agonistas dos adrenoreceptores alfa-2 xilazina, medetomidina e dexmedetomidina em combinação com cetamina em cães. **Veterinární medicína** , v. 63, n. 12, p. 546-554, 2018.
- HAASBROEK-PHEIFFER, A. *et al.* In vitro and ex vivo experimental models for evaluation of intranasal systemic drug delivery as well as direct nose-to-brain drug delivery. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 44, n. 1, p. 94-112, 2023.
- IRWIN, M. R. *et al.* Efeitos fisiológicos básicos da mistura de cetamina-xilazina como preparação anestésica geral para cirurgias em roedores. **Brain research** , v. 1804, p. 148251, 2023.
- JAFARBEGLOU, M. *et al.* Comparação de atipamezol intranasal por atomização ou gotas com injeção intramuscular para reverter os efeitos sedativos da medetomidina em cães saudáveis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care** , v. 34, n. 6, p. 530-538, 2024.
- KAMIBAYASHI, YOSHIO TANAKA MAKOTO *et al.* Ação relaxante do derivado de azuleno-1-carboxamidina N1, N1-dimetil-N2-(2-piridilmetil)-5-isopropil-3, 8-dimetilazuleno-1-carboxamidina (HNS-32) na artéria coronária suína. **Pharmacy and Pharmacology Communications** , v. 6, n. 9, p. 397-404, 2000.
- KIANI, A. K. *et al.* Ethical considerations regarding animal experimentation. **Journal of preventive medicine and hygiene**, v. 63, n. 2 Suppl 3, p. E255, 2022.
- KUSUNOKI, M. *et al.* Dexmedetomidina suprime a secreção de insulina estimulada por glicose em células  $\beta$  pancreáticas. **FEBS Open Bio** 2025 .
- LIMPRASUTR, V. *et al.* Tiletamina/zolazepam e dexmedetomidina com tramadol fornecem anestesia geral eficaz em ratos. **Animal Models and Experimental Medicine** , v. 4, n. 1, p. 40-46, 2021.
- LINDBERG, F. A.; NORDENANKAR, K.; FREDRIKSSON, R. Camundongos knockout SLC38A10 apresentam um peso corporal reduzido e um comportamento de risco aumentado no teste de campo aberto. **Frontiers in Behavioral Neuroscience** , v. 16, p. 840987, 2022
- LINDH, E.; MELLER, A.; RAEKALLIO, M. Efeitos do vatinoxan em ratos sedados com uma combinação de medetomidina, midazolam e fentanil. **Acta Veterinaria Scandinavica** , v. 66, n. 1, p. 23, 2024.
- LÓPEZ-RAMIS, V.; CANFRÁN, S.; DE SEGURA, I. A. G. Comparação dos efeitos sedativos da dexmedetomidina intranasal ou intramuscular em baixas doses em cães

saudáveis: um ensaio clínico randomizado. **Anestesia e Analgesia Veterinária**, v. 49, n. 6, pág. 572-579, 2022.

LUCA, C. *et al.* Anesthesia protocols in laboratory animals used for scientific purposes. **Acta Bio Medica: Atenei Parmensis**, v. 89, n. 3, p. 337, 2018.

MAESTRI, E. The 3Rs principle in animal experimentation: A legal review of the state of the art in Europe and the case in Italy. **BioTech**, v. 10, n. 2, p. 9, 2021.

MARTEL, A.; DOSS, G. A.; MANS, C. Avaliação dos efeitos do volume de injeção intramuscular na sedação induzida por midazolam-butorfanol em pombos domésticos (*Columba livia*). **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 37, p. 3-7, 2021.

MASCARENHAS, C. *et al.* Efeito do atipamezol intramuscular na altura da cabeça e nos escores de sedação em cavalos sedados com detomidina. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 2024.

MCILWRAITH, E. K. *et al.* Camundongos knockout de Phoenixin não mostram comprometimento na fertilidade ou diferenças na resposta metabólica a uma dieta rica em gordura, mas exibem diferenças comportamentais em um teste de campo aberto. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 36, n. 10, p. e13398, 2024.

MEMON, Atta Muhammad *et al.* Benefícios da incorporação de atipamezol na anestesia com medetomidina-cetamina em pombos. **Pakistan Journal of Zoology**, v. 53, n. 6, 2021.

MICIELI, F. *et al.* Efeitos sedativos e cardiovasculares da dexmedetomidina intranasal ou intramuscular em cães saudáveis. **Veterinary anesthesia and analgesia**, v. 44, n. 4, p. 703-709, 2017.

OH, S. S.; NARVER, H. L. Anestesia e analgesia em camundongos e ratos. **Current Protocols**, v. 4, n. 2, p. e995, 2024.

OKUR, S. *et al.* Sedative and cardiopulmonary effects of intranasal butorphanol with midazolam or dexmedetomidine in New Zealand white rabbits. **Veterinary Record**, v. 193, n. 1, p. no-no, 2023.

OTI, V. B.; IDRIS, A.; MCMILLAN, N. A. Intranasal antivirals against respiratory syncytial virus: the current therapeutic development landscape. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 22, n. 8, p. 647-657, 2024.

PACHALY, J. R. Terapêutica por extrapolação Alométrica in: CUBAS, Z. S. J. C. R. & CATÃO-DIAS, J. L. (Org.). Tratado de Animais Selvagens – medicina veterinária. 1 ed. São Paulo: Roca, p. 1215 – 1223, 2006.

PACHALY, J. R.;BRITO, V. Interspecific allometric scaling. In: FOWLER, M.E.; CUBAS, P. R. **Biology, Medicine and Surgery of South American Wild Animals**, Iowa University Press, p. 475-481 2001.

PAN, S. *et al.* Eficácia e segurança da pré-medicação com dexmedetomidina em anestesia balanceada: uma revisão sistemática e meta-análise em cães. **Animals**, v. 11, n. 11, p. 3254, 2021.

- RAMPA, L. *et al.* Potenciais efeitos protetores cardiológicos de inibidores de acetilcolinesterase em pacientes com demência leve a moderada. **The American Journal of Cardiology** , v. 200, p. 162-170, 2023.
- RUFIANGE, M. *et al.* Pré-aquecimento após pré-medicação limita a hipotermia antes e durante a anestesia em ratos Sprague-Dawley (*Rattus norvegicus*). **Canadian Journal of Veterinary Research** , v. 85, n. 2, p. 106-111, 2021.
- SCHWARTZ, K. *et al.* Efeitos do atipamezol em parâmetros fisiológicos selecionados em macacos cynomolgus (*Macaca fascicularis*). **Revista de primatologia médica** , v. 53, n. 1, pág. e12682, 2024.
- SANTANGELO, B. *et al.* Dexmedetomidina intranasal em beagles saudáveis: Um estudo ecocardiográfico e farmacocinético/farmacodinâmico. **The Veterinary Journal** , v. 251, p. 105346, 2019.
- SLINGSBY, L. S.; MURRELL, J. C.; TAYLOR, P. M. Combination of dexmedetomidine with buprenorphine enhances the antinociceptive effect to a thermal stimulus in the cat compared with either agent alone. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 37, n. 2, p. 162-170, 2010.
- SUN, S. *et al.* Células-tronco mesenquimais derivadas de cordão umbilical humano aliviam o estresse imunológico induzido por valproato e a deficiência social em ratos. **Frontiers in Psychiatry** , v. 15, p. 1431689, 2024.
- SUZUKI, M. *et al.* Efeitos do agonista do receptor de orexina 2 danavorexton na emergência da anestesia geral e sedação induzida por opioides, depressão respiratória e analgesia em ratos e macacos. **British Journal of Anaesthesia** , v. 132, n. 3, p. 541-552, 2024.
- VODOVAR, D. *et al.* Mecanismos de depressão respiratória induzida pela combinação de buprenorfina e diazepam em ratos. **British Journal of Anaesthesia** , v. 128, n. 3, p. 584-595, 2022.
- WANG, W. *et al.* Efeito da dexmedetomidina em taquiarritmias após cirurgia cardíaca: uma revisão sistemática e meta-análise. **Journal of Cardiovascular Pharmacology** , v. 79, n. 3, p. 315-324, 2022.
- WHARTON, K. N. *et al.* Eficácia da sedação de midazolam em conjunto com cetamina e alfaxalona em porquinhos-da-índia fêmeas de laboratório (*Cavia porcellus*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science** , v. 63, n. 5, p. 572-580, 2024.
- WUJTEWICZ, M. *et al.* Avaliação da relação entre o tônus autonômico basal e os efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina. **Pharmaceuticals** , v. 16, n. 3, p. 354, 2023.
- XIAO, M. *et al.* Efeito da dexmedetomidina em pacientes de cirurgia cardíaca. **Journal of Cardiovascular Pharmacology** , v. 81, n. 2, p. 104-113, 2023.
- XIE, Z.; FOX, A. P. Emergência rápida da sedação com dexmedetomidina em ratos Sprague Dawley ao reaproveitar um antagonista competitivo do receptor  $\alpha$ 2-adrenérgico em combinação com cafeína. **BMC anesthesiology** , v. 23, n. 1, p. 39, 2023.
- YANMAZ, L. E. *et al.* Efeitos da administração intramuscular e intranasal de midazolam-dexmedetomidina na sedação e em algumas variáveis cardiopulmonares em coelhos brancos da Nova Zelândia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** , v. 49, n. 1, p. 113-117, 2022.

YAPRAK, G. *et al.* Administração de cetamina intranasal em baixa dose exerce efeito neuroprotetor em modelo de lesão por irradiação de cérebro inteiro em ratos wistar. **Radiation and Environmental Biophysics** , v. 63, n. 3, p. 323-336, 2024.

YUKI, K. O mecanismo imunomodulador da dexmedetomidina. **Imunofarmacologia internacional** , v. 97, p. 107709, 2021.

YUN, H. J. *et al.* Efeitos da dexmedetomidina na atividade do diafragma medida por ultrassonografia em pacientes com respiração espontânea. **International Journal of Medical Sciences** , v. 19, n. 11, p. 1631, 2022.

### 3. CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo comparativo entre as vias de administração intranasal (IN) e intramuscular (IM) da dexmedetomidina em ratos de laboratório forneceu insights importantes para a escolha do protocolo de sedação ideal, destacando as vantagens e limitações de cada via. A via IN apresentou início de sedação mais rápido, recuperação mais ágil e melhores níveis de oxigenação, especialmente quando combinada com o reversor atipamezole, tornando-se uma opção vantajosa para procedimentos que exigem indução rápida e reversão eficiente. Em contrapartida, a via IM resultou em sedação mais intensa e prolongada, com efeitos mais pronunciados na pressão arterial e glicemia, o que pode ser preferível em situações que demandam sedação mais profunda e duradoura. A escala de sedação proposta mostrou-se eficaz e confiável para avaliação objetiva dos efeitos da dexmedetomidina, proporcionando uma abordagem padronizada e reprodutível na mensuração da sedação reversão. Com base nesses achados, a implementação do protocolo de sedação e reversão utilizando a dexmedetomidina e o atipamezole, especialmente pela via IN, oferece uma alternativa valiosa para estudos que exigem rápida indução e recuperação com o uso do reversor, enquanto a via IM pode ser escolhida para sedação mais prolongada. A seleção da via de administração deve, portanto, ser cuidadosamente ajustada de acordo com os objetivos clínicos e as necessidades específicas de cada experimento.

## 4. ANEXOS

### ANEXO 1 - Certificado de comitê de ética envolvendo experimentação animal.



#### UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR

Reconhecida pela Portaria - MEC Nº 1580, DE 09/11/93 - D.O.U. 10/11/93

**Mantenedora: Universidade Paranaense - UNIPAR LTDA**

Coordenadoria de Pós-Graduação - COPG

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CEPEEA)

#### CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "AVALIAÇÃO DOS EFEITOS SEDATIVOS DA DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL EM RATOS", protocolo 41398/2024, sob a responsabilidade de SALVIANO TRAMONTIN BELETTINI, - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº. 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), tendo sido aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Universidade Paranaense - UNIPAR em reunião realizada em 06/02/2024.

We hereby certify that the project "AVALIAÇÃO DOS EFEITOS SEDATIVOS DA DEXMEDETOMIDINA INTRANASAL EM RATOS", protocol n.41398/2024, under the responsibility of SALVIANO TRAMONTIN BELETTINI - involving production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (with the exception of Man), for scientific or teaching purposes - complies with Law n. 11.794, published on October 8, 2008, by Decree n. 6.899 of July 15, 2009, and with norms published by the Brazilian Council for the Control of Animal Experiments (CONCEA), and approved by the COMMITTEE FOR ETHICS IN THE USE OF ANIMALS (CEUA) of UNIPAR - Universidade Paranaense at the meeting held on 02/06/2024.

UMUARAMA - PR, 14/03/2025.

Salviano Tramontin Beletini  
Presidente CEPEEA/UNIPAR

Registro Nº:41398



#### UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR

Reconhecida pela Portaria - MEC Nº 1580, DE 09/11/93 - D.O.U. 10/11/93

**Mantenedora: Universidade Paranaense - UNIPAR LTDA**

Coordenadoria de Pós-Graduação - COPG

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CEPEEA)

Vigência do Projeto / Duration of the Project	Fevereiro a Novembro de 2024
Espécie/Linhagem / Species/Pedigree	Rato heterogênico / Rattus Norvegicus da linhagem Wistar
Nº de animais / N. of animals	36
Peso/Idade / Weight/Age	250 gramas / 60 dias
Sexo / Sex	Não Definido / Undefined
Origem / Origin	Biotério

**ANEXO 2** – Normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT NBR 6023:2018.

## ABNT NBR 6023:2018

### 7.1 Monografia no todo

Inclui livro e/ou folheto (manual, guia, catálogo, enciclopédia, dicionário, entre outros) e trabalho acadêmico (tese, dissertação, trabalho de conclusão de curso, entre outros).

**7.1.1** Os elementos essenciais para livro e/ou folheto são: autor, título, subtítulo (se houver), edição (se houver), local, editora e data de publicação. Quando necessário, acrescentam-se elementos complementares à referência para melhor identificar o documento.

#### EXEMPLO 1

— Elementos essenciais

LUCK, Heloisa. **Liderança em gestão escolar**. 4. ed. Petrópolis: Vozes, 2010.

— Elementos complementares

LUCK, Heloisa. **Liderança em gestão escolar**. 4. ed. Petrópolis: Vozes, 2010. 165 p., 18 cm. (Cadernos de gestão, v. 4). Bibliografia: p. 149-155. ISBN 978-85-3263-62-01.

#### EXEMPLO 2

— Elementos essenciais

BAUMAN, Zygmunt. **Globalização: as conseqüências humanas**. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 1999.

— Elementos complementares

BAUMAN, Zygmunt. **Globalização: as conseqüências humanas**. Tradução: Marcus Penchel. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 1999. 145 p. Título original: Globalization: the human consequences. ISBN 85-7110-495-6.

#### EXEMPLO 3

— Elementos essenciais

GOMES, A. C.; VECHI, C. A. **Estática romântica: textos doutrinários comentados**. São Paulo: Atlas, 1992.

— Elementos complementares

GOMES, A. C.; VECHI, C. A. **Estática romântica: textos doutrinários comentados**. Tradução Maria Antonia Simões Nunes, Duílio Colombini. São Paulo: Atlas, 1992. 186 p.

**7.1.2** Os elementos essenciais para trabalho acadêmico são: autor, título, subtítulo (se houver), ano de depósito, tipo do trabalho (tese, dissertação, trabalho de conclusão de curso e outros), grau (especialização, doutorado, entre outros) e curso entre parênteses, vinculação acadêmica, local e data de apresentação ou defesa. Quando necessário, acrescentam-se elementos complementares à referência para melhor identificar o documento.

#### EXEMPLO 1

— Elementos essenciais

AGUIAR, André Andrade de. **Avaliação da microbiota bucal em pacientes sob uso crônico de penicilina e benzatina**. 2009. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

## EXEMPLO 2

- Elementos essenciais

ALVES, Daian Péricles. **Implementação de conceitos de manufatura colaborativa**: um projeto virtual. 2008. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Engenharia Industrial Mecânica) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2008.

## EXEMPLO 3

- Elementos essenciais

RODRIGUES, Ana Lúcia Aquilas. **Impacto de um programa de exercícios no local de trabalho sobre o nível de atividade física e o estágio de prontidão para a mudança de comportamento**. 2009. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

- Elementos complementares

RODRIGUES, Ana Lúcia Aquilas. **Impacto de um programa de exercícios no local de trabalho sobre o nível de atividade física e o estágio de prontidão para a mudança de comportamento**. Orientador: Mario Ferreira Junior. 2009. 82 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

## 7.2 Monografia no todo em meio eletrônico

Inclui livros e/ou folhetos e trabalhos acadêmicos em meio digital ou eletrônico (disquetes, CD-ROM, DVD, *online* e outros).

**7.2.1** Para documentos em meio eletrônico, as referências devem obedecer aos padrões indicados para os documentos monográficos no todo, de acordo com 7.1, acrescidas da descrição física do suporte (CD, DVD, *pen drive*, *e-book*, *blu-ray disc* e outros).

## EXEMPLO 1

- Elementos essenciais

KOOGAN, André; HOUAISS, Antônio (ed.). **Enciclopédia e dicionário digital 98**. São Paulo: Delta: Estadão, 1998. 5 CD-ROM.

## EXEMPLO 2

- Elementos essenciais

GODINHO, Thais. **Vida organizada**: como definir prioridades e transformar seus sonhos em objetivos. São Paulo: Gente, 2014. *E-book*.

**7.2.2** Para documentos disponíveis *online*, seguir o descrito em 6.6. Quando necessário, acrescentar elementos complementares à referência para melhor identificar o documento, como o horário, o número DOI, entre outros.

## EXEMPLO 1

- Elementos essenciais

BAVARESCO, Agemir; BARBOSA, Evandro; ETCHEVERRY, Katia Martin (org.). **Projetos de filosofia**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2011. *E-book*. Disponível em: <http://ebooks.pucrs.br/edipucrs/projetosdefilosofia.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2011.

**ABNT NBR 6023:2018**

## — Elementos complementares

BAVARESCO, Agemir; BARBOSA, Evandro; ETCHEVERRY, Katia Martin (org.). **Projetos de filosofia**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2011. *E-book* (213 p.). (Coleção Filosofia). ISBN 978-85-397-0073-8. Disponível em: <http://ebooks.pucrs.br/edipucrs/projetosdefilosofia.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2011.

## EXEMPLO 2

## — Elementos essenciais

COELHO, Ana Cláudia. **Fatores determinantes de qualidade de vida física e mental em pacientes com doença pulmonar intersticial**: uma análise multifatorial. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/16359/000695147.pdf?sequence=1>. Acesso em: 4 set. 2009.

## EXEMPLO 3

## — Elementos essenciais

ALVES, Castro. **Navio negreiro**. [S. l.]: Virtual Books, 2000. Disponível em: <http://www.terra.com.br/virtualbooks/freebook/port/Lport2/navionegreiro.htm>. Acesso em: 10 jan. 2002.

## EXEMPLO 4

## — Elementos essenciais

CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1994. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/editora/media/05-PMISB.pdf>. Acesso em: 4 set. 2009.

## EXEMPLO 5

## — Elementos essenciais

SAYERS, R. **Principles of awareness-raising**: for information literacy, a case study. Bangkok: UNESCO Bangkok, 2006. Disponível em: [http://portal.unesco.org/ci/en/files/22439/11510733461Principles\\_of\\_AwarenessRaising\\_19th\\_April\\_06.pdf/Principles%2Bof%2BAwareness\\_Raising\\_19th%2BApril%2B06.pdf](http://portal.unesco.org/ci/en/files/22439/11510733461Principles_of_AwarenessRaising_19th_April_06.pdf/Principles%2Bof%2BAwareness_Raising_19th%2BApril%2B06.pdf). Acesso em: 23 abr. 2010.

## EXEMPLO 6

## — Elementos complementares

LOEVINSOHN, Benjamin. **Performance-based contracting for health services in developing countries**: a toolkit. Washington, DC: The World Bank, 2008. 202 p. (Health, Nutrition, and Population Series, 44821). ISBN 978-0-8213-7536-5. DOI 10.1596/978-0-8213-7536-5. Disponível em: <http://www.who.int/management/resources/finances/CoverSection1.pdf>. Acesso em: 7 maio 2010.

**7.3 Parte de monografia**

Inclui seção, capítulo, volume, fragmento e outras partes de uma obra, com autor e/ou título próprios.

Os elementos essenciais são: autor e título da parte, seguidos da expressão *In*: ou *Separata de*:, e da referência completa da monografia no todo. No final da referência, deve-se informar a descrição física da parte. Quando necessário, acrescentam-se elementos complementares à referência para melhor identificar o documento.

## EXEMPLO 1

- Elementos essenciais

SANTOS, F. R. A colonização da terra do Tucujús. *In*: SANTOS, F. R. **História do Amapá, 1º grau**. 2. ed. Macapá: Valcan, 1994. p. 15-24.

## EXEMPLO 2

- Elementos essenciais

RODRIGUES, Ana Lúcia Aquilas. Aspectos éticos. *In*: RODRIGUES, Ana Lúcia Aquilas. **Impacto de um programa de exercícios no local de trabalho sobre o nível de atividade física e o estágio de prontidão para a mudança de comportamento**. 2009. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. f. 19-20.

## EXEMPLO 3

- Elementos essenciais

ROMANO, Giovanni. Imagens da juventude na era moderna. *In*: LEVI, G.; SCHMIDT, J. (org.). **História dos jovens 2: a época contemporânea**. São Paulo: Companhia das Letras, 1996. p. 7-16.

- Elementos complementares

ROMANO, Giovanni. Imagens da juventude na era moderna. *In*: LEVI, G.; SCHMIDT, J. (org.). **História dos jovens 2: a época contemporânea**. São Paulo: Companhia das Letras, 1996. p. 7-16. ISBN 85-7164-555-8.

## EXEMPLO 4

- Elementos essenciais

LOBO, A. M. Moléculas da vida. Separata de: DIAS, A. R.; RAMOS, J. J. M. (ed.). **Química e sociedade: a presença da química na actividade humana**. Lisboa: Escobar, 1990. p. 49-62.

## EXEMPLO 5

- Elementos complementares

MANFROI, V. Vinho branco. *In*: VENTURINI FILHO, W. G. (coord.). **Bebidas alcoólicas: ciência e tecnologia**. São Paulo: Blucher, 2010. v. 1, cap. 7, p. 143-163.

#### 7.4 Parte de monografia em meio eletrônico

As referências devem obedecer aos padrões indicados para partes de monografias, de acordo com 7.3, acrescidas das informações relativas à descrição física do meio eletrônico, conforme 7.2.1 e 7.2.2.

## EXEMPLO 1

- Elementos essenciais

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Estômago. *In*: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Tipos de câncer**. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2010. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/estomago/definicao>. Acesso em: 18 mar. 2010.

**ABNT NBR 6023:2018**

## EXEMPLO 2

- Elementos essenciais

MORFOLOGIA dos artrópodes. *In*: ENCICLOPÉDIA multimídia dos seres vivos. [S. l.]: Planeta DeAgostini, c1998. CD-ROM 9.

## EXEMPLO 3

- Elementos essenciais

POLÍTICA. *In*: DICIONÁRIO da língua portuguesa. Lisboa: Priberam Informática, 1998. Disponível em: <http://www.priberam.pt/dIDLPO>. Acesso em: 8 mar. 1999.

## EXEMPLO 4

- Elementos essenciais

SÃO PAULO (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. Tratados e organizações ambientais em matéria de meio ambiente. *In*: SÃO PAULO (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. **Entendendo o meio ambiente**. São Paulo: Secretaria do Meio Ambiente, 1999. v. 1. Disponível em: <http://www.bdt.org.br/sma/entendendo/atual.htm>. Acesso em: 8 mar. 1999.

**7.5 Correspondência**

Inclui bilhete, carta, cartão, entre outros.

Os elementos essenciais são: remetente (autor), título ou denominação (ver 8.2.7), destinatário (se houver), precedido pela expressão Destinatário:, local, data e descrição física (tipo). Quando necessário, acrescentam-se elementos complementares para melhor identificar o documento.

## EXEMPLO 1

- Elementos essenciais

PILLA, Luiz. [**Correspondência**]. Destinatário: Moysés Vellinho. Porto Alegre, 6 jun. 1979. 1 cartão pessoal.

- Elementos complementares

PILLA, Luiz. [**Correspondência**]. Destinatário: Moysés Vellinho. Porto Alegre, 6 jun. 1979. 1 cartão pessoal. Autografado.

## EXEMPLO 2

- Elementos essenciais

AZNAR, José Camón. [**Correspondência**]. Destinatário: Manoelito de Ornellas. [S. l.], 1957. 1 bilhete.

**7.6 Correspondência disponível em meio eletrônico**

As referências devem obedecer aos padrões indicados em 7.5, acrescidas das informações relativas ao meio eletrônico (disquete, CD-ROM, DVD, *pen drive*, *online* e outros). Para documentos consultados *online*, ver 6.6.

## EXEMPLO 1

- Elementos essenciais

LISPECTOR, Clarice. [Carta enviada para suas irmãs]. Destinatário: Elisa e Tânia Lispector. Lisboa, 4 ago. 1944. 1 carta. Disponível em: [http://www.claricelispector.com.br/manuscrito\\_minhasqueridas.aspx](http://www.claricelispector.com.br/manuscrito_minhasqueridas.aspx). Acesso em: 4 set. 2010.

**7.7 Publicação periódica**

Inclui o todo ou partes de: coleção, fascículo ou número de revista, jornal, entre outros.

**7.7.1 Coleção de publicação periódica**

A referência de toda a coleção de um título de periódico é utilizada em listas de referências e catálogos de obras preparados por livreiros, bibliotecas ou editoras.

Os elementos essenciais são: título, subtítulo (se houver), local de publicação, editora, datas de início e de encerramento da publicação (se houver), e ISSN (se houver). Quando necessário, acrescentam-se elementos complementares para melhor identificar o documento.

## EXEMPLO 1

- Elementos essenciais

REVISTA BRASILEIRA DE GEOGRAFIA. Rio de Janeiro: IBGE, 1939- . ISSN 0034-723X.

- Elementos complementares

REVISTA BRASILEIRA DE GEOGRAFIA. Rio de Janeiro: IBGE, 1939- . ISSN 0034-723X. Trimestral. Absorveu Boletim Geográfico, do IBGE. Índice acumulado, 1939-1983.

## EXEMPLO 2

- Elementos essenciais

NURSING. São Paulo: Ferreira & Bento, 1998- . ISSN 1415-8264.

## EXEMPLO 3

- Elementos complementares

NURSING. Bruxelles: Association Nationale Catholique du Nursing, 1929-1975. ISSN 0029-6457. Bimestral.

**7.7.2 Coleção de publicação periódica em meio eletrônico**

As referências devem obedecer aos padrões indicados para coleção de publicação periódica, de acordo com 7.7.1, acrescidas do DOI (se houver), e de informações relativas à descrição física do meio eletrônico (CD-ROM, *online* e outros). Ver 6.6.

## EXEMPLO 1

- Elementos essenciais

ACTA CIRÚRGICA BRASILEIRA. São Paulo: Sociedade Brasileira para o Desenvolvimento da Pesquisa em Cirurgia, 1997- . ISSN 1678-2674 versão *online*. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_serial&pid=0102-8650&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_serial&pid=0102-8650&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 22 ago. 2013.

**ABNT NBR 6023:2018**

## — Elementos complementares

ACTA CIRÚRGICA BRASILEIRA. São Paulo: Sociedade Brasileira para o Desenvolvimento da Pesquisa em Cirurgia, 1997- . ISSN 1678-2674 versão *online*. Bimestral. A versão impressa iniciou em 1986. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_serial&pid=0102-8650&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_serial&pid=0102-8650&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 22 ago. 2013.

NOTA Para publicações impressas e eletrônicas, pode-se indicar, em notas, o período da publicação impressa, caso seja diferente.

## EXEMPLO 2

## — Elementos complementares

CADERNO BRASILEIRO DE ENSINO DE FÍSICA. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2008- . ISSN 2175-7941. DOI 10.5007/2175-7941. Disponível em: <https://periodicos.ufsc.br/index.php/fisica/index>. Acesso em: 20 maio 2014.

**7.7.3 Parte de coleção de publicação periódica**

Os elementos essenciais são: título, subtítulo (se houver), local de publicação, editora, datas de início e de encerramento da publicação (se houver), período consultado e ISSN (se houver).

## EXEMPLO

## — Elementos essenciais

REVISTA BRASILEIRA DE GEOGRAFIA. Rio de Janeiro: IBGE, 1939- . 1982-1992. ISSN 0034-723X.

**7.7.4 Fascículo, suplemento e outros**

Inclui volume, fascículo, suplemento, número especial e outros.

Os elementos essenciais são: título, subtítulo (se houver), local de publicação, editora, numeração do ano e/ou volume, numeração do fascículo, informações de períodos e datas de sua publicação. Quando necessário, acrescentam-se elementos complementares à referência para melhor identificar o documento.

## EXEMPLO 1

## — Elementos essenciais

DINHEIRO: revista semanal de negócios. São Paulo: Três, n. 148, 28 jun. 2000.

## EXEMPLO 2

## — Elementos essenciais

REVISTA TRIMENSAL DO INSTITUTO HISTÓRICO E GEOGRÁFICO BRASILEIRO. Rio de Janeiro: Companhia Typographica do Brazil, t. 64, pt. 1, 1901.

## EXEMPLO 3

## — Elementos complementares

AS 500 maiores empresas do Brasil. **Conjuntura Econômica**. Rio de Janeiro: Ed. FGV, v. 38, n. 9, set. 1984. Edição especial.

## EXEMPLO 4

- Elementos complementares

MÃO-DE-OBRA e previdência. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios**. Rio de Janeiro: IBGE, v. 7, 1983. Suplemento.

### 7.7.5 Artigo, seção e/ou matéria de publicação periódica

Inclui partes de publicação periódica, artigo, comunicação, editorial, entrevista, resenha, reportagem, resenha e outros.

Os elementos essenciais são: autor, título do artigo ou da matéria, subtítulo (se houver), título do periódico, subtítulo (se houver), local de publicação, numeração do ano e/ou volume, número e/ou edição, tomo (se houver), páginas inicial e final, e data ou período de publicação. Quando necessário, acrescentam-se elementos complementares à referência para melhor identificar o documento.

## EXEMPLO 1

- Elementos essenciais

DE LUCCA, Gabriella. Notas curtas. **Getulio**, São Paulo, ano 3, p. 9, jul./ago. 2009.

## EXEMPLO 2

- Elementos essenciais

DOREA, R. D.; COSTA, J. N.; BATITA, J. M.; FERREIRA, M. M.; MENEZES, R. V.; SOUZA, T. S. Reticuloperitonite traumática associada à esplenite e hepatite em bovino: relato de caso. **Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, v. 18, n. 4, p. 199-202, 2011. Supl. 3.

## EXEMPLO 3

- Elementos essenciais

SEKEFF, Gisela. O emprego dos sonhos. **Domingo**, Rio de Janeiro, ano 26, n. 1344, p. 30-36, 3 fev. 2002.

## EXEMPLO 4

- Elementos essenciais

ROCKE, Hans; ROSS, Johanna C. Online catalogs for and by librarians. **Technical Services Quarterly**, Greeley, v. 2, n. 3/4, p. 1-9, Spring/Summer 1985.

## EXEMPLO 5

- Elementos essenciais

TEICH, D. H. A solução veio dos emergentes. **Exame**, São Paulo, ano 43, n. 9, ed. 943, p. 66-67, 20 maio 2009.

## EXEMPLO 6

- Elementos complementares

MENDONÇA, Lenny; SUTTON, Robert. Como obter sucesso na era do código aberto. Entrevistado: Mitchekk Baker. **HSM Management**, São Paulo, ano 12, v. 5, n. 70, p. 102-106, set./out. 2008.

**ABNT NBR 6023:2018**

## EXEMPLO 7

— Elementos essenciais

TAVARES, Raul. O combate naval do Monte Santiago. **Revista do Instituto Histórico e Geográfico Brasileiro**, Rio de Janeiro, v. 155, t. 101, p. 168-203, 1953.

## EXEMPLO 8

— Elementos essenciais

COSTA, V. R. À margem da lei: o Programa Comunidade Solidária. **Em Pauta**: revista da Faculdade de Serviço Social da UERJ, Rio de Janeiro, n. 12, p. 131-148, 1998.

**7.7.6 Artigo, seção e/ou matéria de publicação periódica em meio eletrônico**

As referências devem obedecer aos padrões indicados para artigo e/ou matéria de publicação periódica, de acordo com 7.7.5, acrescidos do DOI (se houver) e de informações relativas à descrição física do meio eletrônico (CD-ROM, *online* e outros). Quando se tratar de artigos consultados *online*, ver 6.6.

## EXEMPLO 1

— Elementos essenciais

VIEIRA, Cássio Leite; LOPES, Marcelo. A queda do cometa. **Neo Interativa**, Rio de Janeiro, n. 2, inverno 1994. 1 CD-ROM.

## EXEMPLO 2

— Elementos essenciais

SILVA, M. M. L. Crimes da era digital. **Net**, Rio de Janeiro, nov. 1998. Seção Ponto de Vista. Disponível em: <http://www.brazilnet.com.br/contexts/brasilrevistas.htm>. Acesso em: 28 nov. 1998.

## EXEMPLO 3

— Elementos essenciais

RIBEIRO, P. S. G. Adoção à brasileira: uma análise sociojurídica. **Dataveni@**, São Paulo, ano 3, n. 18, ago. 1998. Disponível em: <http://www.datavenia.inf.br/frame.artig.html>. Acesso em: 10 set. 1998.

## EXEMPLO 4

— Elementos essenciais

WINDOWS 98: o melhor caminho para atualização. **PC World**, São Paulo, n. 75, set. 1998. Disponível em: <http://www.idg.com.br/abre.htm>. Acesso em: 10 set. 1998.

## EXEMPLO 5

— Elementos essenciais

ALEXANDRESCU, D. T. Melanoma costs: a dynamic model comparing estimated overall costs of various clinical stages. **Dermatology Online Journal**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 1, Nov. 2009. Disponível em: [http://dermatology.cdlib.org/1511/originals/melanoma\\_costs/alexandrescu.html](http://dermatology.cdlib.org/1511/originals/melanoma_costs/alexandrescu.html). Acesso em: 3 nov. 2009.

**ANEXO 3** – Normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT NBR 10520:2023.

## ABNT NBR 10520:2023

Na lista de referências

<sup>1</sup>GALLOIS, Dominique Tilkin; GRUPIONI, Denise Fajardo. **Povos indígenas no Amapá e norte do Pará: quem são, onde estão, quantas são, como vivem e o que pensam?** São Paulo: Iepé, 2005.

EXEMPLO 3

"O ensino híbrido, ou *blended learning*, pede que o professor reveja a organização da sala de aula, a elaboração do seu plano pedagógico e a gestão do tempo das suas aulas" (7, local. 72).

## 7 Citação

Deve ser conforme 7.1 a 7.3.

### 7.1 Citação direta

As citações diretas no texto, de até três linhas, devem estar contidas entre aspas duplas. As aspas simples são utilizadas para indicar citação no interior da citação.

A indicação da fonte deve ser conforme o sistema de chamada adotado (ver 6.1 e 6.2).

EXEMPLO 1

Barbour (1971, p. 35) descreve: "o estudo da morfologia dos terrenos [...] ativos [...]".

EXEMPLO 2

Segundo Sá, "[...] por meio da mesma 'arte de conversação' que abrange tão extensa e significativa parte da nossa existência cotidiana [...]"<sup>3</sup>. p. 27.

EXEMPLO 3

Canuto (1999, p. 15) afirma que seu trabalho "[...] surgiu de uma paixão incontrolável".

EXEMPLO 4

"A representação autobiográfica da infância oscila entre a idade do ouro e o inferno" (Larreta; Giucci, 2007, p. 17).

EXEMPLO 5

"Tu, porém, quando deres esmola, [...] e teu Pai, que vê no segredo, te recompensará" (Bíblia [...], 2011, Mt 6, 3-6, p. 1713).

EXEMPLO 6

"O Poder Executivo envidará esforços no sentido de antecipar a entrega do plano previsto no *caput* deste artigo em pelo menos 15 dias" (Brasil, 1999).

NOTA A fonte consultada, neste Exemplo 6, não é paginada.

EXEMPLO 7

"O ensino híbrido, ou *blended learning*, pede que o professor reveja a organização da sala de aula, a elaboração do seu plano pedagógico e a gestão do tempo das suas aulas" (7, local. 72).

**ABNT NBR 10520:2023**

**7.1.1** A citação direta, com mais de três linhas, deve ser destacada com recuo padronizado em relação à margem esquerda, com letra menor que a utilizada no texto, em espaço simples e sem aspas. Recomenda-se o recuo de 4 cm.

## EXEMPLO

A teleconferência permite ao indivíduo participar de um encontro nacional ou regional sem a necessidade de deixar seu local de origem. Tipos comuns de teleconferência incluem o uso da televisão, telefone, e computador. Através de áudio-conferência, utilizando a companhia local de telefone, um sinal de áudio pode ser emitido em um salão de qualquer dimensão (Nichols, 1993, p. 181).

**7.1.2** O ponto final deve ser usado para encerrar a frase e não a citação.

## EXEMPLO 1

“Não se mova, faça de conta que está morta” (Clarac; Bonnin, 1985, p. 72).

## EXEMPLO 2

Bothwel (1963, p. 37) ressalta: “[...] lamento profundamente os sofrimentos que vós e todos os trabalhadores da Europa tivestes de suportar [...]”.

## EXEMPLO 3

“Pensamentos valem e vivem pela observação exata ou nova [...]” (Assis, 1997 *apud* Canuto, 1999, p. 6).

**7.1.3** Volume, tomo e/ou seção, se houver, devem ser indicados precedidos pelo termo que os caracteriza, de forma abreviada, antes da página. Volume e número de publicações periódicas não podem ser indicados.

## EXEMPLO 1

“As roupas clássicas são mais apropriadas. Os decotes em V, os tons escuros, as listas verticais alongam a silhueta” (Senac, 1979, v. 1, p. 16).

## EXEMPLO 2

Meyer parte de uma passagem da crônica de “14 de maio”, de A Semana: “Houve sol, e grande sol, naquele domingo de 1888, em que o Senado votou a lei, que a regente sancionou [...]” (Assis, 1994, v. 3, p. 583).

**7.1.4** Para citações diretas de documentos não paginados, convém que se indique a localização do trecho citado, conforme consta no documento.

## EXEMPLO 1

“[...] a transmissão total compreende todos os direitos de autor, salvo os de natureza moral e os expressamente excluídos por lei [...]” (Brasil, 1998, cap. V, art. 49, inc. I).

## EXEMPLO 2

“Na década de 1930, Piaget desenvolve um programa de pesquisa experimental junto aos seus três filhos [...]” (Dongo-Montoya, 2009, local. 264).

## EXEMPLO 3

“Mas eu não quero ser nem bandido nem policial [...] eu tenho medo de tomar tiro” (Cidade [...], 2002, 9 min 41 s).

**ABNT NBR 10520:2023**

**7.1.5** Para enfatizar trechos da citação direta, deve-se destacá-los com uma das seguintes expressões: grifo nosso ou grifo próprio, como último elemento da chamada da citação. Quando o texto transcrito já tiver destaque, não existe necessidade de informar o grifo.

**EXEMPLO**

"[...] para que não tenha lugar a **produção de degenerados**, quer physicos quer moraes, misérias, verdadeiras ameaças à sociedade" (Souto, 1916, p. 46, grifo nosso).

**7.1.6** Ao traduzir trecho de uma obra consultada, deve-se indicar a tradução com uma das seguintes expressões: tradução nossa ou tradução própria, como último elemento da chamada da citação.

**EXEMPLO**

Paradoxos são desconcertantes. Confrontados com um argumento aparentemente impecável que conduz a uma conclusão aparentemente ultrajante, ficamos confusos e perplexos. Por um lado, a conclusão parece falsa; por outro, parece ter de ser verdadeira. [...] Essa é a fonte do nosso fascínio; é por isso que há um problema (Olin, 2003, p. 21, tradução nossa).

**7.1.7** Para entrevistas e/ou depoimentos, convém que sejam adotadas as regras descritas em 6.1.1 e 6.1.2, conforme o caso. Quando houver necessidade, omitir o nome do entrevistado. Conforme 5.3, a transcrição de entrevistas e/ou depoimentos não publicados formalmente não gera referência.

**EXEMPLO**

"A família é um núcleo de convivência, unido por laços afetivos, que normalmente compartilha o mesmo teto" (Entrevistado A).

**7.2 Citação indireta**

A indicação da fonte deve ser conforme o sistema de chamada adotado. A indicação do número da página ou localização é opcional (ver 6.1 e 6.2).

**EXEMPLO 1**

Identificaram-se diversos estudos que tratavam do comportamento informacional dos usuários de bibliotecas universitárias (Gonçalves, 2019).

**EXEMPLO 2**

Conforme a classificação proposta por Authier-Reiriz (1982), a ironia seria assim uma forma implícita de heterogeneidade mostrada.

**EXEMPLO 3**

Os autores Antunes (2016), Bezerra (2019) e Silva (2017) abordam a temática da área da Psicologia da Administração.

**EXEMPLO 4**

Os textos científicos passaram a ser elaborados com o uso do plural da modéstia, que é o emprego da 1ª pessoa do plural quando o autor do texto faz referência a si mesmo e impessoaliza a participação no processo<sup>12</sup>, p. 200.

## ABNT NBR 10520:2023

### 7.3 Citação de citação

Os elementos devem ser indicados na seguinte ordem: autoria ou a primeira palavra do título; data; página do documento original, se houver; a expressão *apud*; autoria ou a primeira palavra do título; data; página da fonte consultada, se houver.

Na lista de referências elencar somente a fonte consultada.

#### EXEMPLO 1

Segundo Freire (1994, p. 13 *apud* Streck; Redin; Zitzkoski, 2017, p. 25), “[...] a pedagogia do oprimido como centro, me aparecem tão atuais quanto outros a que me refiro dos anos 80 e de hoje”.

#### EXEMPLO 2

A ortografia surge exatamente de um ‘congelamento’ da grafia das palavras, fazendo com que ela perca sua característica básica de ser uma escrita pelos segmentos fonéticos, passando a ser a escrita de ‘uma palavra de forma fixa’, independente de como o escritor fala ou o leitor diz o que lê (Cagliari, 1986, p. 104 *apud* Suassuna, 1995, p. 55).

#### EXEMPLO 3

Pela abordagem de Boss e Krauss (2007 *apud* Bender, 2014), as tecnologias de comunicação bem como as tecnologias de ensino são fundamentais para o desenvolvimento da aprendizagem baseada em projetos.

#### EXEMPLO 4

Alguns objetivos apontados nas Diretrizes Curriculares Nacionais da Educação Básica são:

I – sistematizar os princípios e diretrizes gerais da Educação Básica contidos na Constituição, na LDB e demais dispositivos legais, traduzindo-os em orientações que contribuam para assegurar a formação básica comum nacional, tendo como foco os sujeitos que dão vida ao currículo e à escola (Brasil, 2013, p. 7 *apud* Brasil, 2016, p. 7).

#### EXEMPLO 5

De acordo com Cavalcante (1943 *apud* Menezes, 2015, p. 45),

o Direito do Mar merece interpretação quanto a seu fundamento e obrigatoriedade, pois, conforme acentuado, embora tenha um vínculo profundo com o Direito Internacional, de viés essencialmente voluntarista, é certo que os Estados reconhecem o mar como um patrimônio comum da Humanidade, ou seja, como um espaço coletivo, supranacional, que deve ser administrado em benefício de todos os povos do mundo.

## 8 Notas

As notas devem ser indicadas no texto por números arábicos sequenciais. Quando utilizadas, não pode ser empregado o sistema de chamada numérico de citações (ver 6.2).

As notas podem estar localizadas no rodapé, nas margens da mancha gráfica ou no final do artigo, do capítulo ou do documento.

As notas apresentadas no rodapé da página ou no final do capítulo, ou do artigo ou do documento devem ser alinhadas a partir da segunda linha da mesma nota, abaixo da primeira letra da primeira palavra, de forma a destacar o expoente, sem espaço entre elas e com fonte menor.

Em notas de documentos digitais, também pode ser utilizado o recurso de *hyperlink*.