



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

ÉLEN ALMEIDA PEDREIRA DE SOUSA

**HEMODINÂMICA E EFEITOS RESPIRATÓRIOS E
SEDATIVOS DA ASSOCIAÇÃO DE DETOMIDINA E
NALBUFINA PELA VIA INTRAMUSCULAR EM OVINOS**

Araçatuba
2019

ÉLEN ALMEIDA PEDREIRA DE SOUSA

**HEMODINÂMICA E EFEITOS RESPIRATÓRIOS E
SEDATIVOS DA ASSOCIAÇÃO DE DETOMIDINA E
NALBUFINA PELA VIA INTRAMUSCULAR EM OVINOS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. Newton Nunes

**Araçatuba
2019**

S725h Sousa, Élen Almeida Pedreira de
Hemodinâmica e efeitos respiratórios e sedativos da associação de
detomidina e nalbufina pela via intramuscular em ovinos / Élen
Almeida Pedreira de Sousa. -- Araçatuba, 2019
52 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba
Orientador: Paulo Sergio Patto dos Santos
Coorientador: Newton Nunes

1. Agonistas alfa-2 adrenérgicos. 2. Opioides. 3. Ruminantes. 4.
Swan-Ganz. 5. Termodiluição. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: HEMODINÂMICA E EFEITOS RESPIRATÓRIOS E SEDATIVOS DA ASSOCIAÇÃO
DE DETOMIDINA E NALBUFINA PELA VIA INTRAMUSCULAR EM OVINOS

AUTORA: ÉLEN ALMEIDA PEDREIRA DE SOUSA
ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS
COORIENTADOR: NEWTON NUNES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em
CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de
Araçatuba/Unesp

Profa. Dra. FLAVIA DE ALMEIDA LUCAS
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de
Araçatuba/Unesp

Prof. Doutor LEANDRO GUIMARAES FRANCO
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Federal de Goiás/UFG

Araçatuba, 13 de dezembro de 2019.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: HEMODINÂMICA E EFEITOS RESPIRATÓRIOS E SEDATIVOS DA ASSOCIAÇÃO
DE DETOMIDINA E NALBUFINA PELA VIA INTRAMUSCULAR EM OVINOS

AUTORA: ÉLEN ALMEIDA PEDREIRA DE SOUSA
ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS
COORIENTADOR: NEWTON NUNES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Profa. Dra. FLAVIA DE ALMEIDA LUCAS
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Prof. Doutor LEANDRO GUIMARAES FRANCO
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Federal de Goiás/UFG

Araçatuba, 13 de dezembro de 2019.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Élen Almeida Pedreira de Sousa – Natural de Salvador/BA, nasceu em 26 de abril de 1990, filha de Maria Aparecida Oliveira de Almeida e Luís César Pedreira de Sousa. Irmã de Elaine Cristina Santana, Érica Almeida Pedreira de Sousa e Luís César Pedreira de Sousa Júnior. Em 2009, iniciou o Curso de Medicina Veterinária na Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB), localizada no município Cruz das Almas. Durante a graduação, realizou atividades de iniciação científica nas áreas de Patologia Clínica e Anestesiologia. Em 18 de julho de 2015 tornou-se Médica Veterinária. No período de setembro a dezembro de 2015, desenvolveu a função de Auxiliar em Pesquisa na área de Anestesiologia Veterinária no Hospital Universitário de Medicina Veterinária da UFRB, com atividades de pesquisa e extensão, sob orientação da Profa. Dra. Vanessa Bastos de Castro Souza. Em março de 2016 iniciou a residência, com duração de 02 anos, no Programa de Aprimoramento Profissional (PAP-SUS) no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus Jaboticabal, sob orientação do Prof. Dr. Newton Nunes. Em março de 2018 iniciou o mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, área de concentração Fisiopatologia Médica e Cirúrgica, com ênfase em Anestesiologia Veterinária, sob orientação do Prof. Dr. Paulo Sergio Patto dos Santos, sendo bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES). Em 13 de dezembro de 2019 foi aprovada na Banca Examinadora para prova de julgamento desta Dissertação.

Aos meus irmãos de alma,
Dante Sousa Lima (*in memoriam*) e Tiago Lima Silva (*in memoriam*),
dedico este trabalho como gratidão por terem caminhado sempre ao
meu lado, me dando apoio e torcida para que eu alcançasse cada objetivo em
minha vida. Este objetivo alcançado, eu dedico a vocês,
com todo meu amor.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre guiar cada passo meu, por atender a cada pedido e por toda luz que emana em minha vida. Por renovar a minha fé a cada dia, permitindo que eu nunca deixasse de acreditar que esse momento, finalizando essa parte tão importante da minha caminhada chegaria.

Aos meus pais, Maria Aparecida Almeida e César Pedreira, por todo esforço e apoio para que eu conseguisse realizar esse objetivo. A minha família, por sempre ser o meu lar a cada retorno meu a Bahia, por renovar minhas energias a cada breve visita.

Aos meus amigos-irmãos da UFRB por me mostrarem a cada dia que a distância física é apenas um grão de areia em meio a esse mundo. Em especial a Vanessa Santana, Mariana Sampaio, Cristianne Dantas e Maurício Mariani, por toda presença em cada momento vivido durante este período.

À Elis, Jussara e Alex, pelo acolhimento nesta cidade. Por receberem a mim e a Dóris de braços abertos antes mesmo de chegarmos aqui, antes de termos uma casa para morar. Existem gestos que jamais são esquecidos e extremamente importantes para um início de nova fase na vida.

À Dóris, minha gatinha, por me receber todos os dias com muito amor ao chegar em casa.

À Bruna Oliveira, Carol Carreiro e Laís Cecato, por todos os bons momentos compartilhados, tornando este período ainda mais recompensador.

Ao orientador, Prof. Dr. Paulo Sergio Patto dos Santos, pela paciência, dedicação, compreensão e por ser o nosso exemplo a cada dia de como ser um bom profissional, um bom professor, um bom orientador. Em meio a algumas dificuldades passadas neste período, ter a sua orientação sempre foi um dos principais pontos de equilíbrio. Obrigada por me fazer acreditar que este momento, enfim, chegaria. Muito além do papel de professor, obrigada por todo acolhimento, conselhos e críticas, que sempre foram construtivas.

Ao coorientador, Prof. Dr. Newton Nunes, por todos ensinamentos e oportunidades desde o período da residência. Por ser tão solícito e receptivo, me recebendo sempre com muita atenção nas idas a Jaboticabal. Por me ensinar sobre a Anestesiologia e sobre a vida.

Aos colegas pós-graduandos, Bárbara Rodrigues, Bruna Games, Carlos Eduardo de Siqueira e Stephano Pamboukian, por toda convivência e colaboração durante o mestrado. Sem dúvidas, vocês são uma equipe maravilhosa, tornando leve até os momentos mais difíceis. Sou imensamente grata por fazer parte desta equipe com vocês.

Aos alunos de Iniciação Científica, Gabriel Manes, Giovana Nogueira e Natália Viscardi, foi necessária muita dedicação, paciência e persistência para execução desse projeto. Obrigada por toda colaboração em nosso trabalho.

À Murilo, por toda disponibilidade e pelo auxílio no projeto realizando os exames laboratoriais dos animais.

Ao professor Leandro Franco e ao Maurício Deschk por toda colaboração, repassando suas experiências e instruções para que este projeto fosse desenvolvido.

Aos professores Francisco Leydson Formiga Feitosa e Luiz Claudio Nogueira Mendes pelo fornecimento dos animais para esta pesquisa.

Aos residentes de grandes animais, pelo auxílio.

Aos tratadores dos animais, pela colaboração.

Aos professores componentes da Banca do Exame Geral de Qualificação e da Banca Examinadora para prova de julgamento desta Dissertação, Flávia de Almeida Lucas, Wagner Luis Ferreira e Leandro Guimarães Franco, por toda contribuição para este trabalho e para minha vida acadêmica.

Aos animais, por colaborarem, mesmo que involuntariamente, para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Hospital Veterinário Luís Quintiliano de Oliveira e à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista, Câmpus de Araçatuba, em nome do diretor Prof. Dr. Iveraldo dos Santos Dutra e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, em nome da coordenadora Profa. Dra. Flávia Lombardi Lopes, pelo acolhimento e oportunidade singular de aprendizado.

À Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), pelo fornecimento da bolsa.

Ao UniSALESIANO, pelo espaço, funcionários e animais concedidos para o experimento.

Esse mérito não é somente meu, divido com cada um de vocês.
Gratidão!

“Para um grande sonho tornar-se verdadeiro, a primeira condição é ter uma grande capacidade de sonhar; a segunda é a perseverança – a fé no sonho”
(Hans Selye)

SOUSA, E. A. P. **Hemodinâmica e efeitos respiratórios e sedativos da associação de detomidina e nalbufina pela via intramuscular em ovinos.** 2019. 52f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019.

RESUMO

Objetivou-se com este trabalho avaliar os efeitos na hemodinâmica, respiração, motilidade ruminal e sedação, da associação de detomidina e nalbufina em ovinos. Foram utilizados 8 ovinos hípidos, jovens, fêmeas ou machos, pesando $54,85 \pm 20,31$ kg. Foi instalado na veia jugular esquerda um introdutor e, posteriormente, posicionado um cateter de Swan-Ganz com a extremidade distal alocada no lumen da artéria pulmonar. Foi administrado pela via intramuscular detomidina ($10\mu\text{g}/\text{kg}$) associado a nalbufina ($0,1\text{mg}/\text{kg}$). Foram avaliadas FC, PAS, PAD, PAM, PVC, PAP_m, IC, IS, IRVS, FR, pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, TC, sedação e motilidade ruminal antes do início da administração dos fármacos (M_B) e a cada quinze minutos após a aplicação durante sessenta minutos (M₁₅, M₃₀, M₄₅ e M₆₀). Houve redução do IC, FR e aumento da PAS, PAP_m, temperatura central, PaCO₂ e HCO₃ após administração dos fármacos. A sedação foi considerada satisfatória durante 45 minutos. Com os resultados obtidos neste estudo, conclui-se que a neuroleptoanalgesia promovida pela associação de detomidina e nalbufina em ovinos, nas doses utilizadas, promove sedação satisfatória. As alterações hemodinâmicas, respiratórias e na motilidade ruminal observadas podem ser bem toleradas por animais sadios.

Palavras-chave: Agonistas alfa-2 adrenérgicos. Opioides. Ruminantes. Swan-Ganz. Termodiluição.

SOUSA, E. A. P. **Hemodynamic and respiratory and sedative effects of intramuscular association of detomidine and nalbuphine in sheep.** 2019. 52f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effects on hemodynamics, respiration, ruminal motility and sedation of the combination of detomidine and nalbuphine in sheep. Were used eight healthy young, female or male sheep, weighing 54.85 ± 20.31 kg. A Percutaneous Sheath Introducer was placed in the left jugular vein and then a Swan-Ganz catheter was positioned with the distal port allocated to the lumen of the pulmonary artery. Association of detomidine ($10\mu\text{g}/\text{kg}$) and nalbuphine ($0,1\text{mg}/\text{kg}$) was administered intramuscular. HR, SAP, DAP, MAP, CVP, MPAP, CI, SI, SVRI, RR, pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, CT, sedation and ruminal motility before drug administration (M_B) and at each fifteen minutes after application for sixty minutes (M₁₅, M₃₀, M₄₅ and M₆₀). There was a reduction in CI, RR and increase in SAP, mPAP, CT, PaCO₂ and HCO₃ after drug administration. Sedation was considered satisfactory for 45 minutes. The results of this study allowed us to conclude that neuroleptoanalgesia promoted by the association of detomidine and nalbuphine in sheep at the doses used, promotes satisfactory sedation for short procedures. The hemodynamic, respiratory and ruminal motility changes observed can be well tolerated by healthy animals.

Keywords: Alpha 2 adrenergic agonists. Opioids. Ruminants. Swan-Ganz. Thermodilution.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1— Acesso arterial (a. auricular esquerda) para monitoração das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e colheita de amostras para análise hemogasométrica em ovino (n = 8) submetido a neuroleptoanalgesia pela associação de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg) pela via intramuscular..... 17
- Figura 2— Posicionamento do introdutor na veia jugular esquerda conforme técnica proposta por Seldinger (IVAR SELDINGER, 2008) para posterior inserção do cateter de Swan-Ganz em ovino (n = 8) submetido a neuroleptoanalgesia pela associação de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg) pela via intramuscular. (a) Introdução do fio guia (b) Posicionamento do introdutor (c) Introdutor posicionado na veia jugular esquerda (d) Confirmação do posicionamento..... 18
- Figura 3— (a) Inserção do cateter de Swan-Ganz para mensuração das variáveis hemodinâmicas (b) confirmação do correto posicionamento na artéria pulmonar através dos valores das pressões e características das ondas no monitor (linha superior no lúmen distal localizado na artéria pulmonar - PaP - e linha inferior no lúmen proximal localizado no átrio direito - PVC) em ovino (n = 8) submetido a neuroleptoanalgesia pela associação de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg) pela via intramuscular..... 19

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 – PAS e PaPm (mmHg) de ovinos (n=8), em diferentes momentos, antes (M_B) e após a administração intramuscular de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg). Dados apresentados com média ± EPM. Médias seguidas por letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente entre si pelo método de Tukey (p<0,05)..... 25
- Gráfico 2 – IC (mL/kg/min) de ovinos (n=8), em de ovinos (n=8), em diferentes momentos, antes (M_B) e após a administração intramuscular de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg). Dados apresentados com média ± EPM. Médias seguidas por letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente entre si pelo método de Tukey (p<0,05)..... 26
- Gráfico 3 – Escore de sedação conforme proposto por Kästner et al., (2003) e porcentagem da altura da cabeça em relação ao solo (H) de ovinos hípidos (n=8), em diferentes momentos, antes (M_B) e após a administração intramuscular de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg). Dados apresentados com média ± EPM..... 28

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1— Frequência cardíaca (FC), pressão arterial diastólica, média e sistólica (PAD, PAM e PAS), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), pressão venosa central (PVC), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), pressão média da artéria pulmonar (PaP_m), frequência respiratória (FR) e temperatura central (°C) antes (M_B) e após a administração intramuscular de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg) em ovinos (n = 8). Dados apresentados com média ± EPM..... 24
- Tabela 2— pH, bicarbonato (HCO₃), pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂), pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO₂), em diferentes momentos, antes (M_B) e após a administração intramuscular de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg) em ovinos hígidos (n=8). Dados apresentados com média ± EPM. Médias seguidas por letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente entre si pelo método de Tukey (p<0,05)..... 27

LISTA DE ABREVIATURAS

FC = frequência cardíaca

FiO₂ = fração inspirada de oxigênio

FR = frequência respiratória

HCO₃ = bicarbonato no sangue arterial

IC = índice cardíaco

IRVS = índice de resistência vascular sistêmica

IS = índice sistólico

M₁₅ = 15 minutos após aplicação dos fármacos

M₃₀ = 30 minutos após aplicação dos fármacos

M₄₅ = 45 minutos após aplicação dos fármacos

M₆₀ = 60 minutos após aplicação dos fármacos

M_B = momento basal

PaCO₂ = pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial

PAD = pressão arterial diastólica

PAM = pressão arterial média

PaO₂ = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PaPm = pressão média da artéria pulmonar

PAS = pressão arterial sistólica

pH = potencial hidrogeniônico do sangue arterial

PVC = pressão venosa central

TC = temperatura central

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Detomidina	19
2.2 Nalbufina	20
3 HIPÓTESE	21
4 OBJETIVOS	22
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
5.1 Animais.....	23
5.2 Preparo dos animais	23
5.3 Protocolo Experimental	26
6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
7 RESULTADOS	31
7.1 Variáveis Hemodinâmicas.....	31
7.2 Variáveis respiratórias	33
7.3 Temperatura Central	34
7.4 Sedação	34
7.5 Motilidade ruminal	35
8 DISCUSSÃO	37
9 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	43
ANEXO A	51

1 INTRODUÇÃO

Em ruminantes, os procedimentos cirúrgicos são predominantemente realizados sob sedação associada a anestesia locorregional. A sedação pode também ser realizada antes da anestesia, de forma a reduzir o requerimento do anestésico geral e, conseqüentemente, reduzir os seus efeitos adversos (CARREGARO & LUNA, 2018).

A neuroleptoanalgesia, associação de um tranquilizante ou sedativo a um analgésico, age em áreas subcorticais do cérebro, possibilitando a realização de procedimentos de curta duração (MUIR et al., 2007). Os agonistas α -2 adrenérgicos podem ser utilizados isolados ou em associação a opioides promovendo sedação e analgesia suficientes para procedimentos poucos invasivos ou, até mesmo, para reduzir o requerimento anestésico (TRANQUILLI et al., 2013).

Para realização de um procedimento anestésico seguro, é necessário que seja estabelecida uma monitoração dos parâmetros cardiovasculares, pulmonares e da temperatura corporal (GRIMM et al., 2017), pois estes são indicativos do plano anestésico e dos efeitos ocasionados pelos fármacos utilizados.

Os agonistas alfa-2-adrenérgicos são fármacos amplamente utilizados em ovinos, promovendo sedação e analgesia, auxiliando a contenção para procedimentos clínicos e cirúrgicos. Porém, há uma carência na literatura a respeito do uso da nalbufina, abordando seus efeitos hemodinâmicos, respiratórios, sedativos e sobre a motilidade ruminal nesta espécie, sobretudo associada a detomidina. Por ser um fármaco que promove além de analgesia um efeito sedativo com poucos efeitos colaterais após sua administração, com este trabalho buscou-se obter informações sobre a associação deste fármaco a detomidina em ovinos de forma que auxilie Médicos Veterinários na administração da neuroleptoanalgesia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Detomidina

Os agonistas α -2 adrenérgicos são potentes sedativos, que promovem miorelaxamento e analgesia visceral, consistindo uma das principais opções para uso em ovinos (KHAN et al., 2004; ELFENBEIN et al., 2009; MOOLCHAND et al., 2014). Pode ser utilizado em associação com outros fármacos para reduzir a dose e os possíveis efeitos adversos (SHAH et al., 2014).

Os receptores α -2 estão presentes nos neurônios pré e pós-sinápticos, enquanto os receptores α -1 são observados somente nos neurônios pós-sinápticos. A depender do local de ação, serão observados diferentes efeitos após administração dos fármacos. Ao agir sobre os neurônios pré-sinápticos, os agonistas α -2 adrenérgicos inibem a liberação de noradrenalina na fenda sináptica, modulando o sistema nervoso simpático, que ocasiona efeitos como redução da resistência vascular sistêmica, da frequência cardíaca e, conseqüentemente, do débito cardíaco. Ao agir nos neurônios pós-sinápticos, entretanto, é observado um aumento na resistência vascular sistêmica. A analgesia e sedação é promovida pela ação nos receptores centrais α -2 adrenérgicos (VALVERDE, 2010).

Entretanto, a repercussão cardiovascular, respiratória e na motilidade é importante nesta espécie, podendo ocorrer vasoconstrição, bradicardia, depressão respiratória, hipoxemia, edema pulmonar e hipomotilidade (BACON et al., 1998; HARA et al., 2002; KÄSTNER et al., 2006; KÄSTNER et al., 2007; KUTTER et al., 2014). A detomidina é um agonista α -2 adrenérgico que possui mais afinidade aos receptores α -2 do que a xilazina, necessitando uma dose menor para alcançar sedação adequada e com menos efeitos adversos (KHAN et al., 2004). A meia vida, em equinos, após administração intravenosa é de 30 minutos e pela via intramuscular 60 minutos (GRIMSRUD et al., 2009).

Em um estudo realizado em ovinos, administraram *bolus* de 20 μ g/kg seguido de infusão contínua na taxa de 60 μ g/kg/h da detomidina (de MOURA et al., 2018), demonstrando ser seguro para os sistemas cardiorrespiratório.

2.2 Nalbufina

Os opioides podem agir nos receptores de terminais nervosos pré-sinápticos, inibindo a liberação de neurotransmissores ou nos corpos celulares neuronais inibindo a geração de potenciais de ação. Os opioides podem inibir a neurotransmissão excitatória ou impedir a ativação dos neurotransmissores inibitórios, causando excitação (MADDISON et al., 2010).

A nalbufina é um opioide semi-sintético, com efeito agonista em receptores kappa e antagonista em receptores mu (BEAVER & FEISE, 1978). Pelo antagonismo em receptores mu, promovem efeitos adversos mais discretos. Taquipnéia, estimulação do Sistema Nervoso Central, náuseas e vômitos, em caso de rápida administração intravenosa podem ser observados (GRIMM et al., 2017), e discretas alterações hemodinâmicas (LAKE et al., 1982). Além disso, pode reverter a depressão respiratória promovida pela morfina, sem alterar a analgesia (PAQUERON et al., 1997).

A nalbufina é um fármaco com potente ação analgésica com indicação para dores moderadas a grave (WARD, 1981). O seu período de ação e potência são semelhantes ao da morfina (BEAVER & FEISE, 1978). O período de duração do seu efeito antinocepcivo é de três a seis horas (GUZMAN et al., 2011).

Após administração de 1mg/kg de Nalbufina pela via subcutânea em ovinos, o período de latência da analgesia e sedação foi de 15 e 30 minutos, respectivamente. O pico de ação para analgesia foi aos 30 minutos e para sedação aos 60 minutos (O'HAIR et al., 1988). Pela via intratecal, nas doses de 0,15 e 0,75mg/kg, mostrou-se relativamente segura para ser administrada por esta via em ovinos (RAWAL et al., 1991).

3 HIPÓTESE

A associação de detomidina de nalbufina pela via intramuscular em ovinos promove sedação satisfatória, com segurança no sistema cardiorrespiratório e gastrointestinal.

4 OBJETIVOS

Avaliar a repercussão da associação de detomidina e nalbufina em ovinos na hemodinâmica, respiração e motilidade ruminal, além do seu efeito sedativo.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Animais

Este estudo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Odontologia e Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Campus Araçatuba, com o Protocolo nº 664/2019. Foram utilizados oito ovinos cruza Suffolk, fêmeas ou machos, adultos, considerados hígidos (com base em exame físico e laboratorial) e com peso médio de $54,85 \pm 20,31$ kg, pertencentes ao rebanho da Faculdade de Medicina Veterinária (FMVA-UNESP) e do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium - UniSALESIANO (Araçatuba). Antes do experimento, a avaliação clínica para seleção dos animais foi realizada através de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), coloração de mucosas, motilidade ruminal e temperatura retal (TR). Os animais foram mantidos a pasto (grama estrela), recebendo suplementação com silagem e concentrado em média 100g por ovino ao dia, com água disponibilizada *ad libitum* e ao fim do experimento retornaram ao pasto. O tamanho amostral foi determinado considerando um modelo de trabalho semelhante (de MOURA et al., 2018). As fêmeas foram submetidas a exame ultrassonográfico e gestação ou alguma condição clínica que interferisse fisiologicamente com os animais foram considerados critérios de exclusão.

5.2 Preparo dos animais

No dia anterior ao experimento, os animais foram contidos fisicamente para tricotomia na região da veia jugular esquerda e das orelhas, para realização do acesso venoso central e arterial, respectivamente. Em seguida, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 18 horas e hídrico de 04 horas.

No dia do experimento os animais foram pesados e conduzidos a uma sala reservada para o procedimento. Sendo, em seguida, iniciado o preparo dos animais com antissepsia e realizado bloqueio infiltrativo local na região da artéria auricular (0,2mL) e da veia jugular (1mL) com lidocaína 2% (Xylestesyn® 2% com vasoconstritor, Cristália Prod. Químicos Farmacêuticos Ltda. São Paulo, Brasil).

Ato contínuo, um cateter 22G (Cateter BD Insyte 22G - Becton, Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda. - Juiz de Fora, MG) foi introduzido na artéria auricular para obtenção das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) além da colheita de amostras para hemogasometria (Figura 1).

Figura 1 - Acesso arterial (a. auricular esquerda) para monitoração das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e colheita de amostras para análise hemogasométrica em ovino (n = 8) submetido a neuroleptoanalgesia pela associação de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg) pela via intramuscular.



Fonte: Arquivo Pessoal

Na veia jugular esquerda foi posicionado um introdutor (Figura 2) (Introdutor percutâneo Intro-Flex8F - Edwards lifesciences - São Paulo, SP) pelo qual procedeu-se a inserção do cateter de Swan-Ganz (Cateter Swan Ganz de termodiluição 7F (131HF&P) - Edwards lifesciences - São Paulo, SP) para mensuração das variáveis hemodinâmicas, segundo a técnica de Seldinger (IVAR SELDINGER, 2008). O correto posicionamento do cateter na artéria pulmonar foi confirmado pelos valores das pressões e pela observação das ondas características no monitor, tanto as ondas referentes ao lúmen proximal (destinado à administração da solução resfriada de cloreto de sódio 0,9% e mensuração da pressão venosa central - posicionado no átrio direito) como distal (utilizado para aferição da pressão da artéria pulmonar - localizada na artéria pulmonar) do cateter de Swan-Ganz (Figura 3).

Figura 2 - Posicionamento do introdutor na veia jugular esquerda conforme técnica proposta por Seldinger (IVAR SELDINGER, 2008) para posterior inserção do cateter de Swan-Ganz em ovino (n = 8) submetido a neuroleptoanalgesia pela associação de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg) pela via intramuscular. (a) Introdução do fio guia (b) Posicionamento do introdutor (c) Introdutor posicionado na veia jugular esquerda (d) Confirmação do posicionamento.

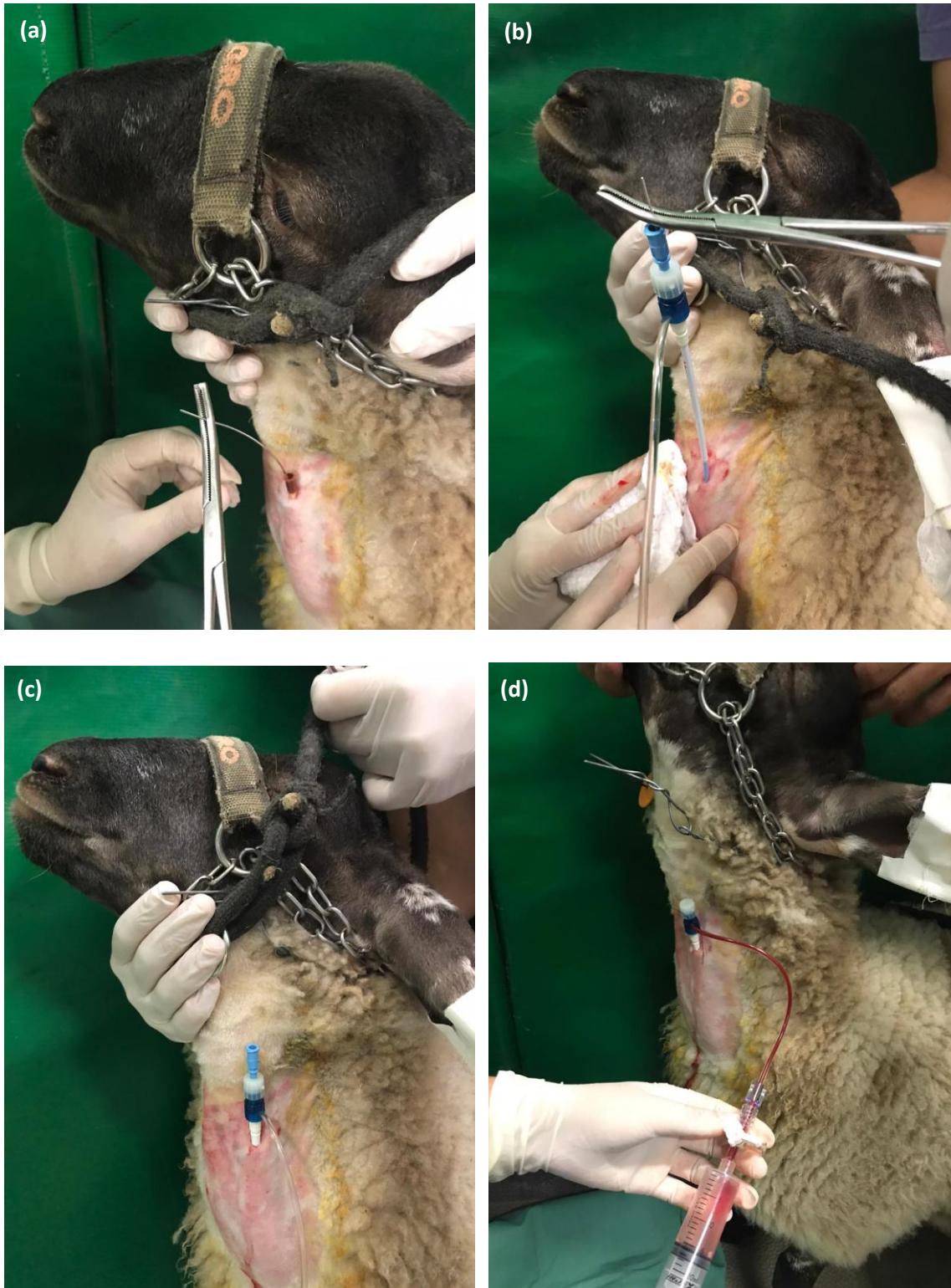
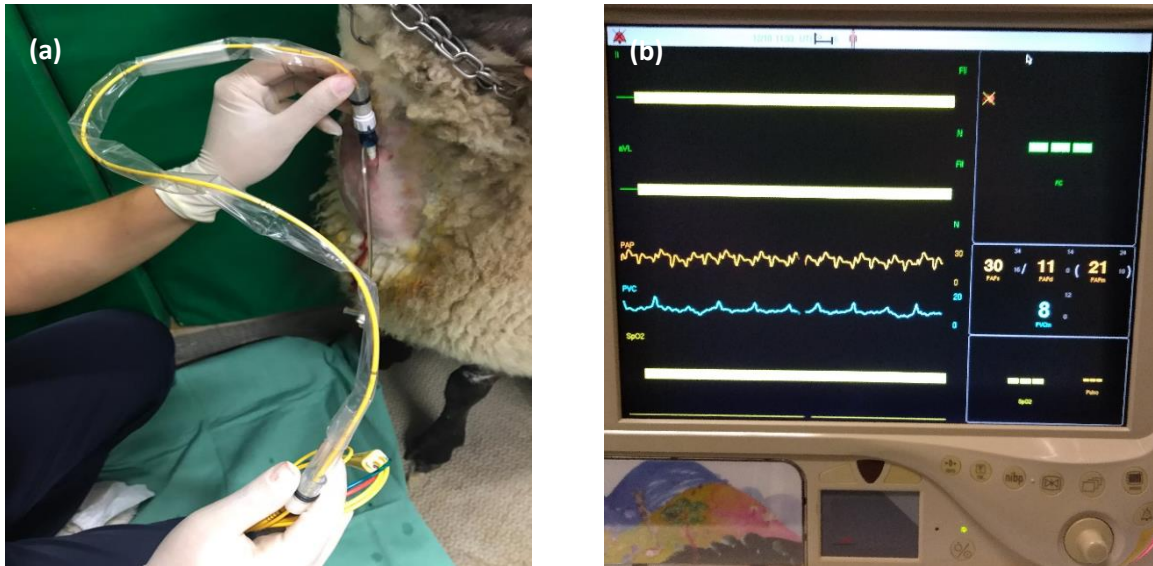


Figura 3 – (a) Inserção do cateter de Swan-Ganz para mensuração das variáveis hemodinâmicas (b) confirmação do correto posicionamento na artéria pulmonar através dos valores das pressões e características das ondas no monitor (linha superior no lúmen distal localizado na artéria pulmonar - PaP - e linha inferior no lúmen proximal localizado no átrio direito – PVC) em ovino (n = 8) submetido a neuroleptoanalgesia pela associação de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg) pela via intramuscular.



Fonte: Arquivo Pessoal

5.3 Protocolo Experimental

Após o preparo dos animais aguardou-se um período de 10 minutos para redução dos efeitos do estresse causado pela manipulação e em seguida, foi realizada a avaliação dos parâmetros no momento basal (M_B) e na sequência, administrado pela via intramuscular detomidina 10µg/kg (Dormiun V ® 10mg/mL; União Química Farmacêutica Nacional S/A. Embu-Guaçu, Brasil) associada a nalbufina 0,1mg/kg (Nalbain ® 10mg/mL; Cristália Prod. Químicos Farmacêuticos Ltda. São Paulo, Brasil) ambos na mesma seringa.

Foram observados os parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca; pressões arteriais sistólica, diastólica e média; pressão venosa central; índice cardíaco; índice sistólico; índice de resistência vascular sistêmica; e pressão média da artéria pulmonar); hemogasométricos (pH do sangue arterial; bicarbonato; pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; pressão parcial de oxigênio no

sangue arterial); respiratório (frequência respiratória), além da temperatura corpórea central e efeitos sedativos e sobre a motilidade ruminal.

Todos os parâmetros foram mensurados imediatamente antes da administração dos fármacos (M_B) e durante 60 minutos após a neuroleptoanalgesia em intervalos de 15 minutos (M_{15} , M_{30} , M_{45} e M_{60}), exceto os gases arteriais que foram avaliados a cada 30 minutos (M_{30} e M_{60}).

A frequência cardíaca (FC) foi registrada em batimentos por minuto, através de auscultação. Os demais parâmetros hemodinâmicos foram avaliados por leitura direta através de um monitor multiparamétrico (Dixtal; DX-2020, Manaus, Amazonas, Brasil). A pressão arterial foi mensurada pelo método invasivo, por meio de um cateter alocado na artéria auricular, acoplado a um transdutor de pressão (Transdutor de pressão com torneira valvulada TP00971- GaBmed, São Paulo, Brasil). O transdutor de pressão conectado a artéria auricular foi desacoplado para aferição da pressão média da artéria pulmonar (PAP_m), quando então foi conectado ao ramo principal (distal) do cateter de Swan Ganz, instalado na artéria pulmonar. A pressão venosa central (PVC) foi mensurada através do transdutor de pressão conectado ao ramo proximal do cateter de Swan-Ganz, cujo lúmen estava posicionado no átrio direito. Os transdutores de pressão foram posicionados na altura do coração, como referência “zero” para calibração do aparelho. Previamente ao início do protocolo experimental, foi avaliada a resposta dos transdutores ao teste da onda quadrada, através da administração de um flush nas linhas de pressão com solução heparinizada (10 UI/mL⁻¹).

O débito cardíaco (DC) foi mensurado para subsequente cálculo do índice cardíaco e índice sistólico. Foi utilizado um dispositivo microprocessado (Dixtal DX-2020, Módulo Débito Cardíaco, Manaus, Amazonas, Brasil) para medida direta, através da técnica de termodiluição. Para mensuração do débito cardíaco, o transdutor de pressão utilizado para avaliar a PVC foi desconectado do ramo proximal do cateter de Swan-Ganz e realizou-se a administração de 10 mL de solução fisiológica (NaCl 0,9% JP Indústria Farmacêutica S.A, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil) resfriada (0-4°C) por um período de até 4 segundos. Cada mensuração foi realizada em triplicata, determinando o valor final do DC (em L/min) pela média aritmética em todos os momentos. Foi respeitada uma diferença máxima de 10% entre

os valores obtidos para o cálculo da média aritmética, conforme recomendado por Darovic, (2002). A constante de computação utilizada foi 0,542, levando em consideração o volume e a temperatura do injetado e o modelo do cateter. Essa constante é utilizada para o cálculo do débito cardíaco, segundo o princípio da equação de Stewart-Hamilton.

Estabelecido o valor do DC, o índice cardíaco (IC) foi calculado a partir da fórmula $IC = DC \times 1000 / \text{Peso}$, com valores obtidos em mL/kg/minuto. O índice sistólico (IS) através da equação $IS = IC/FC$, em mL/kg/batimentos.

O índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) foi obtido pela equação proposta por Keegan et al., (2006), $IRVS = (PAM-PVC) / IC \times 80$, em $\text{dina}^* \text{seg}/\text{cm}^5 \text{ kg}$.

A frequência respiratória foi obtida por observação de movimentos do gradil costal, na unidade de movimentos/minuto em todos os momentos. O pH no sangue arterial, o bicarbonato (HCO_3), a pressão parcial de CO_2 no sangue arterial (PaCO_2), pressão parcial de O_2 no sangue arterial (PaO_2) foram mensuradas através das amostras de sangue colhidas da artéria auricular em três momentos (M_B , M_{30} e M_{60}), por meio de seringa heparinizada (Seringa heparinizada, A-Line™ Slip, BD Vacutainer, Reino Unido) seguida de análise em aparelho de hemogasometria (I-STAT®. Abbott Laboratories, Illinois, USA). Os valores foram corrigidos para a temperatura corporal, obtida pelo termistor localizado no ramo distal do cateter de Swan-Ganz, posicionado na artéria pulmonar.

A sedação foi avaliada por meio do escore de sedação e altura da cabeça em relação ao solo. O escore de sedação foi definido utilizando uma escala proposta por Kästner et al., (2003), classificando em 11 graus de sedação considerando o comportamento, ataxia e altura da cabeça. Foi determinado o escore de 0 a 10, no qual 0 o animal se apresenta em pé, alerta e sem alteração de comportamento e 10 o animal se apresenta em decúbito lateral, sem movimentos.

A altura da cabeça em relação ao solo foi medida em centímetros, com uma régua posicionada lateralmente a cabeça dos animais, tendo como referência o ponto mais ventral da cabeça do animal (lábio inferior) em relação ao solo, em todos os momentos. Os resultados alcançados foram transformados em porcentagem de forma que o momento basal (M_B), foi considerado 100%, empregado, portanto como

referência para os momentos seguintes (M_{15} , M_{30} , M_{45} e M_{60}). Valores de redução da altura da cabeça maior ou igual a 50% foram considerados como efeito sedativo satisfatório, conforme descrito e adaptado do trabalho realizado por Ringer et al. (2012).

A motilidade ruminal foi avaliada através de auscultação no flanco esquerdo por um período de 5 minutos, sendo sempre realizada pelo mesmo indivíduo. Ao término do período de registro dos parâmetros avaliados (M_{60}), foi disponibilizado aos animais água e alimento e os mesmos continuaram a ser monitorados em intervalos de 60 minutos até o retorno da motilidade ruminal aos valores obtidos no momento basal. Os resultados foram convertidos para uma escala numérica recebendo a classificação 0 (ausência de movimentos ruminais), 1 (para movimentos incompletos) e 2 (movimentos completos). Após o retorno da motilidade, os acessos venoso central e arterial auricular foram retirados.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados numéricos estão apresentados em média \pm erro padrão da média. Para as variáveis numéricas, diferenças entre momentos foram avaliadas por meio do ajuste de um modelo linear misto. Este modelo estabeleceu momentos como efeitos fixos e animal como efeito aleatório. Para avaliar a ausência de diferenças entre momentos, foram utilizados a análise de variância (ANOVA) e o teste “post hoc” de Tukey. Através do software estatístico GraphPad Prism 8.3.0. Para as variáveis ordinais, que foram determinadas por escores, utilizou-se para análise o teste de Friedman e múltiplas comparações pelo teste de Dunn. Para análise de normalidade dos resíduos utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov pelo software estatístico R v3.4.4 (R CORE TEAM, 2018). Foi atribuído o nível de significância de $p < 0,05$ para todos os testes.

7 RESULTADOS

7.1 Variáveis Hemodinâmicas

O tempo médio para o posicionamento do Swan-Ganz foi de $19 \pm 7,69$ minutos. A PAS ($p = 0,0453$) e PAP_m ($p = 0,0401$), foram maiores em M₄₅, quando comparadas ao M_B (Figura 4).

O IC foi menor em M₁₅ ($p = 0,0307$), M₄₅ ($p = 0,0271$) e M₆₀ ($p = 0,0379$), comparando ao M_B (Figura 5).

As demais variáveis hemodinâmicas não apresentaram diferença significativa entre os momentos (Tabela 1).

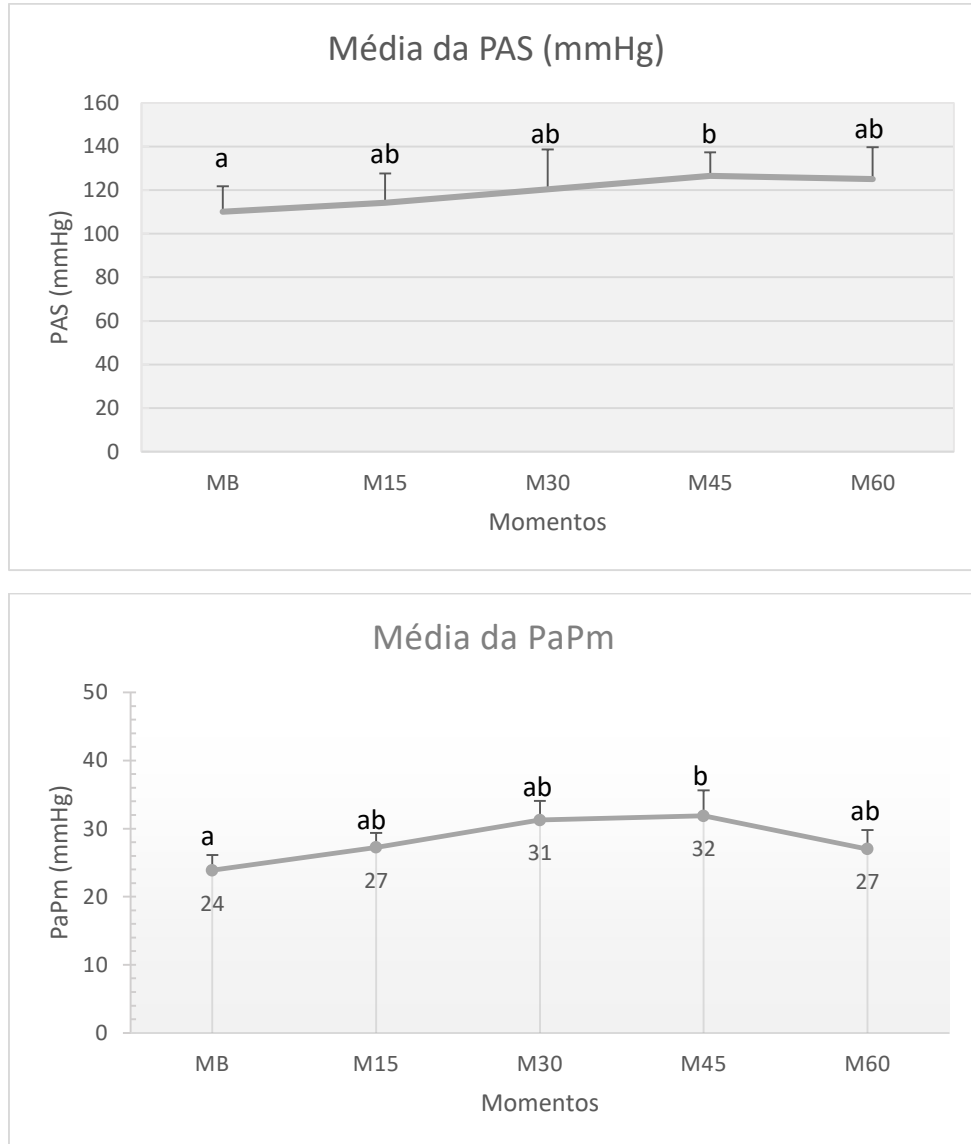
Tabela 1 - Frequência cardíaca (FC), pressão arterial diastólica, média e sistólica (PAD, PAM e PAS), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), pressão venosa central (PVC), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), pressão média da artéria pulmonar (PaP_m), frequência respiratória (FR) e temperatura central (°C) antes (M_B) e após a administração intramuscular de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg) em ovinos (n = 8). Dados apresentados com média ± EPM.

VARIÁVEIS	MOMENTOS				
	M _B	M ₁₅	M ₃₀	M ₄₅	M ₆₀
FC (bpm)	81 ± 5	69 ± 5	71 ± 6	69 ± 2	69 ± 4
PAD (mmHg)	81 ± 2	84 ± 4	83 ± 4	84 ± 4	83 ± 4
PAM (mmHg)	94 ± 3	98 ± 4	88 ± 11	103 ± 4	102 ± 4
PAS (mmHg)	110 ± 4 ^a	114 ± 5 ^{ab}	120 ± 6 ^{ab}	126 ± 4 ^b	125 ± 5 ^{ab}
IC (mL kg ⁻¹ minuto ⁻¹)	104 ± 9 ^a	83 ± 9 ^b	89 ± 7 ^{ab}	81 ± 7 ^b	89 ± 9 ^b
IS (mL kg ⁻¹)	1,29 ± 0,1	1,24 ± 0,1	1,27 ± 0,1	1,17 ± 0,1	1,28 ± 0,1
PVC (mmHg)	6 ± 1	9 ± 2	10 ± 3	11 ± 3	9 ± 2
IRVS (dina.seg/cm ⁵ .kg)	72,1 ± 7,9	93,5 ± 11,8	76,8 ± 13,5	97,2 ± 12,4	93,2 ± 13,4
PaP _m (mmHg)	24 ± 2 ^a	27 ± 2 ^{ab}	31 ± 3 ^{ab}	32 ± 4 ^b	27 ± 3 ^{ab}
FR (mpm)	69 ± 9 ^a	31 ± 5 ^b	30 ± 3 ^b	30 ± 6 ^b	35 ± 10 ^b
Temperatura Central(°C)	39,5 ± 0,1 ^a	39,9 ± 0,2 ^b	40,1 ± 0,2 ^b	40,2 ± 0,2 ^b	40,3 ± 0,2 ^b

a,b Médias seguidas por letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente entre si pelo método de Tukey ($p < 0,05$).

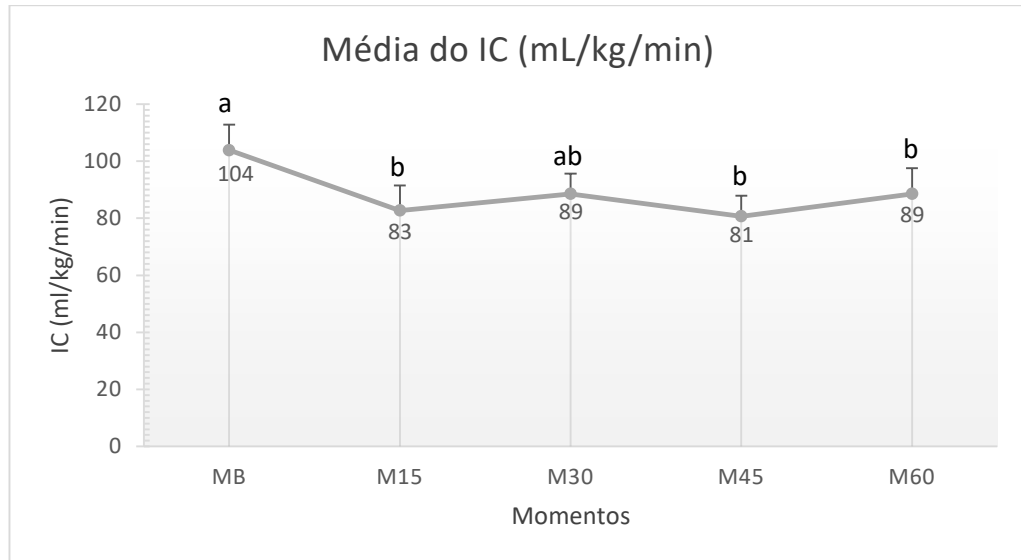
Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 1 - Pressão arterial sistólica (PAS) e Pressão média da artéria pulmonar (PaPm), em mmHg, de ovinos (n=8), em diferentes momentos, antes (M_B) e após a administração intramuscular de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg). Dados apresentados com média ± EPM. Médias seguidas por letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente entre si pelo método de Tukey (p<0,05).



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 2 - Índice Cardíaco (mL/kg/min) de ovinos (n=8), em de ovinos (n=8), em diferentes momentos, antes (M_B) e após a administração intramuscular de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg). Dados apresentados com média ± EPM. Médias seguidas por letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente entre si pelo método de Tukey (p<0,05).



Fonte: Elaborado pelo autor

7.2 Variáveis respiratórias

A FR apresentou diferença significativa em M₁₅ ($p = 0,0002$), M₃₀ ($p = 0,0001$), M₄₅ ($p = 0,0001$) e M₆₀ ($p = 0,0007$). Foi observado redução desses valores em todos os momentos com relação ao basal (M_B).

No M₆₀ foi observado um aumento significativo no HCO₃ ($p = 0,0033$) e na PaCO₂ ($p = 0,0095$), quando comparados ao M_B.

As demais variáveis respiratórias não apresentaram diferença estatística (Tabela 2).

Tabela 2 - pH, bicabornato (HCO_3), pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2), em diferentes momentos, antes (M_B) e após a administração intramuscular de Detomidina ($10\mu\text{g}/\text{kg}$) e Nalbufina ($0,1\text{mg}/\text{kg}$) em ovinos hípidos ($n=8$). Dados apresentados com média \pm EPM. Médias seguidas por letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente entre si pelo método de Tukey ($p<0,05$).

VARIÁVEIS	MOMENTOS		
	M_B	M_{30}	M_{60}
pH	$7,468 \pm 0,013$	$7,457 \pm 0,017$	$7,459 \pm 0,022$
$\text{HCO}_3(\text{mmol/L})$	$23,6 \pm 0,7^a$	$25,5 \pm 1,3^{ab}$	$27,0 \pm 0,7^b$
$\text{PaO}_2 (\text{mmHg})$	$95,1 \pm 4,3$	$79,8 \pm 4,9$	$82,6 \pm 5,05$
$\text{PaCO}_2(\text{mmHg})$	$33,4 \pm 1,0^a$	$37,2 \pm 2,1^{ab}$	$39,3 \pm 1,9^b$

a,b Momentos seguidos por letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente entre si pelo método de Tukey ($p=0,05$).

Fonte: Elaborado pelo autor

7.3 Temperatura Central

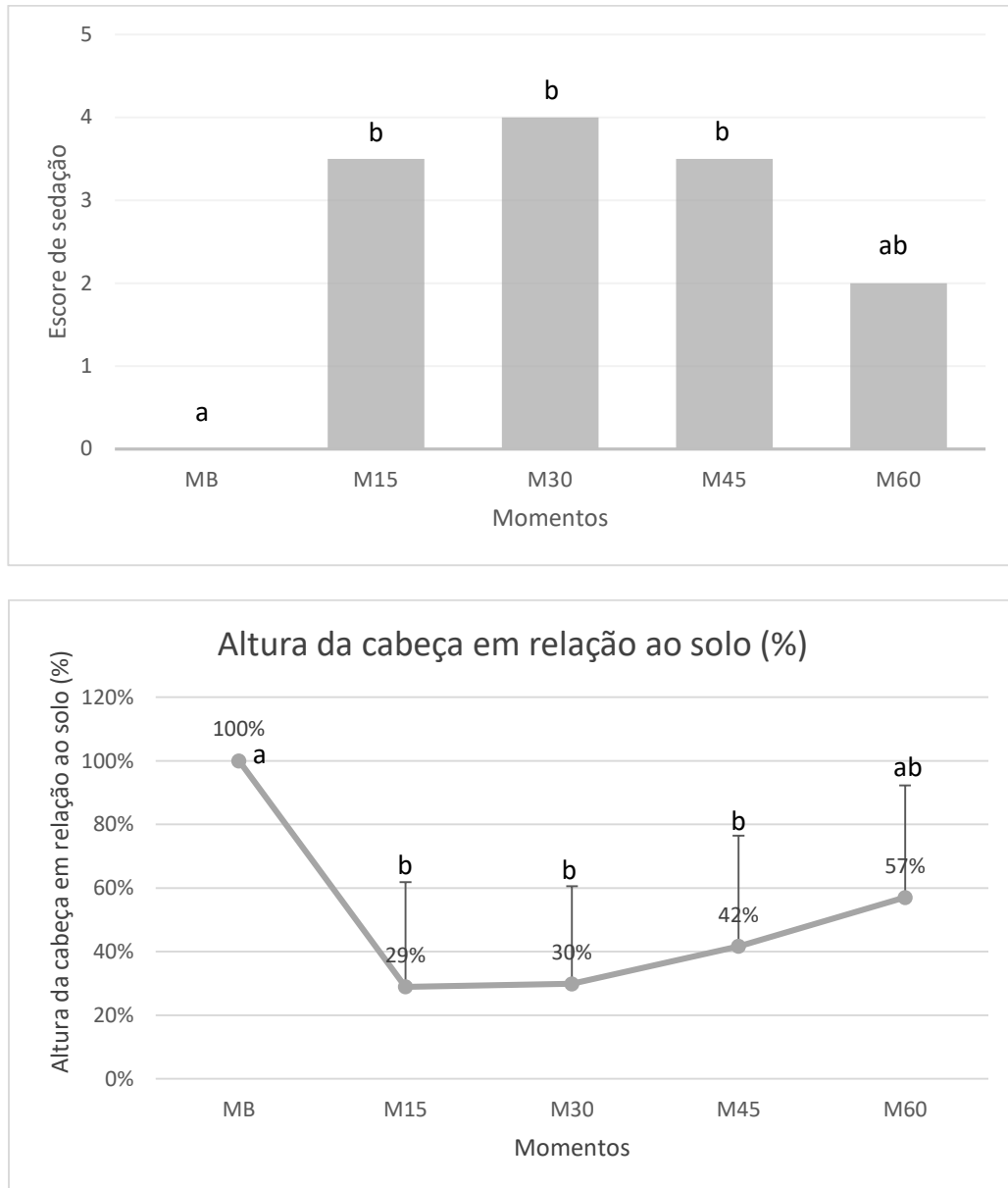
Foi observado aumento na temperatura central ao longo dos momentos com relação ao M_B , com diferença estatística em M_{15} ($p = 0,0422$), M_{30} ($p = 0,0009$), M_{45} ($p = 0,0002$) e M_{60} ($p < 0,0001$).

7.4 Sedação

O escore de sedação apresentou diferença estatística em M_{15} ($p = 0,0205$), M_{30} ($p = 0,0011$) e M_{45} ($p = 0,0090$), quando comparado ao M_B . Todos os animais apresentaram sedação em todos os momentos após aplicação dos fármacos de acordo com parâmetros observados de abaixamento de cabeça, ataxia, decúbito e comportamento, variando de um grau leve de sedação (escore 1 – 2), a moderada (escore 3) e pronunciada (escore 4 – 10).

Na variável altura de cabeça, foi observada diferença estatística com relação ao M_B em M_{15} ($p = 0,0030$), M_{30} ($p = 0,0022$) e M_{45} ($p = 0,0126$). Sendo em M_{15} e M_{30} observados os menores valores (Figura 6).

Gráfico 3 – Escore de sedação conforme proposto por Kästner et al., (2003) e porcentagem da altura da cabeça em relação ao solo (H) de ovinos hígidos (n=8), em diferentes momentos, antes (M_B) e após a administração intramuscular de Detomidina (10µg/kg) e Nalbufina (0,1mg/kg). Dados apresentados com média ± EPM.



Fonte: Elaborado pelo autor

7.5 Motilidade ruminal

Durante os momentos de avaliação, a motilidade não apresentou diferença estatística. Dos 8 animais, 6 retornaram a motilidade equivalente ao M_B após 60 minutos do fim do experimento, 1 animal após 120 minutos e 1 após 360 minutos. No

M_B, 6 animais já apresentavam hipomotilidade, não sendo auscultados movimentos ruminais completos durante 5 minutos de auscultação.

8 DISCUSSÃO

No presente estudo, a associação de detomidina e nalbufina pela via intramuscular em ovinos promoveu sedação satisfatória com estabilidade hemodinâmica e respiratória.

A frequência respiratória em todos os momentos de avaliação foi significativamente menor após a administração da associação de detomidina e nalbufina. Apesar de ter sido observada uma redução na FC após administração dos fármacos, não foi significativa após análise estatística. A redução das frequências cardíaca e respiratória é um efeito esperado após administração de fármacos α -2 agonistas devido a recaptção de noradrenalina, inibindo o tônus simpático (ZORNOW, 1991; KHAN et al., 2004; KÄSTNER et al., 2005; CARTER et al., 2010; MALHI et al., 2015; de MOURA et al., 2018). Ao administrar nalbufina (0,4mg/kg) pela via intravenosa em bezerras, não foi observada alteração sobre estas variáveis (COETZEE et al., 2014). Desta forma, consideramos que os resultados destes parâmetros no presente estudo são resultantes principalmente do efeito da detomidina.

Sobre os efeitos hemodinâmicos, na pressão arterial comumente observa-se uma resposta bifásica desta variável após administração dos α -2 agonistas, com uma hipertensão transitória, seguida de hipotensão prolongada (BRYANT et al., 1996; CELLY et al., 1997; KÄSTNER et al., 2005). Este efeito está relacionado a seletividade do fármaco entre os receptores α 2 e α 1, sendo possível que a hipertensão transitória ocorra pela ação em α 2 periféricos. Desta forma, após administração da detomidina, por ter efeito mais seletivo nos α 2, normalmente é observada marcante hipertensão (NYMAN et al., 2009; LUNA & CARREGARO, 2018). Desta forma, podemos justificar o aumento progressivo da PAS, significativo no M₄₅, pela maior seletividade da detomidina. Outra possibilidade, é que a administração intramuscular dos fármacos reduz a intensidade dos efeitos promovidos quando comparados pela administração intravenosa.

Com relação a PaP, pode ocorrer um aumento após a administração de α -2 agonistas em ovinos, possivelmente, pela vasoconstrição pulmonar ocasionada

pelos fármacos desta classe (KÄSTNER et al., 2005; KUTTER et al., 2006; KÄSTNER et al., 2007). Um estudo administrou xilazina (bolus 1mg/kg) e butorfanol (bolus 18µg/kg + infusão contínua 25µg/kg/h) em equinos revelou incremento da PAPm, provavelmente por efeito da vasoconstrição, pois foi associado a uma maior resistência vascular sistêmica (NYMAN et al., 2009). Acredita-se que o aumento da PaP no presente estudo seja pela ação da detomidina, visto que a administração de opioides kappa agonistas em ruminantes não tem demonstrado promover alterações hemodinâmicas (GARCIA-PEREIRA et al., 2007; ARAÚJO et al., 2014). A hipertensão grave pode produzir hipoxemia arterial podendo levar a edema pulmonar (EISENACH, 1988), não sendo possivelmente, portanto, bem tolerada por animais que não estejam hígidos.

Ainda sobre os efeitos cardiovasculares, no presente estudo foi observada redução significativa no IC em 3 momentos após a administração dos fármacos. Esse resultado é semelhante ao encontrado em outros trabalhos após administração de detomidina em ovinos (de MOURA et al., 2018) e em outras espécies (YAMASHITA et al., 2000). Essa redução no IC ocorreu possivelmente pelo efeito da detomidina, pois a administração de opioide kappa agonistas não tem sido associada a redução dessa variável em ruminantes (ARAÚJO et al., 2014). O débito cardíaco pode estar reduzido após administração de α -2 agonistas em ovinos (BRYANT et al., 1996; KÄSTNER et al., 2005; KUTTER et al., 2006). O IC, que é função do débito cardíaco e do peso do animal, conseqüentemente também diminui após o uso dessa classe de fármacos, principalmente pela redução da FC (CANOLA et al., 2007).

Sobre os efeitos respiratórios, o uso de α -2 agonistas em ovinos causa efeitos pulmonares graves como hemorragia pulmonar, edema e hipoxemia (CELLY et al., 1999). Embora transitórios, estes efeitos podem ser fatais em pacientes que não estejam hígidos (READ, 2003). Ovinos apresentam hipoxemia após administração de α -2 agonistas, mantendo valores de PaCO₂ dentro dos valores de referência para a espécie (DOHERTY et al., 1986; CELLY et al., 1997). A hipoxemia pode acontecer por vasoconstrição pulmonar (BACON et al., 1998), formação de microembolia pulmonar pela indução da agregação transitória de plaquetas (EISENACH 1988; RAPTOPOULOS et al., 1995) e pela ativação de macrófagos intravasculares pulmonares por reações tóxicas (CELLY et al., 1999). Através da administração prévia de antagonistas de receptores α -2 adrenérgicos, antagonista de receptores α -1

adrenérgicos, antagonista de receptores opioides e prostaglandinas, dados revelam que a hipoxemia causada por agonistas de receptores α -2 adrenérgicos é originada pela sua interação com os receptores α -2 adrenérgicos periféricos (EISENACH, 1988).

Com a análise geral dos resultados obtidos neste estudo, não houve redução significativa na PaO_2 . Entretanto, em uma análise individual três animais apresentaram menores valores, reduzindo a média em M_{30} ao limite inferior considerado para normoxemia (READ, 2003). Porém, de acordo com o índice de oxigenação, a relação da PaO_2 sobre a fração inspirada de oxigênio (FiO_2), em todos os momentos foram mantidos dentro dos níveis adequados (acima de 300), não necessitando de suplementação de oxigênio, conforme recomendado pelo III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica (CARVALHO et al., 2007). Destes três animais, dois não apresentaram clinicamente alterações que revelassem desconforto respiratório, assim como observado no trabalho realizado por Eisenach, (1988). Um desses três animais, ao final do experimento, apresentou sinais sugestivos de edema pulmonar e broncoconstrição, como aumento da frequência respiratória, crepitação em auscultação pulmonar, hipercapnia ($PaCO_2 > 45\text{mmHg}$) e, calculando o seu índice de oxigenação (290,47), pôde ser observado comprometimento na troca gasosa. Este animal foi, então, submetido a tratamento com Furosemida (2mg/kg) e Dexametasona (1mg/kg), ambos pela via intravenosa. A hipoxemia também foi observada após administração de dexmedetomidina em ovinos, decorrente de congestão pulmonar com edema grave (KÄSTNER et al., 2007). Na $PaCO_2$, observamos um aumento progressivo, entretanto, os valores mantiveram-se dentro da margem de referência para a espécie. Esses resultados são semelhantes aos dados encontrados por de Moura et al., (2018), ao administrar detomidina pela via intravenosa em ovinos.

Ao comparar os efeitos da detomidina (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) associada ou não ao butorfanol (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$) em equinos, observaram que a detomidina promoveu uma redução na PaO_2 com aumento na $PaCO_2$, e a adição do opioide aumentou a $PaCO_2$, sugerindo que potencializou a hipoventilação (NYMAN et al., 2009). Entretanto, em resultados encontrados por Waterman et al., (1991), após a administração isolada de butorfanol (0,2mg/kg) em ovinos não foram observadas alterações na análise de gases arteriais. No presente estudo, não foram observadas alterações com importância estatística, considerando que os valores foram mantidos dentro da margem de referência para a espécie. Mas é importante salientar que deve ser

considerado o tratamento de suporte aos animais que apresentarem hipoxemia ou edema pulmonar.

Os valores de HCO_3 aumentaram gradualmente durante as observações, apresentando diferença estatística apenas no último momento, assim como a PaCO_2 . Entretanto, os valores mantiveram-se dentro da margem de referência para a espécie. Uma hipótese é que o aumento do bicarbonato seja um mecanismo compensatório para neutralizar a acidose respiratória. Este resultado é semelhante ao trabalho realizado em caprinos, que após medicação pré-anestésica com detomidina ($10\mu\text{g}/\text{kg}$) e butorfanol ($0,1\text{mg}/\text{kg}$) mantidos em anestesia com propofol, aumentou significativamente o bicarbonato (CARROLL et al., 1998). Já nos estudos que avaliaram somente o butorfanol em ovinos ($0,2\text{mg}/\text{kg}$) e bovinos ($0,1\text{mg}/\text{kg}$), não foram observados efeito sobre esta variável (WATERMAN et al., 1991; ARAÚJO et al., 2014). Desta forma, analisamos que o opióide agonista de receptor kappa, proporciona menor depressão respiratória quando comparado aos α -2 agonistas e, portanto, não contribuem de maneira significativa para a ocorrência e acidose respiratória e conseqüentemente os valores de bicarbonato se mantêm dentro da faixa considerada fisiológica para a espécie.

Sobre o efeito sedativo promovido pela detomidina e nalbufina nos ovinos, foi observada diferença significativa no escore de sedação, assim como redução da altura da cabeça maior que 50% até o M_{45} , caracterizando sedação satisfatória. No M_{60} tanto o escore de sedação como a altura da cabeça não apresentou diferença quando comparado ao M_B , provavelmente devido a superficialização do efeito sedativo promovido pelos fármacos. A duração do efeito do fármaco é dependente da via de administração e dose utilizada. O efeito sedativo da detomidina em ovinos foi de 120 minutos de após aplicação intramuscular (KHAN et al., 2004). Entretanto, a dose utilizada foi cinco vezes maior do que a empregada no presente trabalho, o que provavelmente proporcionou mais tempo de sedação. Após a administração intravenosa de $40\mu\text{g}/\text{kg}$ de detomidina em ovinos, foi observado efeito sedativo, em média, durante 64 minutos (MOOLCHAND et al., 2014). Já a associação de dexmedetomidina ($2,5\mu\text{g}/\text{kg}$) e butorfanol ($50\mu\text{g}/\text{kg}$) em bezerros de búfalo promoveu efeito sinérgico na redução do requerimento anestésico do propofol, sem contudo aumentar o tempo de recuperação dos animais (KHATTRI et al., 2013).

Quanto a motilidade ruminal, a auscultação é uma forma subjetiva de avaliá-la. No presente estudo, não foi observada diferença significativa entre os momentos para este parâmetro. Entretanto, algumas limitações estão associadas a este resultado, pois o jejum ao qual os animais foram submetidos interfere na flora e metabolismo do trato gastrointestinal, ocasionando hipomotilidade (HARA et al., 2002). Na auscultação ao longo dos momentos, apesar dos animais já apresentarem no M_B hipomotilidade devido ao jejum, foi observada redução dos movimentos ruminais após aplicação dos fármacos. É provável que, se os animais não forem submetidos ao jejum, seja possível avaliar de forma mais eficaz a repercussão da associação de detomidina e nalbufina sobre esta variável. Dos 8 animais, 6 retornaram à motilidade equivalente ao M_B 1 hora após o M₆₀, 1 animal após 2 horas e 1 animal após 6 horas. Os agonistas α -2 adrenérgicos podem causar hipomotilidade, como observado em estudos anteriores (RUCKEBUSCH & ALLAL, 1987). Soma-se a estes os opioides que também possuem potencial efeito negativo sobre a motilidade, embora este efeito esteja mais associado aos opioides mu-agonistas do que aos kappa-agonistas (CARREGARO et al., 2014), o que poderia proporcionar um efeito sinérgico, prolongando os efeitos sobre a motilidade.

Os resultados do presente estudo instigam a complementação desta pesquisa sobre os efeitos isolados da detomidina e da nalbufina em ovinos, de forma que permita avaliar o impacto da associação. A avaliação da administração isolada poderia sugerir quais efeitos são provenientes da administração de cada fármaco ou se há potencialização pelo efeito sinérgico, sobretudo os efeitos provenientes da nalbufina, uma vez que há uma carência de estudos deste fármaco na espécie em questão.

9 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos com este estudo permitem concluir que a associação de detomidina (10 μ g/kg) e nalbufina (0,1mg/kg) pela via intramuscular em ovinos promove sedação satisfatória. Os efeitos promovidos nos parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e gastrointestinais podem ser bem tolerados por animais sadios.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, M. A. D.; ALBUQUERQUE, V. B. D.; DESCHK, M.; TREIN, T. A.; FRAZÍLIO, F. D. O.; SANTOS, P. S. P. D. Effects of continuous rate infusion of butorphanol in isoflurane-anesthetized calves. **Acta cirurgica brasileira**, v. 29, n. 7, p. 465-471, 2014.

BACON, P. J.; JONES, J. G.; TAYLOR, P.; STEWART, S.; WILSON-NUNN, D.; KERR, M. Impairment of gas exchange due to alveolar oedema during xylazine sedation in sheep; absence of a free radical mediated inflammatory mechanism. **Research in veterinary Science**, v. 65, n. 1, p. 71-75, 1998.

BEAVER, W. T.; FEISE, G.A.A. Comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 204, n. 2, p. 487-96, 1978.

BRYANT, C. E.; CLARKE, K. W.; THOMPSON, J. Cardiopulmonary effects of medetomidine in sheep and in ponies. **Research in veterinary science**, v. 60, n. 3, p. 267-271, 1996.

CANOLA, J. C.; VALADÃO, C. A. A.; dos SANTOS PORTUGAL, E.; CANOLA, P. A. Avaliação ecocardiográfica de eqüinos pré-medicados com N-butilbrometo de hioscina e sedados com romifidina. **Ciência Animal Brasileira**, v. 8, n. 4, p. 833-839, 2007.

CARREGARO, A. B.; FREITAS, G. C.; RIBEIRO, M.H.; XAVIER, N. V.; DÓRIA, R. G. Physiological and analgesic effects of continuous-rate infusion of morphine,

butorphanol, tramadol or methadone in horses with lipopolysaccharide (LPS)-induced carpal synovitis. **BMC veterinary research**, v. 10, n. 1, p. 966, 2014.

CARREGARO, A. B.; LUNA, S. P. L. **Anestesia e analgesia em equídeos, ruminantes e suínos**. 1 ed. Brasil: MedVet, 2018. 676 p.

CARROLL, G. L.; HOOPER, R. N.; SLATER, M. R.; HARTSFIELD, S. M.; MATTHEWS, N. S. Detomidine-butorphanol-propofol for carotid artery translocation and castration or ovariectomy in goats. **Veterinary Surgery**, v. 27, n. 1, p. 75-82, 1998.

CARTER, J. E.; CAMPBELL, N. B.; POSNER, L. P.; SWANSON, C. The hemodynamic effects of medetomidine continuous rate infusions in the dog. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 37, n. 3, p. 197-206, 2010.

CARVALHO, C. D.; JUNIOR, C. T.; FRANCA III, S. A. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. Ventilação Mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. **J Bras Pneumol**, v. 33, p. 54-70, 2007.

CELLY, C. S.; MCDONELL, W. N.; YOUNG, S. S.; BLACK, W. D. The comparative hypoxaemic effect of four α_2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 20, n. 6, p. 464-471, 1997.

CELLY, C. S.; ATWAL, O. S.; MCDONELL, W. N.; BLACK, W. D. Histopathologic alterations induced in the lungs of sheep by use of alpha2-adrenergic receptor agonists. **American journal of veterinary research**, v. 60, n. 2, p. 154-161, 1999.

COETZEE, J. F.; LECHTENBERG, K. F.; STOCK, M. L.; KUKANICH, B. Pharmacokinetics and effect of intravenous nalbuphine in weaned Holstein calves after surgical castration. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 37, n. 2, p. 169-177, 2014.

DAROVIC, G. O. **Hemodynamic monitoring: invasive and noninvasive clinical application**. 3 ed. USA: Saunders. 2002. 720 p.

DOHERTY, T. J.; PASCOE, P. J.; MCDONELL, W. N.; MONTEITH, G. Cardiopulmonary effects of xylazine and yohimbine in laterally recumbent sheep. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 50, n. 4, p. 517, 1986.

EISENACH, J. C. Intravenous clonidine produces hypoxemia by a peripheral alpha-2 adrenergic mechanism. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 244, n. 1, p. 247-252, 1988.

ELFENBEIN, J. R.; SANCHEZ, L. C.; ROBERTSON, S. A.; COLE, C. A.; SAMS, R. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 36, n. 2, 162-172, 2009.

GARCIA-PEREIRA, F. L.; GREENE, S. A.; KEEGAN, R. D.; MCEWEN, M. M.; TIBARY, A. Effects of intravenous butorphanol on cardiopulmonary function in isoflurane-anesthetized alpacas. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 34, n. 4, p. 269-274, 2007.

GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, A. S.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia veterinária**. 5 ed. Brasil: Roca. 2017. 1056 p.

GRIMSRUD, K. N.; MAMA, K. R.; THOMASY, S. M.; STANLEY, S. D. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. **Equine veterinary journal**, v. 41, n. 4, p. 361-365, 2009.

GUZMAN, D. S. et al. Antinociceptive effects of nalbuphine hydrochloride in Hispaniolan Amazon parrots. **Am. J. Vet. Res.** v. 72, n. 6, p. 736-740, 2011.

HARA, S.; TAKAHASHI, K.; TOMIZAWA, N.; NAKASHIMA, Y.; SASAKI, N.; JORGENSEN, R. J. Effects of fasting and xylazine sedative on digestive tract motility, rumen VFA and certain blood components in ruminants. **Veterinarija Zootechnika**, v. 19, n. 41, p. 5-14, 2002.

IVAR SELDINGER, S. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. **Acta radiologica**, v. 49, n. 434, p. 47-52, 2008.

KÄSTNER, S. B. R.; WAPF, P.; FEIGE, K.; DEMUTH, D.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; AKENS, M. K.; HUHTINEN, M. Pharmacokinetics and sedative effects of intramuscular medetomidine in domestic sheep. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 26, n. 4, p. 271-276, 2003.

KÄSTNER, S. B.; KULL, S.; KUTTER, A. P.; BOLLER, J.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; HUHTINEN, M. K. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in sevoflurane-anesthetized sheep with and without nitric oxide inhalation. **American journal of veterinary research**, v. 66, n. 9, p. 1496-1502, 2005.

KÄSTNER, S. B. A₂-agonists in sheep: a review. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 33, n.2, p. 79-96, 2006.

KÄSTNER S. B. R.; OHLERTH S.; POSPISCHIL A.; BOLLER J.; HUHTINEN M. K. Dexmedetomidine-induced pulmonary alterations in sheep. **Research in Veterinary Science**, v. 83, n. 2, p. 217–226, 2007.

KEEGAN, R. D.; GREENE, S. A.; VALDEZ, R. A.; Knowles, D. K. Cardiovascular effects of desflurane in mechanically ventilated calves. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 3, p. 387-391, 2006.

KHAN, M. A.; ASHRAF, M.; PERVEZ, K.; RASHID, H. B.; MAHMOOD, A. K.; CHAUDHRY, M. Comparative effects of detomidine and xylazine as sedative and analgesic agents in small ruminants. **Pakistan Veterinary Journal**, v. 24, n. 2, p. 62-69, 2004.

KHATTRI, S.; KINJAVDEKAR, P.; AMARPAL, H. P. A.; PAWDE, A. M.; KUMAR, R.; SINGH, J. Dexmedetomidine with butorphanol and propofol for total intravenous anesthesia in uraemic buffalo calves. **Adv Anim Vet Sci**, v. 1, p. 15-23, 2013.

KUTTER, A. P.; KÄSTNER, S. B. R.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; HUHTINEN, M. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in goats and sheep anaesthetised with sevoflurane. **Veterinary record**, v. 159, n. 19, p. 624-629, 2006.

LAKE, C. L.; DUCKWORTH, E. N.; DIFAZIO, C. A.; DURBIN, C. G.; MAGRUDER, M. R. Cardiovascular effects of nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease. **Anesthesiology**, v. 57, n. 6, p. 498-503, 1982.

MADDISON, J. E.; PAGE, S. W.; CHURCH, D. B. *Farmacologia Clínica de Pequenos Animais*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 582 p.

MALHI, M.; KACHIWAL, A. B.; SOOMRO, S. A.; GANDAH, J. A.; ABRO, S. H. Comparison of effects of xylazine, detomidine and medetomidine on heart rate, respiratory rate and blood glucose level in sheep. **Pakistan Journal of Agriculture, Agricultural Engineering and Veterinary Sciences**, v. 31, n. 1, p 93-101, 2015.

MOOLCHAND, M.; KACHIWAL, A. B.; SOOMRO, S. A.; BHUTTO, Z. A. Comparison of sedative and analgesic effects of xylazine, detomidine, and medetomidine in sheep. **Egyptian Journal of Sheep and Goats Sciences**, v. 9, n.2, p. 1-6, 2014.

de MOURA, R. S.; BITTAR, I. P., da SILVA, L. H.; VILLELA, A. C. V., dos SANTOS JÚNIOR, M. B., BORGES, N. C.; FRANCO, L. G. Sedative and cardiorespiratory effects of detomidine constant rate infusion in sheep. **Laboratory Animals**, v. 52, n. 1, p. 51-58, 2018.

MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E.; BEDNARSKI, R. M.; SKARDA, R. T. **Handbook of Veterinary Anesthesia**. 4 ed. USA: Mosby USA. 2007. 656 p.

NYMAN, G.; MARNTTELL, S.; EDNER, A.; FUNKQUIST, P.; MORGAN, K.; HEDENSTIERNA, G. Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 51, n. 1, p. 22, 2009.

O'HAIR, K. C.; DODD, K. T.; PHILLIPS, Y. Y.; BEATTIE, R. J. Cardiopulmonary effects of nalbuphine hydrochloride and butorphanol tartrate in sheep. **Laboratory Animal Science**, v. 38, n.1, p. 58-61, 1988.

PAQUERON, X.; GALINSKI, M.; BOUDET, L.; MURAT, I. A low dose of nalbuphine reverses respiratory depression but not analgesia induced by intraspinal morphine. **Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation**, v. 16, n. 3, p. 294-296, 1997.

RAPTOPOULOS, D.; WEAVER, B. M. Q.; PAPANASTASSOPOULOU, M.; STADDON, G. E.; PARKINSON, T. J. The effect of xylazine on plasma thromboxane B2 concentration in sheep. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 18, n. 6, p. 438-441, 1995.

RAWAL, N.; NUUTINEN, L.; RAJ, P. P.; LOVERING, S. L.; GOBUTY, A. H.; HARGARDINE, J.; LEHMKUHL, L.; HERVA, R.; ABOULEISH, E. Behavioral and histopathologic effects following intrathecal administration of butorphanol, sufentanil, and nalbuphine in sheep. **Anesthesiology**, v. 75, n. 6, p. 1025-1034, 1991.

READ, M. R. A review of alpha2 adrenoreceptor agonists and the development of hypoxemia in domestic and wild ruminants. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 34, n. 2, p. 134-139, 2003.

RINGER S. K.; PORTIER K. G.; FOUREL, I.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 1, p. 1-11, 2012.

RUCKEBUSCH, Y.; ALLAL, C. Depression of reticulo-ruminal motor functions through the stimulation of α -2-adrenoceptors. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 1987.

SHAH, Z.; DING, M. X.; HU, M. L. A review on the current use of alpha2 agonists in small ruminants. **Kafkas Univ Vet Fak Derg**, v. 20, p. 633-639, 2014.

TRANQUILLI, W. J., THURMON J. C., GRIMM, K. A.; LUMB, W. V. **Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia veterinária**. 4 ed. Brasil: Roca. 2013. 1192 p.

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 26, n. 3, p. 515-532, 2010.

WARD, C. F. Butorphanol and Nalbuphine: Two New Potent Analgesic Agents. **The Western Journal of Medicine**. v.135, n. 5, p. 395-396, 1981.

WATERMAN, A. E.; LIVINGSTON, A.; AMIN, A. Analgesic activity and respiratory effects of butorphanol in sheep. **Research in veterinary Science**, v. 51, n. 1, p. 19-23, 1991.

YAMASHITA, K.; TSUBAKISHITA, S.; FUTAOKA, S.; UEDA, I.; HAMAGUCHI, H.; SENO, T.; KATOH, S.; IZUMISAWA, Y.; KOTANI, T.; MUIR, W. W. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 62, n. 10, p. 1025-1032, 2000.

ZORNOW, M. H. Ventilatory, hemodynamic and sedative effects of the α_2 adrenergic agonist, dexmedetomidine. **Neuropharmacology**, v. 30, n. 10, p. 1065-1071, 1991.

ANEXO A



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



CAMPUS ARAÇATUBA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
CEUA - Ethics Committee on the Use of Animals

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "**Avaliação dos efeitos na hemodinâmica, ventilação, sedação e motilidade ruminal promovidos pela administração intramuscular de Detomidina e Nalbufina em ovinos**", Processo FOA nº 00664-2019, sob responsabilidade de Paulo Sérgio Patto dos Santos apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 12 de Novembro de 2019.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 12 de Junho de 2021.

DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 12 de Julho de 2021.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled "**Evaluation of effects on hemodynamics, ventilation, sedation and ruminal motility promoted by intramuscular administration of Detomidine and Nalbuphine in sheep**", Protocol FOA nº 00664-2019, under the supervision of Paulo Sérgio Patto dos Santos presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on November 12, 2019.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: June 12, 2021.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: July 12, 2021.

Profa. Associada Maria Cristina Rosifini Alves Rezende
Coordenador da CEUA
CEUA Coordinator

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba
Rua José Bonifácio, 1193 – Vila Mendonça - CEP: 16015-050 – ARAÇATUBA – SP
Fone (18) 3636-3234 Email CEUA: ceua@foa.unesp.br