

RESSALVA

Atendendo solicitação da
autora,

o texto completo desta

DISSERTAÇÃO

será

disponibilizado somente a partir

de

14/12/2021.



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.

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

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