

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DO BUTORFANOL NA CONCENTRAÇÃO
ANESTÉSICA MÍNIMA DO SEVOFLUORANO EM
GALINHAS D’ANGOLA (*Numida meleagris*)**

**André Escobar
Médico Veterinário**

JABOTICABAL - SÃO PAULO - BRASIL

2010

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DO BUTORFANOL NA CONCENTRAÇÃO
ANESTÉSICA MÍNIMA DO SEVOFLUORANO EM
GALINHAS D’ANGOLA (*Numida meleagris*)**

Doutorando: André Escobar

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias – UNESP como parte
das exigências para obtenção do título de
Doutor em Cirurgia Veterinária – área de
Concentração em Cirurgia Veterinária**

Jaboticabal – SP

Dezembro de 2010

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

ANDRÉ ESCOBAR - filho de Joaquim Vanderlei Escobar e Marina Escobar, nascido em 24 de janeiro de 1981, na cidade de Santo André, estado de São Paulo. Ingressou no curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em agosto de 2000, concluindo-o em setembro de 2005. Durante a graduação foi representante titular dos discentes na Assembléia e na Câmara do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária (2003 – 2005) e bolsista do Programa de Iniciação Científica Voluntária (2004 – 2005). Em 2005 ingressou no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, nível mestrado, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), UNESP de Jaboticabal, obtendo o título de mestre em julho de 2007. Em agosto de 2007, ingressou no curso de doutorado do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da FCAV, UNESP de Jaboticabal. No período de 10/2008 a 10/2009, atuou como residente visitante e pesquisador no Department of Surgical and Radiological Sciences, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, EUA, como bolsista do Programa de Doutorado no Brasil com Estágio no Exterior (PDEE) da Capes.

“Ciência e opinião são duas coisas distintas; enquanto a primeira exprime
inteligência, a segunda expressa ignorância.”

Hipócrates

DEDICO,

A meu pai, Joaquim V. Escobar por ter me ensinado que a educação é o caminho para o sucesso e a compreensão o caminho para a paz e felicidade.

Você é o maior responsável por esta conquista. Eu te amo!

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, Marina Escobar, que está presente em meus pensamentos diários e me deu forças para seguir nos momentos difíceis.

A minha irmã, Amanda Escobar, que apesar da distância física mora em meu coração.

Ao meu amigo e orientador Carlos Augusto Araújo Valadão, obrigado por todos os ensinamentos, experiência profissional repassada e pela lealdade de todos esses anos. Sem dúvida você contribuiu para que eu me tornasse uma pessoa melhor e mais centrada.

A minha querida Anna Carolina Denicol, obrigado pelo apoio pessoal diário e pelas intermináveis discussões sobre este estudo. Você colaborou para que eu me tornasse uma melhor pessoa e um melhor pesquisador. Eu te amo muito!

À Prof. Valéria Nobre Leal de Souza Oliva e ao Prof. Paulo Sérgio Patto dos Santos pelo empréstimo do eletroestimulador utilizado neste estudo.

Ao Prof. Robert J. Brosnan, pela co-orientação neste estudo e pela orientação na UC Davis, Califórnia.

Ao Prof. Bruno H. Pypendop pela orientação durante o período em que estive na UC Davis, Califórnia.

Aos colegas de pós-graduação que colaboraram com este estudo, Fabíola, Beto, Maristela e Cássia.

A toda a família do Antro do HV, obrigado pela amizade e momentos felizes.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico, CNPq, pela bolsa de estudos concedida (Processo 561072/2008-6).

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, pela bolsa de estudos no exterior concedida.

SUMÁRIO

	Página
Lista de abreviaturas.....	iii
Lista de tabelas.....	v
Lista de figuras.....	vi
Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
1. Considerações gerais.....	1
2. Objetivos gerais.....	5
Capítulo I - Determinação da concentração anestésica mínima (CANM) do sevofluorano: efeitos do butorfanol.....	6
Resumo.....	7
Abstract.....	8
I.1. Introdução.....	9
I.2. Objetivos.....	12
I.3 Material e métodos.....	13
I.3.1 Animais.....	13
I.3.2 Instrumentação.....	13
I.3.3 Determinação da CAM do sevofluorano.....	16
I.3.4 Efeito do butorfanol na CAM do sevofluorano.....	18
I.3.5 Análise estatística.....	20
I.4 Resultados.....	21
I.5 Discussão.....	24

I.6 Conclusão.....	30
Capítulo II - Estudo das variáveis cardiorrespiratórias e eletrolíticas de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano: efeitos do butorfanol.....	31
Resumo.....	32
Abstract.....	33
II.1 Introdução.....	34
II.2 Objetivos.....	36
II.3 Material e métodos.....	37
II.3.1 Animais.....	37
II.3.2 Instrumentação.....	37
II.3.3 Avaliação dos parâmetros cardiorrespiratórios.....	40
II.3.4 Análise estatística.....	41
II.4 Resultados.....	42
II.4.1 Frequência cardíaca.....	42
II.4.2 Frequência respiratória.....	43
II.4.3 Pressão arterial sistólica, diastólica e média.....	44
II.4.4 Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração.....	46
II.4.5 Temperatura corporal.....	47
II.4.6 Hemogasometria e eletrólitos.....	48
II.4.7 Eletrocardiografia.....	49
II.5 Discussão.....	51
II.6 Conclusão.....	55
Referências.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS

BAV II	Bloqueio átrio-ventricular de segundo grau
BE	Excesso de base
CA	Complexo supraventricular com condução aberrante
CAM	Concentração alveolar mínima
CAnM	Concentração anestésica mínima
CAnM_{SEV}	Concentração anestésica mínima do sevofluorano
CAP	Complexo atrial prematuro
Cl	Cloreto
CO₂	Dióxido de carbono
EPM	Erro padrão da média
EtCO₂	Pressão parcial de CO ₂ ao final da expiração
Et_{SEV}	Concentração expirada de sevofluorano
EV	Extra-sístole ventricular
<i>f</i>	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca
FV	Fibrilação ventricular
HCO₃	Bicarbonato
iCa	Cálcio ionizado
K	Potássio
N₂	Nitrogênio
Na	Sódio
O₂	Oxigênio

PaO₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PaCO₂	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
pH	Potencial hidrogeniônico
ANOVA RM	Análise de variância com repetições múltiplas
SArr	Sinus arrest
SpO₂	Saturação da oxihemoglobina
TQsupra	Taquicardia supraventricular
TQventr	Taquicardia ventricular

LISTA DE TABELAS

Tabela		Página
1	Valores individuais, destacando-se os máximos e mínimos, da concentração anestésica mínima do sevofluorano (CAnM _{SEV}) obtidos em galinhas d'angola.....	22
2	Valores médios \pm DP da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão arterial sistólica (PAS), pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO ₂), saturação da oxihemoglobina (SpO ₂) e temperatura corporal (T), obtidos em galinhas d'angola mensurados imediatamente antes da determinação da CAnM _{SEV} e após a associação de sevofluorano com butorfanol.....	22
3	Valores da mediana da frequência cardíaca, em galinhas d'angola anestesiadas com sevofluorano associado ao butorfanol.....	42
4	Valores da mediana de frequência respiratória, em galinhas d'angola anestesiadas com sevofluorano associado ao butorfanol.....	43
5	Valores médios da pressão arterial sistólica, diastólica e média, em galinhas d'angola anestesiadas com sevofluorano associado ao butorfanol.....	44
6	Valores médios da EtCO ₂ , em galinhas d'angola anestesiadas com sevofluorano associado ao butorfanol.....	46
7	Valores médios da temperatura corporal, em galinhas d'angola anestesiadas com sevofluorano associado ao butorfanol.....	47
8	Valores médios dos gases sanguíneos arteriais, em galinhas d'angola anestesiadas com sevofluorano associado ao butorfanol.....	48
9	Valores médios de eletrólitos, em galinhas d'angola anestesiadas com sevofluorano associado ao butorfanol.....	48
10	Incidência das alterações do ritmo cardíaco, em galinhas d'angola anestesiadas com sevofluorano associado ao butorfanol.....	49

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Instrumentação dos animais. Indução da anestesia (A); posicionamento em decúbito esternal (B); mensuração da temperatura corpórea (C); mensuração da pressão arterial não invasiva pelo método Doppler (D).....	15
2	Variações das curvas dose-resposta quantais da estimativa de redução da $CAnM_{SEV}$ (%) em função do tempo após a administração de butorfanol. Após 15 minutos da administração de 2,0 mg/kg de butorfanol, a redução estimada da $CAnM_{SEV}$ foi de $8,52 \pm 3,11V\%$ (A). Após 15 e 30 minutos da administração de 4,0 mg/kg de butorfanol, a redução da $CAnM_{SEV}$ foi de $20,78 \pm 4,37V\%$ (B) and $11,07 \pm 8,2V\%$ (C).....	23
3	Dissecação e canulação da artéria braquial para mensuração da pressão arterial invasiva e colheita de amostras de sangue arterial para hemogasometria.....	39
4	Cronograma de mensuração dos parâmetros cardiorrespiratórios avaliados no estudo.....	40
5	Variações da mediana da frequência cardíaca de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano associado ao butorfanol.....	42
6	Variações da mediana da frequência respiratória de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano associado ao butorfanol.....	43
7	Valores médios das pressões arteriais sistólica, diastólica e média de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano associado ao butorfanol.....	45
8	Valores médios da $EtCO_2$ de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano associado ao butorfanol.....	46
9	Valores médios da temperatura corporal de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano associado ao butorfanol.....	47

10	Diagrama das alterações no ritmo cardíaco de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano associado ao butorfanol. Ritmo sinusal (A), bloqueio átrio-ventricular de 2º grau (B), extra-sístole ventricular (C), sinus arrest (D), taquicardia ventricular (E), taquicardia supraventricular (F) e fibrilação ventricular (G).....	50
----	---	----

EFEITOS DO BUTORFANOL NA CONCENTRAÇÃO ANESTÉSICA MÍNIMA DO SEVOFLUORANO EM GALINHAS D'ANGOLA

RESUMO – Objetivou-se, com este estudo, determinar se o butorfanol modifica a concentração anestésica mínima do sevofluorano ($CAnM_{SEV}$) em função do tempo e avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e eletrolíticos causados por essa associação em galinhas d'angola. Dez galinhas d'angola foram anestesiadas com sevofluorano e mantidas sob ventilação mecânica para determinação da $CAnM_{SEV}$ individual pelo modelo *bracketing*. A porcentagem de redução da $CAnM_{SEV}$ após a administração intravenosa de 2 ou 4,0 mg/kg de butorfanol em função do tempo foi estimada por regressão logística pelo método “up-and-down”. Em etapa subsequente, foram avaliados os efeitos cardiorrespiratórios do sevofluorano (1,0 $CAnM$) e de uma dose equipotente do sevofluorano (0,8 $CAnM$) associado ao butorfanol (4,0 mg/kg). A $CAnM_{SEV}$ média foi de $2,86 \pm 0,09V\%$. Após 15 minutos da administração de 2,0 mg/kg de butorfanol, a redução da $CAnM_{SEV}$ foi de $8,52 \pm 3,11V\%$. Após 15 e 30 minutos da administração de 4,0 mg/kg de butorfanol, a redução da $CAnM_{SEV}$ foi de $20,78 \pm 4,37V\%$ e $11,07 \pm 8,2V\%$, respectivamente. A administração intravenosa de 4,0 mg/kg de butorfanol induziu taquicardia supraventricular e fibrilação ventricular em 62,5% e 25% dos animais, respectivamente. Foi observada diminuição da frequência cardíaca, hipotensão e depressão respiratória severa 1 minuto após a administração de 4,0 mg/kg de butorfanol. O butorfanol diminui de forma dose-dependente a $CAnM_{SEV}$ por um curto período, contudo, a dose que proporcionou a maior redução da $CAnM_{SEV}$ não foi considerada segura nas condições deste estudo.

Palavras-Chave – Anestesia, butorfanol, $CAnM$, galinha d'angola, sevofluorano

MAC-SPARING EFFECT OF BUTORPHANOL IN SEVOFLURANE ANESTHETIZED GUINEA FOWL

ABSTRACT – The aim of this study was to determine the sevoflurane minimum anesthetic concentration (MAC_{SEV}), to measure the dose and temporal sevoflurane MAC sparing effect of butorphanol, and to evaluate the cardiorespiratory changes of this combination in guinea fowl. Ten guinea fowls were anesthetized with sevoflurane under mechanical ventilation for individual MAC_{SEV} determination using the *bracketing design*. The percent of MAC_{SEV} reduction after intravenous administration of 2 or 4,0 mg/kg of butorphanol was estimated by logistic regression using the up-and-down method. Afterward, the cardiorespiratory changes of sevoflurane (1.0 MAC) and of an equipotent dose of sevoflurane (0.8 MAC) combined with butorphanol (4.0 mg/kg) were studied. The mean MAC_{SEV} was $2.86 \pm 0.09\%$. After 15 minutes of the 2-mg/kg butorphanol injections, the sevoflurane MAC reduction was $8.52 \pm 3.11\%$. After 15 and 30 minutes of the 4-mg/kg butorphanol injections, the sevoflurane MAC reduction was $20.78 \pm 4.37\%$ and $11.07 \pm 8.2\%$, respectively. Intravenous administration of 4.0 mg/kg of butorphanol caused supraventricular tachycardia and ventricular fibrillation in 62.5% and 25% of the animals, respectively. Decrease in heart rate, severe hypotension, and respiratory depression were observed after one minute of butorphanol administration. Butorphanol dose-dependently decreased MAC_{SEV} for a short period; however, the dose that caused MAC sparing effect was not considered safe in this experimental conditions.

Key-words – Anesthesia, butorphanol, guinea fowl, MAC, sevoflurane

1. Considerações gerais

As galinhas d'angola (*Numida meleagris*) têm sido domesticadas por séculos e são consideradas economicamente importantes (SHALES, 1994). Elas são originárias da África e foram vastamente introduzidas em todos os continentes, exceto a Antártica (SHALES, 1994). A galinha d'angola pesa em média 1,6kg (FERGUSON, 1999), fazendo dessa espécie um bom modelo experimental para estudos com anestesia sob ventilação mecânica.

A anestesia geral permite que o Médico Veterinário realize com rapidez e segurança a administração de fluidos, procedimentos emergenciais, colheita de sangue, radiografias, procedimentos cirúrgicos, terapêuticos e experimentais em aves domésticas e selvagens (SINN, 1994). Além disso, as aves são muito sensíveis ao estresse da contenção física, que pode desencadear alterações neuroendócrinas e hemodinâmicas importantes (STRAUB et al., 2003), fazendo do procedimento anestésico uma ferramenta no manejo desses animais. Contudo, devido às particularidades anatômicas e fisiológicas, a anestesia das aves torna-se um desafio (GUNKEL & LAFORTUNE, 2005).

A anestesia injetável possui diversas vantagens, como por exemplo, a rápida administração, necessidade mínima de equipamentos, baixo custo, além de tornarem possíveis a realização de procedimentos que envolvem a cabeça sem a interferência do traqueotubo ou da máscara facial (MACHIN & CAULKETT, 1998; HAWKINS et al., 2003). Entretanto, a administração de

fármacos pelas vias intramuscular ou intraperitoneal possui diversas desvantagens, como metabolismo e tempo de indução prolongados, potencial para dano nervoso, dor e parada cardiorrespiratória (HARRISON, 1986; MACHIN & CAULKETT, 1998; ROBERSON et al., 2000; VESAL & ZARE, 2006). Um estudo demonstrou uma baixa faixa de segurança anestésica do propofol em pombos domésticos (FITZGERALD & COOPER, 1990). Períodos de recuperação prolongados e estimulação do Sistema Nervoso Central foram descritos em falcões e corujas submetidos à anestesia com propofol por infusão contínua (HAWKINS et al., 2003). A associação anestésica de medetomidina, midazolam e cetamina, quando administrada em patos, causou depressão cardiopulmonar e morte (MACHIN & CAULKETT, 1998). Além disso, a cetamina associada ao diazepam ou à xilazina, foi inefetiva para a indução da anestesia em galinhas (VARNER et al., 2004).

Apenas dois estudos com anestesia em galinhas-d'angola foram acessados. Um deles relatou que a administração de midazolam melhorou a qualidade anestésica da associação de cetamina e xilazina, mas aumentou a depressão respiratória nesses animais (AJADI et al., 2009). No outro estudo, a ioimbina foi efetiva e segura para ser usada como antagonista da associação de cetamina e xilazina nessa espécie (TEARE, 1987).

A anestesia inalatória é considerada mais segura em aves devido ao rápido tempo de indução e recuperação, especialmente quando se empregam agentes inalatórios de baixo coeficiente de solubilidade sangue/gás (LUDDERS et al., 1990). O ajuste na profundidade anestésica é dinâmico, existe melhora na

oxigenação em razão do fornecimento do anestésico associado ao oxigênio, ocorre mínima biotransformação, a recuperação não é dependente de vias metabólicas e causa baixa depressão do miocárdio (NAGANOBU & HAGIO, 2000; LUDDERS, 2001; GUNKEL & LAFORTUNE, 2005). Desde 1985, essa modalidade anestésica vem sendo conduzida com o isoflurano, que é considerado o principal agente anestésico utilizado em aves (MERCADO, et al. 2008).

O sevoflurano é um éter isopropílico fluoretado, não inflamável, de peso molecular 200, ponto de ebulição aos 58,5°C ao nível do mar, pressão de vapor de aproximadamente 162 mmHg a 20° C e concentração alveolar mínima (CAM) de 2,36 V% em cães (CLARKE, 1999). Ele possui um baixo coeficiente de partição sangue/gás (0,65 aos 37° C), o qual é aproximadamente a metade do isoflurano (1,40 aos 37° C). Em consequência disso, o sevoflurano proporciona pouca irritação das vias aéreas, reduzindo a incidência de tosse e laringoespasmos, além de levar ao rápido controle de profundidade, indução e recuperação anestésica e preservação da ventilação espontânea (MUTOH et al., 1997; OLIVA, 2002). Como seu ponto de ebulição e sua pressão de vapor são semelhantes aos do isoflurano (49° C e 240 mmHg a 20° C) e aos do halotano (50° C e 243 mmHg a 20° C), o sevoflurano pode ser utilizado em vaporizadores calibrados para este agente ou universais (OLIVA, 2002). Devido ao seu odor quase inexistente e seu baixo coeficiente de partição sangue/gás, o sevoflurano é classificado como o melhor agente inalatório para indução por máscara (MUTOH et al., 1997).

O tartarato de butorfanol é um opioide agonista-antagonista, agindo como agonista de receptores *kappa* e antagonista de receptores *mu*. Atualmente o butorfanol é o opioide mais utilizado em aves. (PAUL-MURPHY et al., 2009b). Como analgésico, é considerado quatro a sete vezes mais potente que a morfina e 40 vezes mais potente que a meperidina. Entretanto essas potências relativas devem ser avaliadas sob o efeito máximo do butorfanol (BRANSON & GROSS, 2003). A intensidade analgésica do butorfanol varia de acordo com o tipo e intensidade da dor, dose e via de administração, sendo, em geral, de curta duração (TRANQUILLI et al., 2007).

O uso de anestésicos inalatórios com fármacos analgésicos e sedativos pode reduzir a dose total da associação para a manutenção de um plano anestésico adequado, dessa forma diminuindo os efeitos colaterais gerados pelos agentes utilizados.

2. Objetivos gerais

Determinar a dose anestésica do sevofluorano ($CA_{M_{SEV}}$) em galinhas d'angola e se o butorfanol reduz a $CA_{M_{SEV}}$ nesta espécie. Além disso, objetivou-se avaliar a segurança anestésica da associação de sevofluorano com butorfanol em galinhas d'angola.

Capítulo I

Determinação da concentração anestésica mínima (CANM) do sevofluorano em galinhas d'angola: efeitos do butorfanol

RESUMO – Com este estudo objetivou-se determinar a concentração anestésica mínima do sevofluorano ($CAnM_{SEV}$) e se diferentes doses de butorfanol alteram a $CAnM_{SEV}$ em função do tempo, em galinhas d'angola (*Numida meleagris*). Dez galinhas d'angola adultas foram anestesiadas com sevofluorano sob ventilação mecânica, mantendo a pressão parcial de CO_2 ao final da expiração entre 30 e 40 mmHg. O estímulo elétrico foi utilizado para se determinar a $CAnM_{SEV}$ individual. Foram determinadas a frequência cardíaca, pressão arterial indireta e saturação da oxihemoglobina imediatamente antes das mensurações da $CAnM_{SEV}$. A temperatura corpórea foi mantida entre 40-41°C. Após a determinação da $CAnM_{SEV}$, a concentração expirada de sevofluorano foi ajustada para 0,7 $CAnM$ na primeira ave, e 2 ou 4,0 mg/kg de butorfanol foi administrado pela via intravenosa. A redução da $CAnM_{SEV}$ foi estimada por regressão logística utilizando-se o método “up and down”. Um estímulo elétrico foi aplicado nos animais subsequentemente a cada 15 minutos após a aplicação do butorfanol. A concentração alvo de sevofluorano para as outras aves foi ajustada dependendo da resposta da ave previamente avaliada, assim, intervalos de 10% da $CAnM_{SEV}$ foram utilizados. A $CAnM_{SEV}$ média \pm EPM foi $2,86 \pm 0,09\%$. Após 15 minutos da administração de 2,0 mg/kg de butorfanol, a redução da $CAnM_{SEV}$ foi de $8,52 \pm 3,11\%$. Após 15 e 30 minutos da administração de 4,0 mg/kg de butorfanol, a redução da $CAnM_{SEV}$ foi de $20,78 \pm 4,37\%$ e $11,07 \pm 8,2\%$, respectivamente. Não houve diferença estatística entre as variáveis fisiológicas obtidas durante o estudo. A $CAnM_{SEV}$ está entre a faixa de valores descritos em outras espécies. O butorfanol diminuiu de forma dose-dependente a $CAnM_{SEV}$, mas o efeito é de curta duração até na dose mais alta avaliada.

Palavras-chave – Anestesia, aves, butorfanol, $CAnM$, sevofluorano

ABSTRACT – The aim of this study was to determine the sevoflurane minimum anesthetic concentration ($MAnC_{SEV}$) and to measure the dose and temporal $MAnC_{SEV}$ sparing effect of butorphanol in guinea fowl (*Numida meleagris*). Ten healthy adult guinea fowls were anesthetized with sevoflurane under mechanical ventilation to maintain end-tidal CO_2 between 30-40 mmHg. Electrical stimulation was used to determine the individual $MAnC_{SEV}$. Heart rate, indirect blood pressure and oxygen saturation were measured before $MAnC_{SEV}$ measurements. Body temperature was maintained between 40-41°C. After $MAnC_{SEV}$ determination, end-tidal sevoflurane was set at 0.7 MAC for the first bird, and 2 or 4,0 mg/kg IV of butorphanol was injected. The $MAnC_{SEV}$ reduction was estimated by logistic regression using the up-and-down method. Electrical stimulation was applied subsequently every 15 minutes after injection. The target sevoflurane concentration for all other birds was adjusted depending on the response of the previously evaluated bird. A 10% of $MAnC_{SEV}$ sized steps was used. The mean \pm SE $MAnC_{SEV}$ was $2.86 \pm 0.09\%$. After 15 minutes of the 2-mg/kg butorphanol injections, the $MAnC_{SEV}$ reduction was $8.52 \pm 3.11\%$. After 15 and 30 minutes of the 4-mg/kg butorphanol injections, the $MAnC_{SEV}$ reduction was $20.78 \pm 4.37\%$ and $11.07 \pm 8.2\%$, respectively. There was no statistical difference between the physiologic variables obtained for all birds at the different measurement times. $MAnC_{SEV}$ was within the range of values reported in other species. Butorphanol dose-dependently decreased $MAnC_{SEV}$, but the effect is short-lived even at the highest dose studied here.

Key-words – Anesthesia, birds, butorphanol, $MAnC$, sevoflurane

I.1 Introdução

Todos os anestésicos inalatórios compartilham as mesmas características clínicas: amnésia, hipnose e imobilidade (SOLT & FORMAN, 2007), apesar de alguns autores não considerarem a hipnose uma das características da anestesia geral inalatória (EGER et al., 1997). Respectivamente, essas características representam a perda da memória, perda da consciência (falta de resposta a um estímulo não doloroso) e perda dos movimentos em resposta a um estímulo doloroso. Cada uma dessas características são produzidas em concentrações anestésicas diferentes, demonstrando que a anestesia geral não é um estado “tudo ou nada” induzido no sistema nervoso central. O mecanismo de ação desses fármacos não é completamente conhecido e por um longo período, entre o início do século 20 e os anos 1970, a teoria lipídica foi aceita. Esta que dizia que os anestésicos inalatórios dissolviam a membrana lipídica dos neurônios, alterando a fluidez dos fosfolípidios, afetando os canais iônicos, reduzindo sua excitabilidade (GRASSHOFF et al., 2006). Em 1984 a teoria segundo a qual os anestésicos inalatórios agiriam devido a interação com proteínas foi publicada (FRANKS & LIEB, 1984). Devido a várias controvérsias, os pesquisadores atualmente têm se focado no estudo de canais iônicos. Sabe-se hoje que os anestésicos inalatórios afetam uma ampla faixa de plausíveis alvos moleculares, como receptores para GABA, glicina, serotonina, além de receptores nicotínicos, de glutamato, canais de K, dentre outros. (GRASSHOFF et al., 2006; SOLT & FORMAN, 2007).

Em 1963, Merkel e Eger descreveram em cães um “índice de comparação” entre anestésicos inalatórios conhecido como CAM (concentração alveolar mínima). Em 1964, Saidman e Eger definiram que a CAM no homem era o ponto em que 50% dos pacientes se moviam em resposta a um estímulo cirúrgico (SAIDMAN & EGER, 1964). Esses estudos revelaram que os valores da CAM são muito consistentes tanto em humanos como em animais e que a partir de certo ponto, o aumento da intensidade do estímulo doloroso não aumenta a CAM (QUASHA et al., 1980). Como o pulmão das aves não é alveolar, o termo concentração anestésica mínima (CAnM) tem sido utilizado por diversos autores em estudos com aves (CONCANNON et al., 1995; QUANDT & GREENACRE, 1999; NAGANOBU et al., 2000).

Existem dois métodos para se determinar a CAM (SONNER, 2002). No primeiro, o *bracketing design*, a CAM é determinada para cada indivíduo. O animal é exposto ao anestésico inalatório e a presença de movimento a um estímulo doloroso é notada. Se o animal se mover na primeira concentração estudada, a concentração do anestésico é aumentada; o procedimento então é realizado novamente até que o animal não se mova. Se o animal não se mexer inicialmente, a concentração do anestésico é diminuída até que ele se mova (SONNER, 2002). O segundo método para mensuração da CAM é o “up-and-down” (análise quantal), que determina a CAM de populações. A análise quantal é a probabilidade de movimento em função da dose anestésica e a dose em que a probabilidade é de 50% é considerada a CAM. Cada indivíduo é exposto a uma concentração anestésica e um estímulo doloroso é aplicado; movimento ou

a falta dele é notado. O resultado quantal (tudo ou nada) é colocado em uma equação de regressão logística (SONNER, 2002).

A capacidade de redução da CAM de um fármaco tem sido reportada após dose única ou por infusão contínua (HALL et al., 1987; CURRO et al., 1994). Entretanto, a menos que a farmacocinética do fármaco seja conhecida, esses métodos são problemáticos. Nem a administração de uma dose única ou por infusão contínua garantem concentrações plasmáticas estáveis necessárias para se determinar a CAM pelo método *bracketing* (SONNER, 2002). Dessa forma, a administração de uma dose única de butorfanol teria seu efeito redutor da CAM reduzido com a diminuição de sua concentração plasmática. De maneira oposta, a infusão contínua de butorfanol iria provavelmente aumentar sua concentração plasmática em função do tempo, diminuindo a CAM do anestésico inalatório.

Poucos estudos relacionaram a administração de opioides com a CAnM de anestésicos inalatórios em aves. Sabe-se que a morfina e um agonista específico de receptores kappa diminuíram a CAnM do isofluorano em galinhas (CONCANNON et al., 1995) e que o butorfanol diminuiu a CAnM do isofluorano em cacatuas (*Cacatua spp.*) em 25% e no papagaio-do-congo (*Psittacus erithacus*) em 11% (CURRO, 1994; CURRO et al., 1994). O único estudo de determinação da dose do sevofluorano em aves relatou uma CAnM de 2,21V% em galinhas domésticas (*Gallus gallus domesticus*) (NAGANOBU et al., 2000).

I.2 Objetivos

Determinar a concentração anestésica mínima (CAnM) do sevofluorano em galinhas d'angola pelo modelo *bracketing*. Em seguida, objetivou-se determinar pelo método "up-and-down" se diferentes doses do butorfanol diminuem a CAnM do sevofluorano em galinhas d'angola em função do tempo.

I.3 Material e Métodos

I.3.1 Animais

Foram utilizadas dez galinhas d'angola (*Numida meleagris*), 3 machos e 7 fêmeas, pesando $1,47 \pm 0,37$ kg (média \pm desvio padrão), cujas idades variaram entre 3 e 6 meses. Os animais foram alojados em uma baia de 3x4x3m de dimensão; água e ração comercial para frango foram fornecidos *ad libitum*. Os animais foram vermifugados com febendazole¹, na dose de 33 mg/kg, por via oral, durante 5 dias. As aves foram consideradas sadias após exame físico. As aves não foram submetidas a jejum antes dos procedimentos anestésicos e pelo menos uma semana foi aguardada entre diferentes anestésias. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da FCAV-UNESP de Jaboticabal (Protocolo n° 006286/10 CEUA).

I.3.2 Instrumentação

As aves foram contidas manualmente para a indução da anestesia por meio de máscara facial (Figura 1A) e circuito de *Bain* com sevofluorano,² cujo vaporizador específico³ foi regulado para 8V%, diluído em 100% de oxigênio com fluxo de 3 L/min. Após a verificação da perda do tônus muscular e reflexo palpebral, foi realizada a intubação orotraqueal com sonda Magill com diâmetro de 2,5 ou 3,0 mm, desprovida de “cuff” e os animais foram posicionados em decúbito dorsal (Figura 1B). Em seguida, o vaporizador foi ajustado para a

¹ Panacur 33mg/mL - Intervet, Cruzeiro, SP, Brasil

² Sevocris – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil

³ Vaporizador HB 4.4 para Sevofluorano - HB Hospitalar, São Paulo, Brasil

manutenção de um plano anestésico que causava imobilidade e perda dos reflexos protetores. O fluxo de oxigênio foi ajustado para 1 L/min.

A anestesia foi mantida com sevoflurano sob ventilação mecânica⁴ por pressão positiva intermitente, em circuito sem reinalação de gases (semi-aberto), com um pico máximo de pressão de 10 cmH₂O. A relação inspiração-expiração foi mantida constante (1:3). A frequência respiratória e a pressão inspiratória de pico foram ajustadas para manter a pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂) entre 30 e 40 mmHg. Os gases ao final da expiração foram coletados com uma seringa de vidro, por meio de um cateter uretral do tipo “TomCat”,⁵ cuja ponta estava posicionada na extremidade distal da sonda orotraqueal. Esta técnica foi utilizada para minimizar a contaminação dos gases expirados com gases inspirados. O cateter foi conectado a um analisador de gases⁶ para a monitoramento contínuo do sevoflurano expirado e da EtCO₂.

Foi realizada a canulação da veia braquial com um cateter 22G⁷ para a infusão de fármacos e solução de NaCl 0,9% (5,0 mL/kg/h), por meio de uma bomba de infusão de seringa.⁸ O sensor de oximetria de pulso⁹ foi posicionado em um dos dígitos da ave para a determinação da frequência cardíaca e saturação da oxihemoglobina. A temperatura da cloaca, mensurada por um termômetro de mercúrio¹⁰ (Figura 1C), foi mantida entre 40 e 41°C pela ajuda de

⁴ Conquest 3000 ventilator - HB Hospitalar Industria e Comércio Ltda, São Paulo, SP, Brasil

⁵ Tom Cat 3.5-French - Ortovet, São Paulo, SP, Brasil

⁶ DX-Ajaga-1 (AGA) - Dixtal, Manaus, AM, Brasil

⁷ BD Angiocath - BD, São Paulo, SP, Brasil

⁸ Medfusion 2010i Syringe Pump - Medex Inc., Duluth, GA, EUA

⁹ Dixtal 2010, Dixtal - Manaus, AM, Brasil

¹⁰ Incoterm - Porto Alegre, RS, Brasil

um colchão térmico,¹¹ bolsas de água quente e lâmpada de calor. A pressão arterial sistólica foi mensurada por meio de um aparelho de Doppler não direcional¹² (Figura 1D), cujo esfigmomanômetro foi posicionado ao nível do coração, com auxílio de um manguito fixado no membro posterior, cuja largura representava em torno de 40% da circunferência do membro do animal. Após o período experimental, os instrumentos foram removidos e cessou-se o fornecimento de anestésicos.

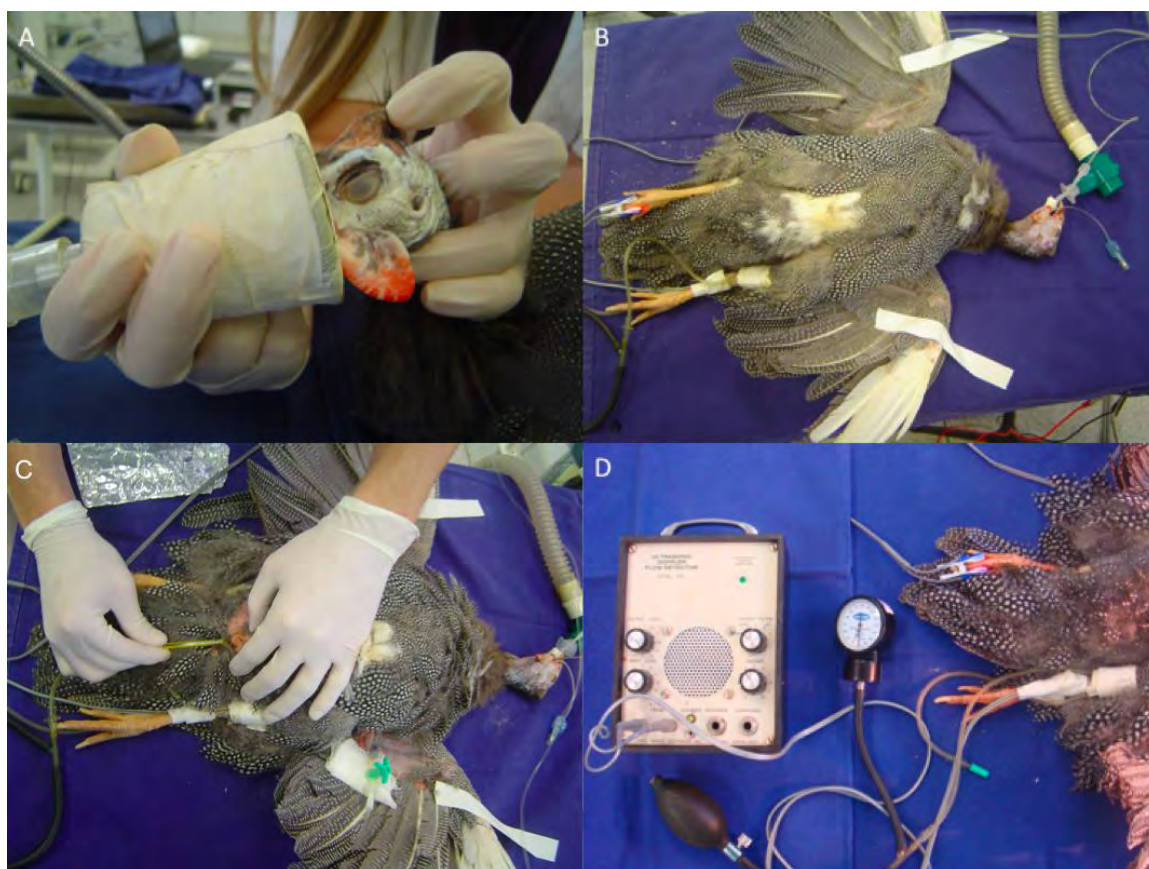


Figura 1 – Instrumentação das galinhas d'angola. Indução da anestesia (A); posicionamento em decúbito dorsal (B); mensuração da temperatura corpórea (C); mensuração da pressão arterial não invasiva pelo método Doppler (D).

¹¹ T/Pump - Gaymar, Orchard Park, NY, EUA

¹² Ultrasonic Doppler Flow Detector Model 812 - Parks Medical Electronic Inc, São Bernardo do Campo, SP, Brasil

I.3.3 Determinação da CAnM do sevofluorano

Finalizada a instrumentação, o analisador de gases foi calibrado com ar ambiente e 3 diferentes misturas de gases (O_2 e N_2) com concentrações de sevofluorano conhecidas (1%, 2,5% e 5%).¹³ Foi realizada uma regressão linear com os valores da leitura do analisador de gases, cuja fórmula foi utilizada para a correção dos valores obtidos no estudo. Este procedimento foi repetido após cada autocalibração realizada pelo analisador de gases.

A concentração expirada de sevofluorano (ETsev) foi ajustada para $3,2 \pm 0,3V\%$. A ETsev foi mantida constante por um período mínimo de 15 minutos antes do estímulo para que houvesse equivalência entre seu valor e o da pressão parcial do anestésico no cérebro. Imediatamente antes de cada estímulo elétrico, foram mensuradas a frequência cardíaca, frequência respiratória, $EtCO_2$, saturação de oxigênio na hemoglobina, pressão arterial sistólica e a temperatura corporal. A colheita de gases expirados para a verificação da concentração de sevofluorano e $EtCO_2$, antes de cada estimulação, foi realizada de forma manual. Com auxílio de uma seringa de vidro e por meio do cateter Tomcat inserido no tubo orotraqueal, as amostras compostas do gás expirado de 7 a 10 respirações consecutivas foram colhidas em triplicata, obtendo-se a média dos três valores.

A CAnM individual foi determinada pelo modelo *bracketing* (SONNER, 2002). Um par de agulhas foi inserido no tecido subcutâneo da face medial da

¹³ Sevofluorane em N_2 and O_2 - White Martins Gases Industriais S. A., Rio de Janeiro, RJ, Brasil

coxa das aves e ligado a um estimulador elétrico.¹⁴ O estímulo supramáximo utilizado foi de 15V, 50Hz, 6,5ms por um período de um minuto ou até a visualização de uma resposta positiva (LASTER et al., 1993). Uma resposta positiva ao estímulo foi considerada em caso de observação de um movimento grosseiro e proposital, como por exemplo a batida de asas, movimento da pata contralateral ou da cauda. Após uma resposta positiva, a ETsev foi aumentada em 10%, enquanto que após uma resposta negativa ao estímulo, a ETsev foi diminuída em 10%. O estímulo foi repetido 15 minutos após a mudança da concentração expirada de sevoflurano. A CAnM foi definida pela média de duas concentrações consecutivas que permitiram e preveniram um movimento grosseiro e proposital. A CAnM foi determinada em triplicata, dessa forma, esse procedimento foi repetido mais duas vezes com o objetivo de se determinar 3 valores separados, cuja média foi considerada a CAnM. Um único avaliador realizou todos os testes.

A média da pressão atmosférica onde o estudo foi conduzido é de 716 mmHg. Os valores de CAnM foram corrigidos pela pressão atmosférica ao nível do mar (760 mmHg) utilizando-se a seguinte fórmula: CAnM (V%) ao nível mar = CAnM (V%) mensurada x 716/760 (MAMA et al., 1999).

¹⁴ Grass S48 Stimulator, Astro-Med Inc - West Warwick, RI, EUA (Processo FAPESP n. 2007-57051-5.)

I.3.4 Efeito do butorfanol na CAnM do sevofluorano

Após a determinação da CAnM individual, a determinação da CAnM do sevofluorano com o butorfanol¹⁵ foi realizada pelo método conhecido como “up-and-down” (DIXON, 1965). A primeira ave teve a concentração de sevofluorano ajustada para 70% da sua CAnM individual (30% de redução da CAnM), que foi previamente determinada na etapa anterior e um período de 15 minutos foi aguardado para estabilização da concentração anestésica. Em seguida, foi realizada a administração de 2,0 mg/kg de tartarato de butorfanol pela via intravenosa e um estímulo elétrico foi realizado após 15 minutos da injeção. Assim como descrito anteriormente, foi observado se o animal se movia ou não. Se o animal não se movesse (considerando que o efeito anestésico do sevofluorano mais o do butorfanol foram superiores do que a $CAnM_{SEV}$), o estímulo elétrico era repetido a cada 15 minutos até que um movimento grosseiro e proposital fosse observado, indicando que a soma dos efeitos imobilizantes do sevofluorano mais o do butorfanol foram menores do que a $CAnM_{SEV}$. Espera-se que a contribuição do butorfanol para a imobilidade diminua em função do tempo, conforme diminui sua concentração plasmática. Consequentemente, assim que um movimento fosse observado, assumia-se que os animais iriam se mover nos seguintes 15 minutos. Para se obter uma melhor estimativa do modelo de regressão logística, alguns animais foram testados a 1,0 $CAnM_{SEV}$. Nesse caso, o estímulo elétrico foi apenas realizado aos 15 minutos, assumindo que os animais teriam a mesma resposta nos momentos subsequentes.

¹⁵ Torbugesic - Fort Dodge Animal Health, Campinas, SP, Brasil

A concentração alvo de sevofluorano para as aves a serem testadas na sequência foi ajustada dependendo da resposta da ave avaliada previamente. Foram utilizados intervalos de 10% da CAnM. Caso a primeira ave tivesse uma resposta positiva ao estímulo aos 15 minutos, a concentração alvo de sevofluorano para a próxima ave seria aumentada para 80% da CAnM individual (20% de redução da CAnM). De maneira oposta, se a primeira ave demonstrasse uma resposta negativa (aos 70% da CAnM), a concentração de sevofluorano seria diminuída para 60% da CAnM individual (40% de redução da CAnM). Os valores de cada intervalo de 15 minutos foram analisados por meio de regressão logística,¹⁶ calculando-se a curva estimada da probabilidade de movimento em função da dose anestésica, sendo a CAnM a dose em que a probabilidade é de 50%. Os animais foram adicionados no estudo conforme a necessidade de dados para a realização da regressão logística (mínimo de 6 animais por intervalo de 15 minutos analisado, sendo no mínimo 3 que se moveram e 3 que não se moveram), ou até que a redução da CAnM não fosse mais significativa (menor do que 10%).

Uma semana após a estimativa da redução da CAnM_{SEV} para a primeira dose, os animais foram anestesiados novamente e tratados com um bolus intravenoso de 4,0 mg/kg de butorfanol. Os mesmos procedimentos descritos previamente foram utilizados para se estimar o efeito temporal da redução da CAnM do sevofluorano.

Durante a realização do estudo foram determinados o tempo de indução anestésica, definido como o tempo em que a máscara anestésica foi colocada

¹⁶ SigmaStat Version 3.0.1 - Systat Software, San Jose, CA, EUA

no animal até quando ele foi intubado; tempo de instrumentação: definido desde a indução até o fim da instrumentação; tempo de determinação da CAnM: entre o fim da instrumentação e a determinação da CAnM; tempo de extubação: entre o fim do fornecimento do anestésico e a extubação.

I.3.5 Análise estatística

As variáveis fisiológicas, os tempos observados e os valores de CAnM do sevofluorano foram testados para normalidade pelo teste Shapiro-Wilk. Para os dados com distribuição normal, foi realizada análise de variância de uma única via com repetições múltiplas (ANOVA RM) para comparar as médias dos dados obtidos na determinação da CAnM e após a administração das diferentes doses de butorfanol. Os dados que não foram considerados normais foram reportados como mediana e foram inseridos os valores máximos e mínimos. Os testes foram considerados significativos quando $P \leq 0,05$.

Foram estimadas as curvas dose-resposta quantais da redução da CAnM do sevofluorano causada pelo butorfanol em função do tempo. A análise foi realizada por regressão logística, cuja curva estima a probabilidade de movimento em função da dose anestésica, sendo a CAnM a dose onde a probabilidade é de 50%. A análise foi realizada em cada intervalo de 15 minutos e estão expressos como porcentagem (%) de redução da CAnM \pm EPM *jackknife* (MILLER, 1974).

I.4 Resultados

A média \pm EPM dos valores da $CAnM_{SEV}$ para os dez animais foi de 2,86 \pm 0,09V%. Os valores individuais da $CAnM_{SEV}$ estão relatados na Tabela 1. Após 15 minutos da administração de 2,0 mg/kg de butorfanol, a redução da $CAnM_{SEV} \pm$ EPM *jackknife* estimada pela regressão logística foi de 8,52 \pm 3,11% (Figura 2). Oito animais foram utilizados nessa fase, e todos tiveram uma resposta positiva ao estímulo elétrico aos 30 minutos. Após 15 e 30 minutos da administração de 4,0 mg/kg de butorfanol, a redução da $CAnM_{SEV} \pm$ EPM *jackknife* estimada pela regressão logística foi de 20,78 \pm 4,37% and 11,07 \pm 8,2%, respectivamente (Figura 2). Dez animais foram utilizados nesta fase, e todos tiveram uma resposta positiva ao estímulo elétrico aos 45 minutos.

Os parâmetros fisiológicos do estudo da $CAnM$ foram considerados normais e foram reportados como média \pm DP. Os valores de frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, $EtCO_2$, SpO_2 e temperatura corporal estão descritos na Tabela 2. Não houve diferença estatística entre eles.

Para todas as anestésias do estudo da $CAnM$ (n=18), a mediana do tempo de indução foi de 2,5 (1-7) minutos, e do tempo de instrumentação foi 10 (5-26) minutos. O tempo médio para determinar a $CAnM$ foi de 201 \pm 92 minutos. O tempo de recuperação para os animais que receberam 2,0 mg/kg ou 4,0 mg/kg de butorfanol foi de 4,7 \pm 1,1 minutos e 4,1 \pm 1,7 minutos, respectivamente; as médias dos tempos de recuperação das duas doses não foram estatisticamente diferentes.

Tabela 1 – Valores individuais, destacando-se os máximos e mínimos, da concentração anestésica mínima do sevofluorano (CAnM_{SEV}) obtidos em galinhas d'angola.

Animal	CAnM_{SEV} (V%)
1	2,87
2	2,74
3	3,26
4	3,04
5	3,37
6	2,67
7	2,52
8	2,91
9	2,61
10	2,62
Média	2,86

Tabela 2 – Valores médios \pm DP da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão arterial sistólica (PAS), pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂), saturação da oxihemoglobina (SpO₂) e temperatura corporal (T), obtidos em galinhas d'angola mensurados imediatamente antes da determinação da CAnM_{SEV} e após a associação de sevofluorano com butorfanol

Variável	CAnM (n=10)	2,0 mg/kg aos 15 min (n=8)	4,0 mg/kg aos 15 min (n=10)	4,0 mg/kg aos 30 min (n=5)
FC (bat/min)	167 \pm 32	148 \pm 23	150 \pm 46	127 \pm 20
<i>f</i> (resp/min)	9 \pm 2	9 \pm 2	9 \pm 2	9 \pm 2
PAS (mmHg)	99 \pm 13	106 \pm 27	106 \pm 22	101 \pm 19
EtCO₂ (mmHg)	34 \pm 3	33 \pm 4	36 \pm 6	34 \pm 6
SpO₂	99 \pm 1	99 \pm 1	98 \pm 1	98 \pm 1
T (°C)	40,5 \pm 0,1	40,5 \pm 0,2	40,6 \pm 0,2	40,5 \pm 0,2

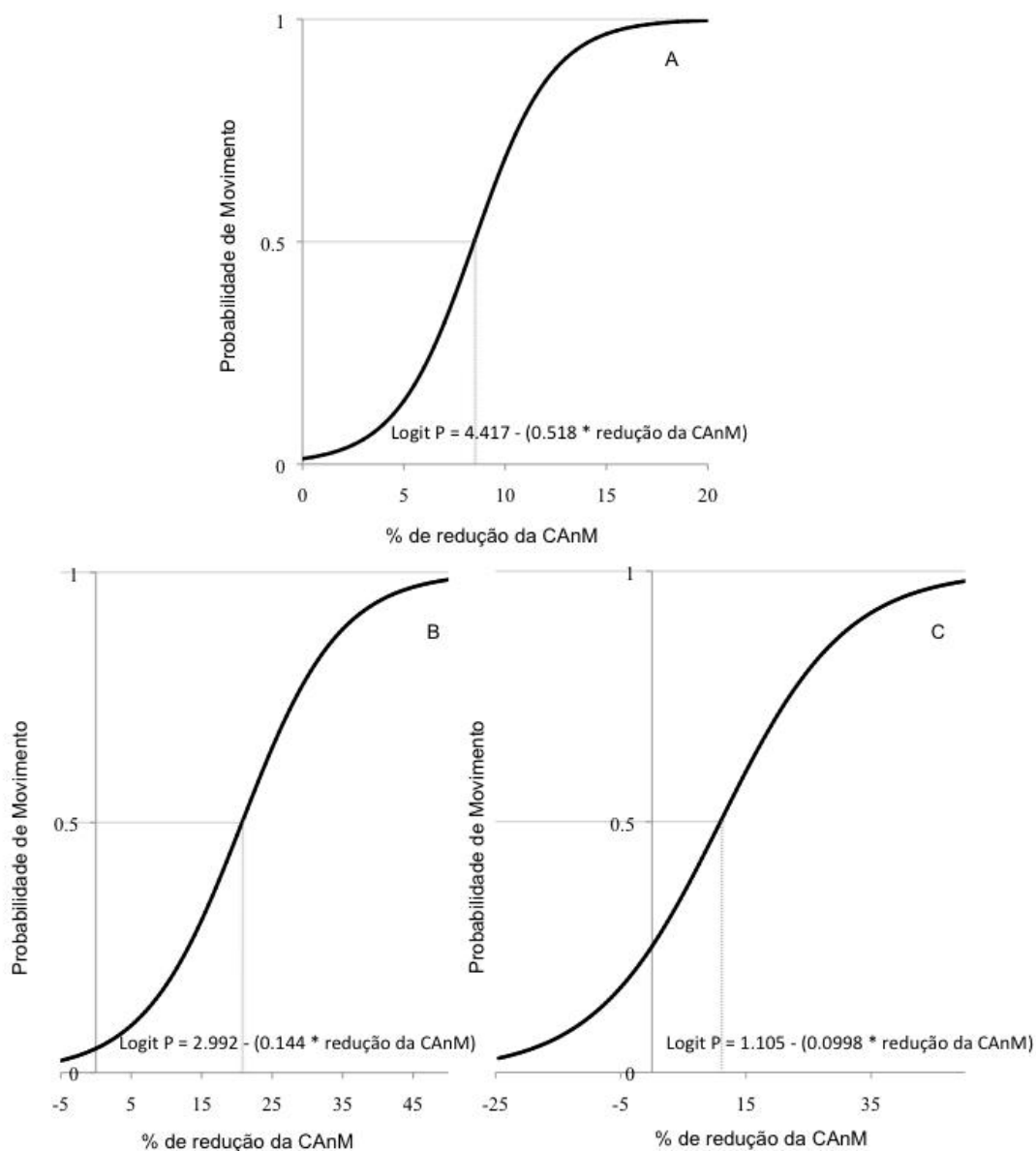


Figura 2 - Variações das curvas dose-resposta quantais da estimativa de redução da CAnM_{SEV} (%) em função do tempo após a administração de butorfanol. Após 15 minutos da administração de 2,0 mg/kg de butorfanol, a redução estimada da CAnM_{SEV} foi de $8,52 \pm 3,11\%$ (A). Após 15 e 30 minutos da administração de 4,0 mg/kg de butorfanol, a redução da CAnM_{SEV} foi de $20,78 \pm 4,37\%$ (B) e $11,07 \pm 8,2\%$ (C).

I.5 Discussão

No estudo objeto desta discussão, o butorfanol diminuiu de forma dose-dependente a $CAnM_{SEV}$ por um curto período; mesmo assim, a redução da $CAnM_{SEV}$ foi apenas significativa após a administração da dose mais alta (4,0 mg/kg). Nenhum efeito adverso óbvio foi observado após a administração do butorfanol em ambas as doses.

A determinação da $CAnM$ é importante para a mensuração de doses equipotentes de anestésicos inalatórios e para quantificar o efeito anestésico de vários fármacos como anestésicos locais, tranquilizantes e narcóticos (QUASHA et al., 1980). Como os anestésicos inalatórios deprimem de forma diferente os órgãos vitais em 1 $CAnM$, esse modelo nos permite comparar os efeitos cardiorrespiratórios produzidos por doses equipotentes em diferentes espécies, agentes anestésicos e associação de fármacos (EGER II et al., 1963; QUASHA et al., 1980). Neste estudo, o modelo *bracketing* foi empregado para determinar a $CAnM$ de cada indivíduo, enquanto que a análise quantal, que da a probabilidade de movimento em função da dose anestésica, foi utilizada para determinar a redução da $CAnM_{SEV}$ na população de galinhas estudadas (SOONER, 2002). A distribuição dos valores da CAM permite que os dados da análise quantal sejam derivados do modelo *bracketing* (SOONER, 2002).

Diversas variáveis devem ser controladas durante o estudo da CAM para garantir a acurácia dos dados. Dentre eles, a temperatura é uma das mais importantes, já que sua diminuição leva à redução do requerimento anestésico e

o seu aumento causa elevação no consumo anestésico (QUASHA et al., 1980). Sabe-se que em cães, valores de EtCO₂ acima de 95 mmHg diminuem a CAM do halotano (EISELE et al., 1967). Em ratos, o aumento da concentração expirada de CO₂ diminuiu a CAM do halotano, isoflurano e desflurano de forma dose-dependente (BROSNAN et al., 2007). Entretanto, não se sabe se a hipercapnia leve pode alterar a CAnM de galinhas d'angola, por isso, a EtCO₂ foi mantida entre 30 e 40 mmHg. Além disso, outros fatores que podem alterar a CAM incluem idade, gravidez, hipóxia, hipotensão, acidose metabólica, dentre outros (QUASHA et al., 1980). Estes fatores foram controlados neste estudo para que não houvesse interferência nos valores de CAnM_{SEV} reportados.

A distribuição dos valores individuais de CAnM_{SEV} foi considerada normal. A CAnM_{SEV} média (2,86V%) foi quase 30% maior do que a de 2,21V%, reportada em galinhas domésticas (NAGANOBU et al., 2000). No entanto, a temperatura corpórea das aves nesse estudo foi de 37°C, o que faz com que a CAnM_{SEV} seja subestimada. A CAnM_{SEV} obtida em galinhas d'angola está entre a faixa de valores de CAM_{SEV} reportada em humanos (1,71V% a 2,05V%), coelhos (3,7V%), gatos (2,58V%), cães (2,3V%) e cavalos (2,84V%) (IKEDA & IKEDA, 1987; SCHELLER et al., 1988; DOI et al., 1988; STEFFEY et al., 2005; MATSUBARA et al., 2009). Enquanto que no nosso estudo a diferença mais alta entre as CAnM_{SEV} individuais foi de 33% (2,52V% - 3,37V%), no estudo com sevoflurano em galinhas domésticas essa diferença foi de até 44%. Além disso, diferenças da CAnM do isoflurano maiores do que 30% entre espécies foram reportadas em diversos estudos em aves (LUDDERS et al., 1989; LUDDERS et

al., 1990; CURRO et al., 1994; NAGANOBU et al., 2000; MERCADO et al., 2008). Diferenças espécie-específicas devem estar relacionadas com essa variação.

O butorfanol é um opioide agonista antagonista sintético e tem sido amplamente utilizado em animais domésticos e exóticos (TRANQUILLI et al., 2007). Existem diversos estudos relatando o efeito analgésico do butorfanol em diferentes espécies de aves (PAUL-MURPHY et al., 1999; SLADKY et al., 2006; PAUL-MURPHY et al., 2009a; PAUL-MURPHY et al., 2009b). A administração intramuscular de 1,0 mg/kg de butorfanol causou 25% de redução da CAnM em cacatuas anestesiadas com isofluorano (CURRO et al., 1994). Entretanto, os valores de CAnM após a administração de butorfanol foram determinados por meio do modelo *bracketing*, que requer longos períodos para se determinar a CAnM. Apesar de não haver estudos farmacocinéticos do butorfanol nesta espécie, espera-se que a concentração plasmática diminua em função do tempo, enquanto que a CAnM aumente. A vantagem do uso do método “up-and-down” é que ele possibilita que a CAnM seja determinada em tempos específicos e baseada na resposta da ave anterior. Como os animais deste estudo foram testados a cada 15 minutos até que um movimento fosse observado, este método possibilitou testar todos os animais em tempos exatamente iguais e provavelmente a comparáveis concentrações plasmáticas de butorfanol.

Alguns autores já supunham que o butorfanol inicialmente induziria analgesia e redução da CAnM, mas por um período curto (KLAPHAKE et al.,

2006). Neste estudo, uma redução dose-dependente da $CAnM_{SEV}$ foi observada, entretanto, somente a dose de 4,0 mg/kg do opioide causou redução significativa da $CAnM_{SEV}$, detectada apenas após 15 minutos da administração. Devido ao tamanho dos intervalos da $CAnM$ estudados, apenas uma redução da $CAnM$ maior do que 10 a 15% foi considerada significativa. Esta baixa diminuição da $CAnM_{SEV}$ pode ser explicada em razão da curta meia vida de eliminação do butorfanol, quando administrado pela via intravenosa em aves (RIGGS et al., 2008). Além de considerações farmacocinéticas, o baixo poder de redução da $CAnM_{SEV}$ do butorfanol pode ser decorrente de causas farmacodinâmicas. O butorfanol, um agonista *kappa*, pode ter uma baixa afinidade ou uma menor atividade intrínseca nestes receptores em galinhas d'angola. Além disso, é possível que as aves possuam uma baixa densidade de receptores *kappa* no Sistema Nervoso Central, especialmente na medula espinhal, em sítios responsáveis pela imobilidade anestésica (REINER et al., 1989).

O butorfanol não reduziu de maneira significativa da CAM do halotano em cães e pôneis e do isofluorano em iguanas (*Iguana iguana*) (MATTHEWS & LINDSAY, 1990; DOHERTY et al., 1997; QUANDT et al., 1999; MOSLEY et al., 2003). Em cães, gatos e coelhos, o butorfanol promoveu diminuição da CAM do isofluorano em 20%, 19% e 8%, respectivamente (KO et al., 2000; ILKIW et al., 2002; TURNER et al., 2006). Dessa forma, a propriedade de redução da CAM do butorfanol parece ser baixa na maioria das espécies estudadas. Contudo, este opioide pode ser capaz de provocar analgesia em doses que não reduzem a $CAnM_{SEV}$ da galinha d'angola. Em um estudo em gatos, o remifentanil não

alterou a CAM do isofluorano, mas causou analgesia dose-dependente (BROSNAN et al., 2009). Explicações para isso incluem diferentes mecanismos de ação entre os anestésicos inalatórios e os opioides (HARPER et al., 1978), além da variação na sensibilidade aos opioides em diferentes localizações anatômicas na medula espinhal (CRAIG & SERRANO, 1994).

O sevofluorano tem sido considerado uma boa escolha para a anestesia balanceada nas aves (ESCOBAR et al., 2009). Além disso, a anestesia com este halogenado causou menores efeitos cardiovasculares adversos quando comparado com o isofluorano (JOYNER et al., 2008). Este fato corrobora os valores da frequência cardíaca e a pressão arterial indireta mensuradas neste estudo a 1 CAM a após a administração de butorfanol, embora os efeitos no débito cardíaco e perfusão periférica tecidual não tenham sido avaliados. Em cacatuas anestesiadas com isofluorano, o butorfanol diminuiu significativamente a frequência cardíaca quando comparada com os valores obtidos a 1 CANM sem o uso do mesmo (CURRO et al., 1994). Nas galinhas d'angola, a primeira medida de pressão arterial indireta após a administração de butorfanol foi feita antes do primeiro estímulo elétrico (aproximadamente 13 a 14 minutos após a administração). Desta forma, possíveis alterações hemodinâmicas agudas podem não ter sido detectadas.

O sevofluorano gerou uma indução e recuperação tranquila e rápida. Em estudo no qual avaliou-se a indução com sevofluorano, com ou sem butorfanol, em papagaios-de-hispaniola (*Amazona ventralis*), foram relatados tempos de indução de 40 e 38 segundos, respectivamente (KLAPHAKE et al., 2006). O

tempo de indução médio do sevoflurano em psitacídeos foi de 4,4 minutos, todavia, nesse estudo a indução começou com 2V% de sevoflurano com aumentos graduais de 0,5V% (QUANDT et al., 1999). Não houve diferença estatística entre os tempos de recuperação dos animais que receberam 2,0 ou 4,0 mg/kg de butorfanol provavelmente devido à curta meia vida de eliminação do butorfanol em aves e à ausência de redução da CAnM no momento em que a anestesia foi descontinuada. O tempo de extubação de papagaios-de-hispaniola anestesiados com sevoflurano e butorfanol foi de 2,6 minutos, que é próximo aos valores encontrados no presente estudo (KLAPHAKE et al., 2006).

I.6 Conclusão

A $CAnM_{SEV}$ em galinhas d'angola situa-se entre os valores reportados em outras espécies. O butorfanol diminuiu de forma dose-dependente a $CAnM_{SEV}$, entretanto a redução significativa foi apenas detectada por um curto período e com a dose mais alta. Visto ao exposto, o butorfanol parece não ser um fármaco eficaz para diminuir a $CAnM_{SEV}$ em galinha d'angola, ou que doses maiores seriam necessárias para causar reduções clinicamente relevantes.

Capítulo II

**Variáveis cardiorrespiratórias e eletrolíticas em galinhas d'angola
anestesiadas com sevofluorano: efeitos do butorfanol**

RESUMO – Com este estudo objetivou-se determinar os efeitos cardiorrespiratórios da associação anestésica de sevofluorano e butorfanol na dose que diminuiu a $CAnM_{SEV}$ em galinhas d'angola (*Numida meleagris*). Oito galinhas d'angola adultas foram anestesiadas com sevofluorano sob ventilação espontânea em circuito de *Bain*. Após a intubação orotraqueal, a concentração expirada de sevofluorano foi ajustada para 1,0 $CAnM_{SEV}$ individual. Foi realizada a cateterização da artéria braquial para mensuração da pressão arterial e colheita de sangue arterial para análise dos gases sanguíneos e eletrólitos. A veia braquial foi canulada para administração de 5,0 mL/kg/h de solução NaCl 0,9% e de butorfanol. A frequência e o ritmo cardíacos foram analisados por meio de eletrocardiografia, a frequência respiratória pela observação dos movimentos dos músculos intercostais. Os dados foram inicialmente avaliados 30 minutos após a indução (M-30). Em seguida, a concentração expirada de sevofluorano foi ajustada para 0,8 $CAnM$ (M0) individual e após 15 minutos os parâmetros foram novamente avaliados. Realizou-se a administração intravenosa de 4,0 mg/kg de butorfanol e os parâmetros cardiorrespiratórios foram avaliados após 1 (M1), 5 (M5), 10 (M10), 15 (M15), 20 (M20), 30 (M30) e 45 (M45) minutos da administração. Houve diminuição da frequência cardíaca 1 minutos após a aplicação de butorfanol. Os valores de pH (M5 e M15) e as concentrações de Na e K (M30 e M45) diminuíram significativamente após a administração de butorfanol. Não houve diferença estatística entre os valores dos outros parâmetros analisados em relação ao M-30. A administração de butorfanol foi associada à ocorrência de diversas arritmias, sendo que dois animais apresentaram apneia e fibrilação ventricular (M5) e um deles morreu. A dose de butorfanol necessária para diminuir a $CAnM_{SEV}$ em galinhas d'angola causou efeitos colaterais graves e não foi considerada segura nas condições deste estudo.

Palavras chave: Anestesia, aves, butorfanol, eletrocardiografia, hemogasometria, sevofluorano

ABSTRACT - The aim of this study was to evaluate the cardiorespiratory effects of the anesthesia combination sevoflurane-butorphanol in guinea fowls (*Numida meleagris*), using the butorphanol dose that induce a significant sevoflurane MAnC (MAnC_{SEV}) sparing effect. Eight adult guinea fowls were anesthetized with sevoflurane under spontaneous ventilation in a Bain circuit. After endotracheal intubation, end-tidal sevoflurane was adjusted to 1.0 individual MAC_{SEV}. The brachial artery was catheterized for measurement of the invasive blood pressure, arterial blood gases and electrolytes. The brachial vein was catheterized for administration of 5 mL/kg of NaCl 0.9% solution and for butorphanol administration. Heart rate and rhythm were analyzed by electrocardiography, the respiratory rate by observation of the intercostals muscles. Data were initially evaluated 30 minutes after induction (M-30). Then, end-tidal sevoflurane was adjusted 0.8 individual MAnC (M0) and after 15 minutes data was evaluated again. Subsequently, 4.0 mg/kg of butorphanol was intravenously administered and the cardiorespiratory parameters were evaluated after 1 (M1), 5 (M5), 10 (M10), 15 (M15), 20 (M20), 30 (M30) and 45 (M45) minutes of administration. Heart rate decreased 1 minute after butorphanol administration. There was a significant decrease in the mean values of pH (M5 and M15) and concentrations of Na and K (M30 and M45) after butorphanol administration. There was no statistical difference between all analyzed parameters compared to baseline (M-30). Butorphanol administration was associated with arrhythmias episodes; two animals had apnea and ventricular fibrillation (M5) and one of them died. The butorphanol dose that reduces MAnC_{SEV} in guinea fowl caused serious side effects and was not considered safe in this study conditions.

Key words: Anesthesia, birds, blood gas, butorphanol, eletrocardiography, sevoflurane

II.1 Introdução

Assim como observado em mamíferos, o sevoflurano causa depressão respiratória em diferentes espécies de aves anestesiadas sob ventilação espontânea (NAGANOBU et al., 2003; JOYNER et al., 2008; ESCOBAR et al., 2009). Os anestésicos inalatórios deprimem a resposta ventilatória à hipercapnia pela redução da atividade de quimiorreceptores centrais para o CO₂ (LUDDERS, 2001). Além disso, o uso de altas frações de oxigênio durante a anestesia causa hipoventilação em aves em decorrência da diminuição da resposta dos quimiorreceptores periféricos sensíveis ao O₂. (LUDDERS, 2001). Diferenças espécie-específicas que tornam as aves mais sensíveis à depressão respiratória causada por anestésicos inalatórios incluem a ausência de diafragma (TRANQUILLI et al., 2007), dificuldade na movimentação do esterno devido ao decúbito dorsal (WILSON & PETTIFER, 2004) e redução da resposta dos quimiorreceptores intrapulmonares de CO₂ causada pelos anestésicos inalatórios (PIZARRO et al., 1990).

A abordagem anestésica balanceada pode minimizar esses efeitos adversos e normalmente inclui a aplicação preventiva de analgésicos. Assim, a administração de um analgésico opioide apropriado no período perioperatório reduz a dose necessária de anestésicos inalatórios, além de favorecer a recuperação anestésica (MACHIN, 2005). Os efeitos adversos mais comuns causados pelos opioides são bradicardia e depressão respiratória, especialmente mediada pelos agonistas dos receptores *mu* (PAUL-MURPHY et

al., 2004). O butorfanol é um opioide agonista-antagonista, agindo como agonista de receptores *kappa* e antagonista de receptores *mu*; ele é considerado por alguns veterinários o opioide de escolha para aves (PAUL-MURPHY et al., 2009b).

Uma formulação de liberação lenta do butorfanol aumentou o limiar nociceptivo térmico e elétrico em papagaios (SLADKY et al., 2006). No entanto, a administração de 1,0 mg/kg de butorfanol, em papagaios-do-congo, apenas aumentou o limiar térmico em 50% dos animais (PAUL-MURPHY et al., 1999). Recentemente foi demonstrado que a formulação de liberação lenta de butorfanol é efetiva no tratamento da dor relacionada a artrite em tiribas-de-cara-suja e papagaios-de-hispaniola (PAUL-MURPHY et al., 2009a; PAUL-MURPHY et al., 2009b).

A anestesia balanceada, ou seja, a associação de fármacos que podem diminuir o requerimento anestésico, tem potencialmente diminuído a incidência de efeitos cardiorrespiratórios adversos, além de produzir melhor efeito analgésico, aumentando, assim, a qualidade e segurança anestésica (GUNKEL & LAFORTUNE, 2005).

II.2 Objetivos

Determinar os efeitos cardiorrespiratórios da associação de sevofluorano e butorfanol em galinhas d'angola, utilizando-se a dose de butorfanol necessária para reduzir a $CAnM_{SEV}$.

II.3 Material e Métodos

II.3.1 Animais

Foram utilizadas oito galinhas d'angola (um machos e sete fêmeas) pesando $1,61 \pm 0,49$ kg (média \pm desvio padrão), cuja idade variou entre três e seis meses. Os animais foram alojados em uma baia de 3x4x3m de dimensão e água e comida foram fornecidas *ad libitum*. Os animais foram vermifugados com febendazol na dose de 35 mg/kg, por via oral, durante 5 dias. As aves não foram submetidas a jejum antes dos procedimentos anestésicos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (Protocolo CEUA n° 006286/10).

II.3.2 Instrumentação

As aves foram contidas manualmente para a indução da anestesia por meio de máscara facial e circuito de Bain com sevoflurano, cujo vaporizador específico foi regulado para 8V%, com fluxo diluente de 100% de oxigênio (3,0 L/min). Após a perda do tônus muscular e do reflexo palpebral, foi realizada a intubação orotraqueal com sonda Magill 2,5 ou 3,0 mm, desprovida de "cuff", e conexão da mesma em um circuito de "bain". Os animais foram posicionados em decúbito dorsal e o fluxo de oxigênio foi reduzido para 1,0 L/min. A anestesia foi mantida sob ventilação espontânea com sevoflurano, cuja concentração ao final da expiração foi ajustada para 1,0 CAnM individual, previamente determinada. Os gases ao final da expiração foram colhidos e monitorados por

meio de um cateter¹⁷, cuja ponta estava posicionada próxima à extremidade distal da sonda orotraqueal. Esta técnica foi utilizada para minimizar a contaminação dos gases expirados com gases inspirados. O cateter foi conectado a um analisador de gases para a monitoração contínua do sevoflurano expirado e da EtCO₂. O analisador de gases foi calibrado antes e durante os experimentos com ar ambiente e 3 diferentes mistura de gases (O₂ e N₂) com concentrações de sevoflurano conhecidas (1%, 2,5% e 5%). Foi realizada uma regressão linear com os valores da leitura do analisador de gases, cuja fórmula foi utilizada para a correção dos valores obtidos no estudo. Este procedimento foi repetido após cada autocalibração realizada pelo analisador de gases.

Foi realizada a punção da veia braquial (Figura 2) com um cateter 22G para a infusão de fármacos e solução fisiológica 0,9% (5,0 mL/kg/h), por meio de uma bomba de infusão de seringa. Eletrodos do eletrocardiografo¹⁸ foram posicionados para avaliar a presença de possíveis arritmias e para a determinação da frequência cardíaca na derivação DII. A temperatura cloacal, mensurada por termômetro de mercúrio, foi mantida entre 40 e 41,5°C pela ajuda de um colchão térmico, bolsas de água quente e lâmpada de calor. A artéria braquial de uma das asas foi dissecada e canulada com um cateter 24G para obtenção de amostras de sangue para hemogasometria¹⁹ e aferição da

¹⁷ Tom Cat 3.5-French - Ortovet, São Paulo, SP, Brasil

¹⁸ Módulo de Aquisição de ECG para Computador (ECG-PC versão 2.1) ® - Tecnologia Eletrônica Brasileira (TEB), Comercial Vidmed – Ltda, Ribeirão Preto, SP, Brasil

¹⁹ Omni C, Roche Diagnostics - São Paulo, SP, Brasil

pressão arterial pelo método direto²⁰. Amostras de sangue arterial (0,5 mL) foram retiradas com seringas heparinizadas com heparina sódica pelo cateter previamente posicionado. As variáveis estudadas foram o pH, pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂), pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂), bicarbonato (HCO₃⁻), excesso de base (BE), concentrações de sódio (Na), potássio (K), cálcio ionizado (iCa) e cloreto (Cl). A pressão arterial pelo método direto foi determinada por meio de um cateter previamente posicionado na artéria braquial. O transdutor foi posicionado na altura do coração da ave.

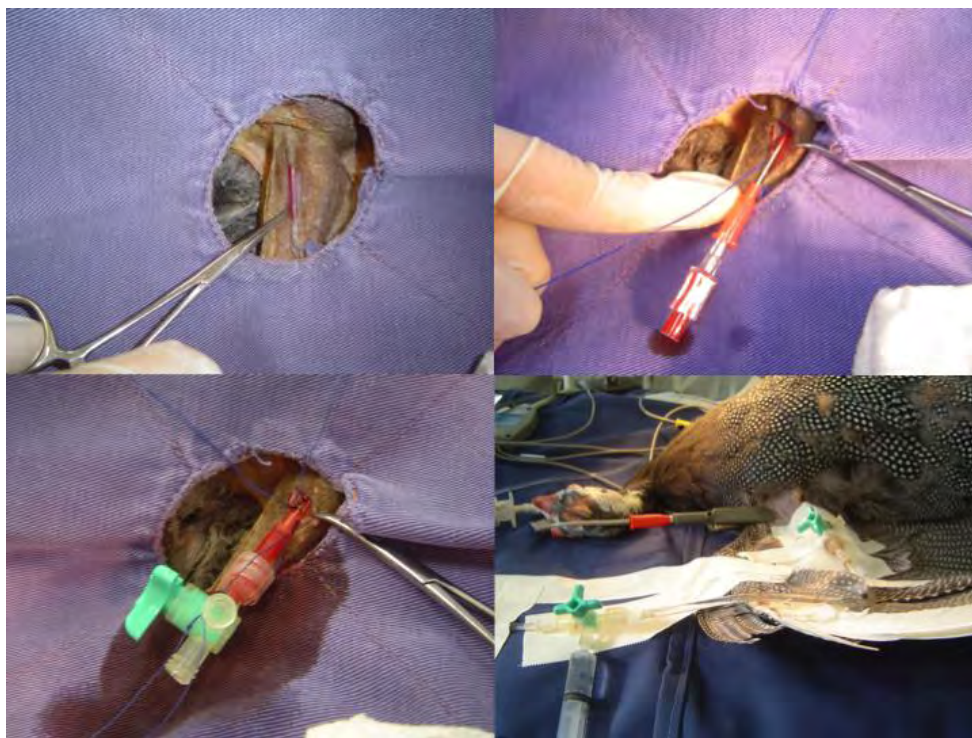


Figura 3 – Dissecção e canulação da artéria braquial para mensuração da pressão arterial invasiva e colheita de amostras de sangue arterial para hemogasometria de uma galinha d'angola.

²⁰ Dixtal 2010 - Dixtal, Manaus, AM, Brasil

II.3.3 Avaliação dos parâmetros cardiorrespiratórios

Após a instrumentação (30 minutos após a indução: M-30), os parâmetros cardiorrespiratórios foram avaliados e a concentração expirada de sevoflurano foi diminuída para 0,8 CAM individual. Foram aguardados 15 minutos para estabilização anestésica e os parâmetros cardiorrespiratórios foram avaliados novamente (M0). Em seguida, foi realizada a administração intravenosa de 4,0 mg/kg de butorfanol durante 10 segundos.

As frequências cardíaca e respiratória, pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração, pressão arterial sistólica, média e diastólica e temperatura foram avaliadas nos momentos M-30, M0 e após 1 (M1), 5 (M5), 10 (M10), 15 (M15), 20 (M20), 30 (M30) e 45 (M45) minutos da administração intravenosa de 4,0 mg/kg de butorfanol. As variáveis hemogasométricas e eletrolíticas foram avaliadas em M-30, M0, M5, M15, M30 e M45 (Figura 4).

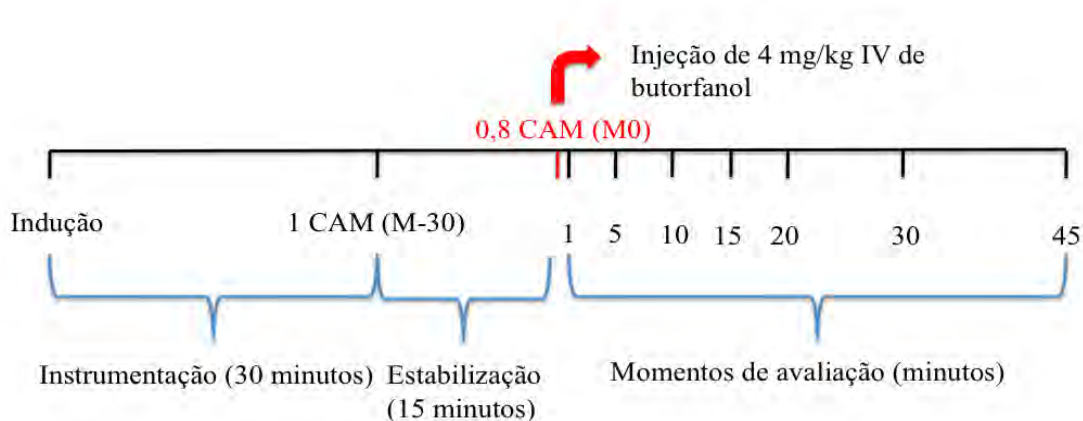


Figura 4 – Cronograma de mensuração dos parâmetros cardiorrespiratórios avaliados no estudo.

Ao fim da avaliação, os instrumentos e cateteres foram retirados e a pele suturada. A administração de oxigênio aos animais foi realizada após o término da anestesia e os animais foram extubados após a recuperação do reflexo de deglutição.

II.3.4 Análise estatística

As variáveis fisiológicas foram testadas para normalidade pelo teste Shapiro-Wilk. Para os dados com distribuição normal, foi realizada análise de variância de uma única via com repetições múltiplas (ANOVA RM), seguido pelo teste de Tukey. Os dados que não foram considerados normais foram analisados por ANOVA RM de Friedman, seguido pelo teste de Tukey. Estes estão reportados como mediana e foram inseridos os valores máximos e mínimos. Os testes foram considerados significativos quando $P \leq 0,05$.

II.4 Resultados

II.4.1 Frequência cardíaca (FC)

Os valores de FC não foram considerados de distribuição normal e estão descritos na Tabela 3 e Figura 5. Apenas após 1 minuto (M1) da injeção de butorfanol, os valores de FC foram significativamente menores do que nos animais a 1,0 CAM (M-30).

Tabela 3 – Valores da mediana (máximos e mínimos) de frequência cardíaca, em galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano em associação com o butorfanol.

Momento	M-30	M0	M1	M5	M10	M15	M20	M30	M45
Frequência cardíaca (bat./minuto)	195	183	145*	162	184	177	177	177	164
Mínimo	179	173	92	149	159	159	173	134	128
Máximo	241	209	165	196	246	253	248	391	400

* Diferença estatisticamente significativa.

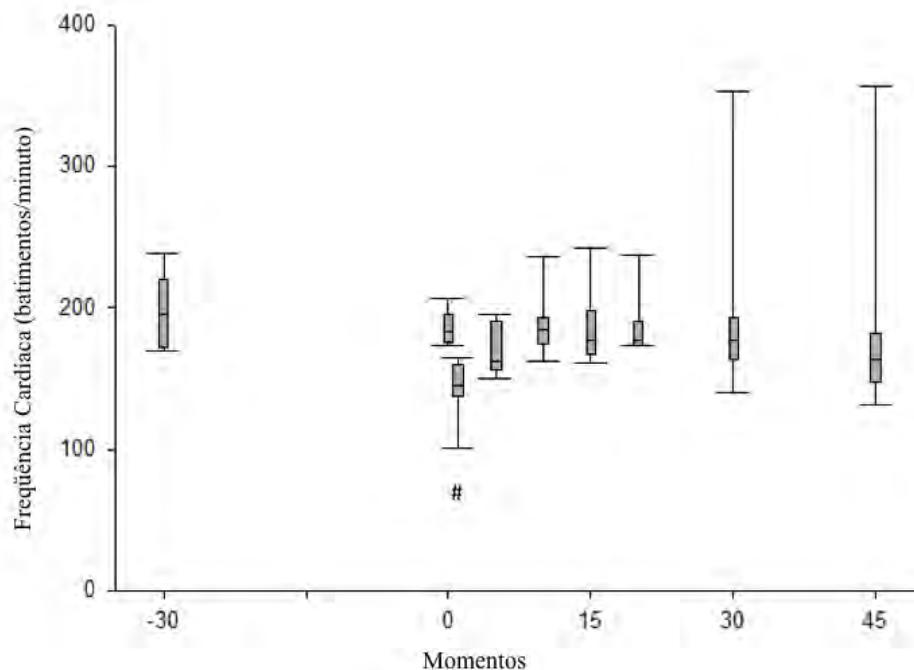


Figura 5 - Variações da mediana da frequência cardíaca de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano em associação com o butorfanol.

II.4.2 Frequência respiratória

Os valores de frequência respiratória não foram considerados de distribuição normal e estão descritos e representados na Tabela 4 e Figura 6. As medianas não foram estatisticamente significantes. Dois animais apresentaram apneia 5 minutos após a administração do butorfanol.

Tabela 4 - Valores da mediana (máximos e mínimos) de frequência respiratória (f , resp./minuto), em galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano em associação com o butorfanol.

Momento	M-30	M0	M1	M5	M10	M15	M20	M30	M45
f (resp./minuto)	17	17	21	21	19	19	18	19	21
Mínimo	12	8	0	14	13	12	12	12	16
Máximo	35	48	51	55	48	52	27	160	193

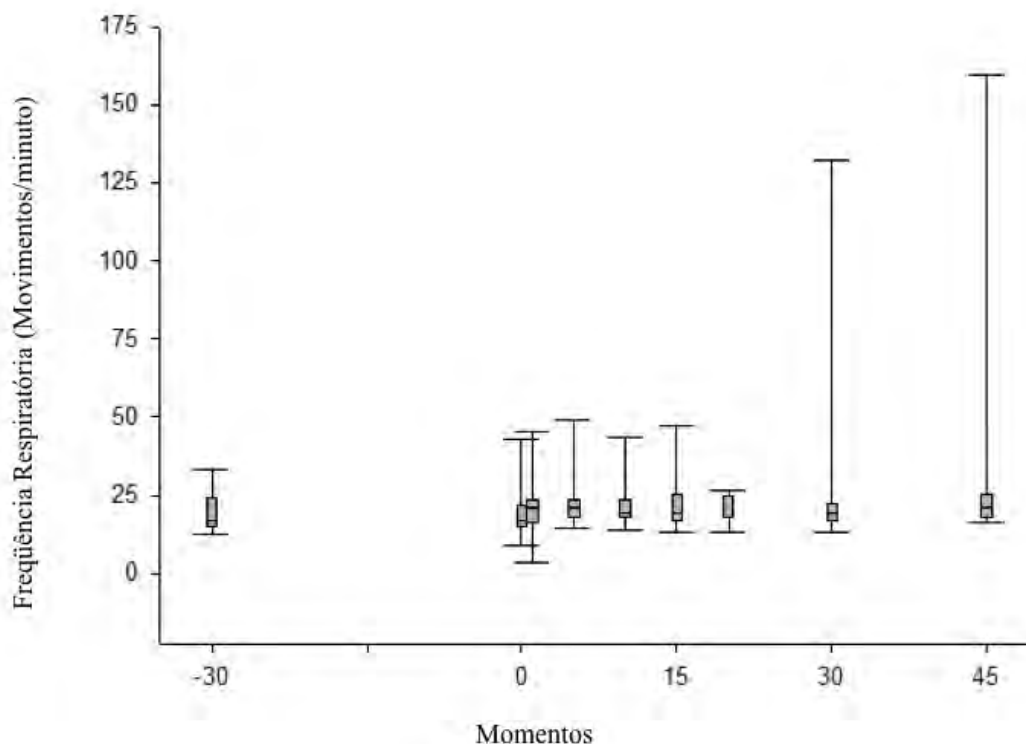


Figura 6 - Variações da mediana da frequência respiratória de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano em associação com o butorfanol

II.4.3 Pressões arteriais sistólica, diastólica e média

Os valores médios das pressões arteriais sistólica, diastólica e média estão descritos e representados na tabela 5 e Figura 7. As médias dos valores não foram diferentes estatisticamente entre si. Foi observada hipotensão severa em dois animais após um minuto de administração, caracterizada por uma pressão arterial média menor do que 35 mmHg. Um terceiro animal apresentou a pressão arterial média de 52 mmHg após um minuto de administração.

Tabela 5 - Valores médios (\pm DP) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano em associação com o butorfanol.

Momento	M-30	M0	M1	M5	M10	M15	M20	M30	M45
PAS (mmHg)	125	133	94	138	116	114	119	109	112
DP	22	22	52	28	18	31	32	31	26
PAD (mmHg)	106	116	74	122	99	97	101	90	91
DP	25	19	49	27	20	29	90	32	26
PAM (mmHg)	117	125	86	129	113	102	113	102	104
DP	22	18	129	18	29	32	29	32	27

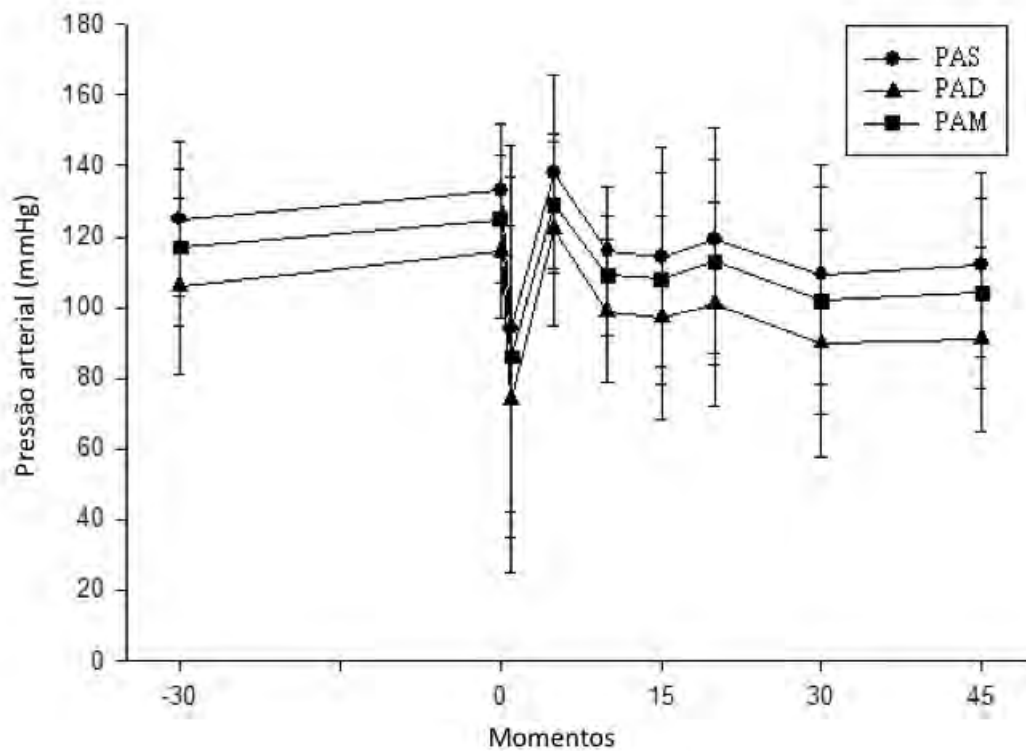


Figura 7 - Valores médios (\pm DP) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano em associação com o butorfanol.

II.4.4 Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂)

Os valores médios da EtCO₂ estão descritos e representados na Tabela 6 e Figura 8. As médias dos valores não foram estatisticamente significantes.

Tabela 6 - Valores médios (\pm DP) da EtCO₂, em galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano em associação com o butorfanol.

Momento	M-30	M0	M1	M5	M10	M15	M20	M30	M45
EtCO ₂ (mmHg)	46	46	46	49	48	50	48	53	52
DP	10	14	7	13	14	14	11	10	11

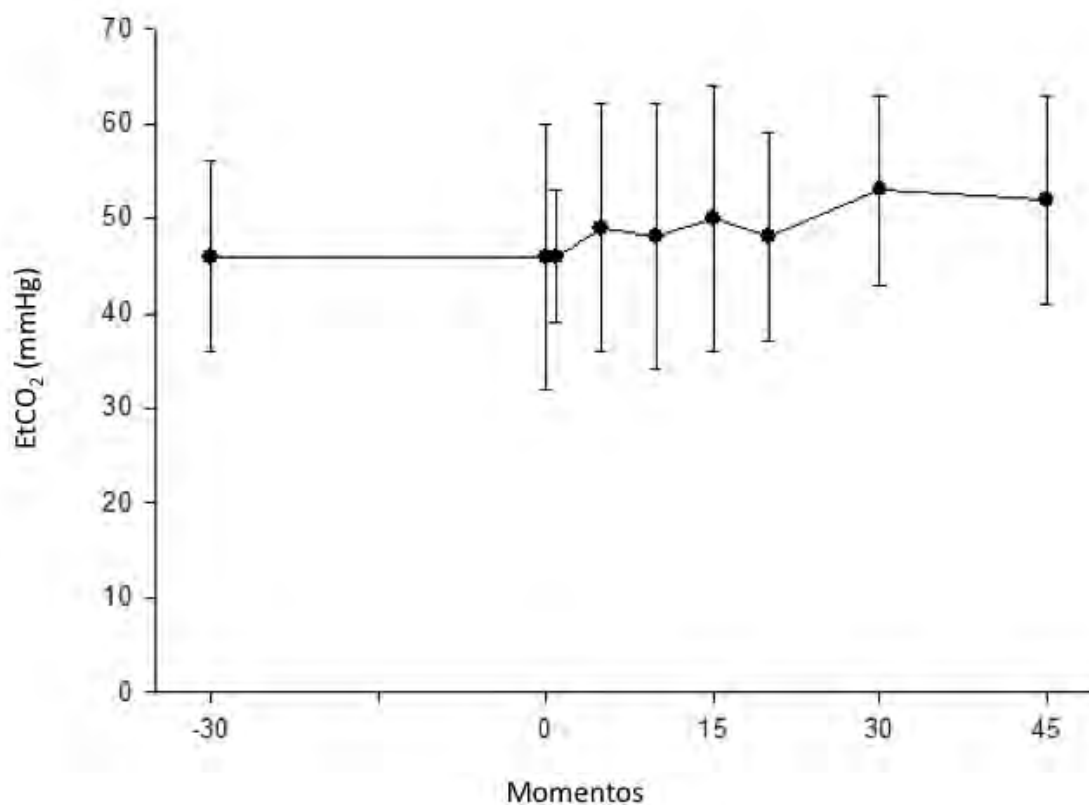


Figura 8 - Valores médios (\pm DP) da EtCO₂ de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano em associação com o butorfanol.

II.4.5 Temperatura corporal

Os valores médios da temperatura corporal estão descritos e representados na Tabela 7 e Figura 9. As médias dos valores não foram estatisticamente significantes.

Tabela 7 - Valores médios (\pm DP) da temperatura corporal, em galinhas d'angola anestesiadas com sevofluorano em associação com o butorfanol.

Momento	M-30	M0	M1	M5	M10	M15	M20	M30	M45
Temperatura (°C)	40,7	40,7	41,1	41,0	41,1	41,1	41,1	41,3	41,4
DP	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,3	0,4	0,5

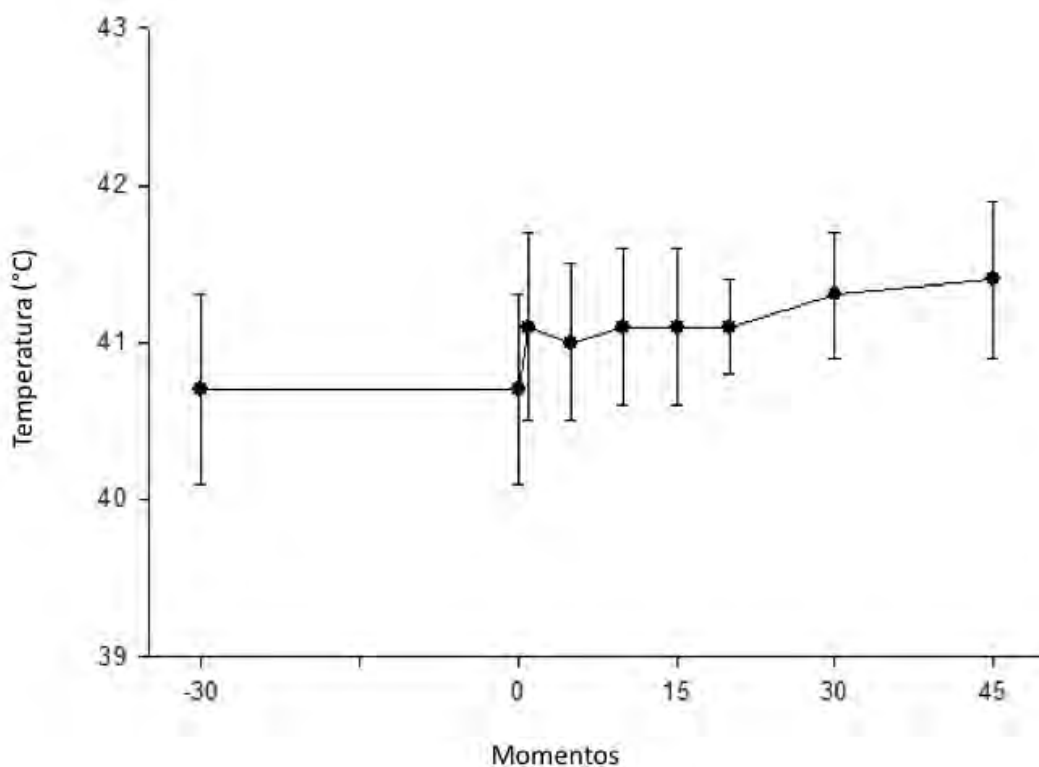


Figura 9 - Valores médios (\pm DP) da temperatura corporal de galinhas d'angola anestesiadas com sevofluorano em associação com o butorfanol.

II.4.6 Hemogasometria e eletrólitos

Os valores médios do pH do sangue arterial, pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2), pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2), bicarbonato (HCO_3) e balanço de base (BE) estão descritos na Tabela 8. Os valores médios de pH foram estatisticamente menores após 5 e 15 minutos da aplicação de butorfanol em relação aos animais a 1,0 CAM (M-30). Não houve diferença estatística nos demais parâmetros. Os valores de eletrólitos estão descritos na Tabela 9. Os valores médios de Na e K após 30 e 45 minutos da administração de butorfanol foram estatisticamente diferentes em relação aos animais a 1,0 CAM (M-30). Não houve diferença estatística nos demais eletrólitos.

Tabela 8 - Valores médios (\pm DP) dos gases sanguíneos arteriais, em galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano em associação com o butorfanol.

Momento (minutos)	pH	PaO_2 (mmHg)	PaCO_2 (mmHg)	HCO_3 (mmol/L)	BE (mmol/L)
M-30	7,37 \pm 0,06	377 \pm 66	42 \pm 9	22 \pm 2	-1,7 \pm 1,3
M0	7,37 \pm 0,05	394 \pm 35	41 \pm 10	22 \pm 3	-1,9 \pm 2,7
M5	7,32 \pm 0,06*	393 \pm 42	46 \pm 13	22 \pm 3	-2,6 \pm 1,8
M15	7,33 \pm 0,07*	399 \pm 40	46 \pm 11	22 \pm 3	-2,3 \pm 2,2
M30	7,34 \pm 0,07	402 \pm 90	47 \pm 11	23 \pm 2	-1,2 \pm 1,4
M45	7,36 \pm 0,07	401 \pm 103	43 \pm 8	23 \pm 2	-1,3 \pm 1,7

PaO_2 : pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PaCO_2 : pressão parcial de Dióxido de carbono no sangue arterial; HCO_3 : concentração de bicarbonato; BE: excesso de base.

Tabela 9 - Valores médios (\pm DP) de eletrólitos, em galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano em associação com o butorfanol.

Momento (minutos)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	iCa (mmol/L)	Cl (mmol/L)
M-30	154 \pm 3	3.14 \pm 0,46	0,83 \pm 0,11	117 \pm 2
M0	152 \pm 2	3.46 \pm 0,54	0,94 \pm 0,15	116 \pm 3
M5	152 \pm 2	3.47 \pm 0,44	0,92 \pm 0,17	116 \pm 3
M15	152 \pm 2	3,43 \pm 0,58	0,92 \pm 0,18	115 \pm 4
M30	151 \pm 2*	3,81 \pm 0,36*	1,05 \pm 0,18	113 \pm 2
M45	151 \pm 2*	3,73 \pm 0,35*	0,99 \pm 0,13	114 \pm 2

II.4.7 Eletrocardiografia

Não foram encontradas arritmias quando o animal estava anestesiado apenas com sevoflurano (M-30 e M0). As arritmias observadas após a administração de butorfanol foram: bloqueio átrio-ventricular de segundo grau, complexo atrial prematuro, extra-sístole ventricular, sinus arrest, complexo supraventricular com condução aberrante, taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular e fibrilação ventricular. Dois animais apresentaram fibrilação ventricular e apneia. O primeiro não foi capaz de retornar ao ritmo sinusal e morreu. No segundo, foi realizada ventilação assistida e três leves pancadas no tórax (pancada pré-cordial). Nesse animal, o ritmo cardíaco se tornou sinusal novamente, ele voltou a respirar espontaneamente e sobreviveu. Os tipos e a incidência de arritmias encontradas neste estudo estão descritos na Tabela 10 e Figura 10.

Tabela 10 – Incidência das alterações do ritmo cardíaco, em galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano em associação com o butorfanol (ocorrência/número de animais testados)

Arritmia	Momento								
	M-30	M0	M1	M5	M10	M15	M20	M30	M45
BAV II	-	-	2/8	-	-	-	-	1/7	-
CAP	-	-	1/8	-	-	1/7	-	-	-
EV	-	-	1/8	2/8	1/7	3/7	2/7	2/7	1/7
SArr	-	-	3/8	-	-	-	-	1/7	1/7
CA	-	-	-	-	-	1/7	-	-	2/7
TQventr	-	-	-	2/8	-	-	-	-	-
TQsupra	-	-	5/8	1/8	-	-	-	1/7	1/7
FV	-	-	-	2/8	-	-	-	-	-

BAV II: bloqueio átrio-ventricular de segundo grau; CAP: complexo atrial prematuro; EV: extra-sístole ventricular; SArr: sinus arrest; CA: complexo supraventricular com condução aberrante; TQventr: taquicardia ventricular; TQsupra: taquicardia supraventricular; FV: fibrilação ventricular.

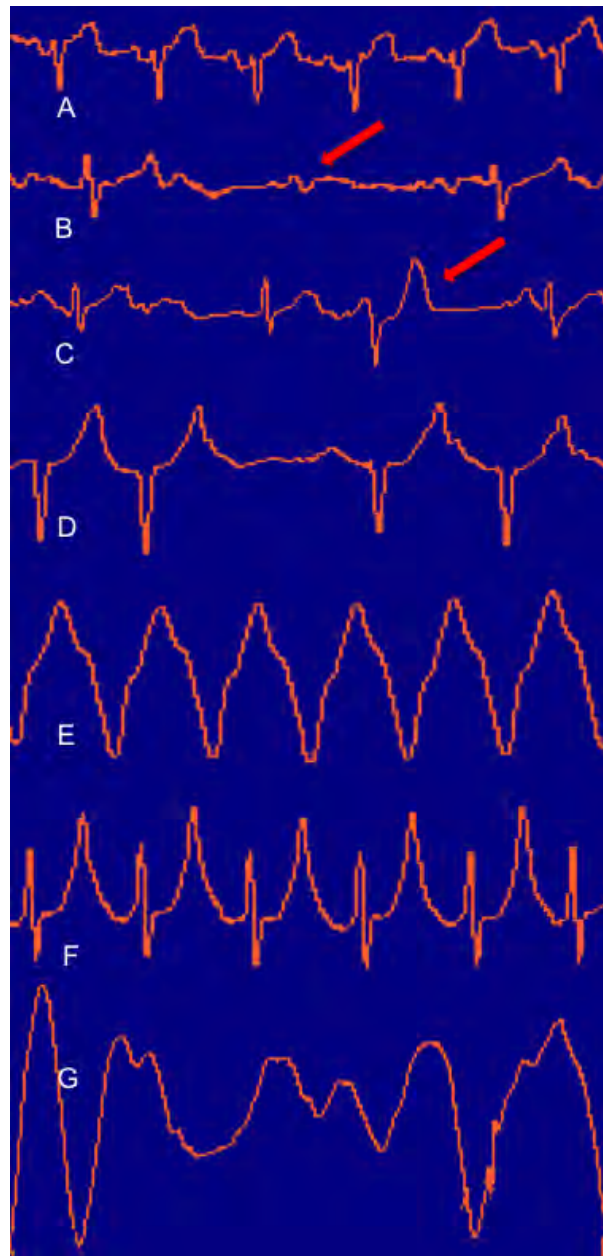


Figura 10 – Diagrama das alterações no ritmo cardíaco de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano em associação com o butorfanol. Ritmo sinusal (A), bloqueio átrio-ventricular de 2º grau (B), extrasístole ventricular (C), sinus arrest (D), taquicardia ventricular (E), taquicardia supraventricular (F) e fibrilação ventricular (G).

II.5 Discussão

Neste estudo, as alterações cardiorrespiratórias da associação anestésica de sevofluorano e butorfanol da dose de 4,0 mg/kg IV foram avaliadas em galinhas d'angola. Entretanto, diversas arritmias foram observadas após a aplicação intravenosa de butorfanol, o que desencadeou alterações hemodinâmicas graves, incompatíveis com um procedimento anestésico seguro.

O modelo utilizado neste trabalho objetivou comparar as alterações cardiorrespiratórias de doses equipotentes de sevofluorano (1,0 CAnM) com de sevofluorano (0,8 CAnM) associado ao butorfanol (4,0 mg/kg IV). Contudo, o butorfanol reduziu em apenas 20% a CAnM_{SEV} nesta espécie após 15 minutos de administração e sabe-se que após 30 minutos de administração não existe mais redução significativa da CAnM_{SEV}. Por isso, pode-se considerar que os momentos em que as doses foram equipotentes foram M-30 e M15, respectivos a 1,0 CAnM_{SEV}, além dos momentos M0, M30 e M45, respectivos a 0,8 CAnM_{SEV}. É possível supor que algumas alterações cardiorrespiratórias, como bradicardia, hipotensão severa e apneia, observadas nos primeiros cinco minutos após a administração do butorfanol tenham sido causadas pelo aprofundamento excessivo do plano anestésico, porque nesse período, a redução da CAnM_{SEV} pode ter sido muito maior do que 20%.

O butorfanol pode causar diminuição da frequência cardíaca em mamíferos devido ao aumento do tônus vagal. (GREENE et al., 1990; CURRO, 1994; SELMI et al., 2003). Em papagaios-de-hispaniola anestesiados com

sevoflurano para endoscopia da cavidade celomática, a administração de butorfanol antes da indução levou ao aumento da frequência cardíaca 30 minutos após a indução (KLAPHAKE et al., 2006). No mesmo estudo, quando o butorfanol foi administrado após a indução pelo sevoflurano, a frequência cardíaca diminuiu após 15 e 25 minutos da aplicação. A propriedade do butorfanol de reduzir a $CAnM_{SEV}$ por um curto período pode ser a causa desses fenômenos, já que a administração de butorfanol antes da indução pode não ter diminuído o requerimento anestésico do sevoflurano durante a cirurgia. Em cacatuas anestesiadas com isoflurano, a administração de 1,0 mg/kg de butorfanol causou diminuição da frequência cardíaca (CURRO et al., 1994). No atual estudo, a ocorrência de bradicardia foi associada à presença de arritmias.

Em aves, as causas para a ocorrência de arritmias incluem dor, febre, reações anafiláticas, hipoxemia, hipocalcemia, hipercapnia e anemia (JOYNER et al., 2008). Além disso, fármacos anestésicos podem produzir mudanças na atividade celular cardíaca e em suas propriedades eletrofisiológicas, causando arritmial (TRANQUILLI et al., 2007). O isoflurano, em doses de manutenção anestésica, diminuiu o limiar para fibrilação do miocárdio em galinhas (GREENLESS et al., 1990). De maneira oposta, outros autores associam a administração de isoflurano em aves com diminuição da ocorrência de arritmias. A anestesia com sevoflurano não causou arritmias em carcarás (*Caracara plancus*) e causou menos arritmias do que o isoflurano em águias-de-cabeça-branca (*Haliaeetus leucocephalus*) (JOYNER et al., 2008; ESCOBAR et al., 2009). Foi relatado que diferentes níveis de hipercapnia podem causar

arritmias em patos anestesiados com halotano (NAGANOBU et al. 2001). Apesar das galinhas d'angola terem apresentado hipercapnia moderada durante todo o período experimental, não foram observadas arritmias quando os animais estavam apenas anestesiados com sevofluorano. Um efeito direto da administração intravenosa de altas doses de butorfanol, associado à hipercapnia, parecem ter causado as arritmias observadas neste estudo.

Diversos estudos apontam que o sevofluorano causa depressão respiratória em aves (QUANDT & GREENACRE, 1999; NAGANOBU et al., 2003; JOYNER et al., 2008; ESCOBAR et al., 2009). Além disso, a depressão respiratória causada pelos anestésicos inalatórios em aves parece ser maior do que em mamíferos (GUNKEL & LAFORTUNE, 2005). Por isso, circuitos anestésicos sem reinalação de gases, como o circuito de *Bain*, devem ser utilizados pois oferecem mínima resistência à ventilação do paciente (TRANQUILLI et al., 2007). Assim como observado em mamíferos, os anestésicos inalatórios podem deprimir a resposta ventilatória à hipercapnia devido à depressão dos quimiorreceptores centrais de CO₂ e quimiorreceptores periféricos de O₂ (LUDDERS, 2001). Outros fatores espécie-específicos que fazem as aves mais sensíveis à depressão respiratória causada pelos anestésicos inalatórios incluem a ausência de diafragma (TRANQUILLI et al., 2007), diminuição da resposta aos quimiorreceptores intrapulmonares de CO₂ (PIZARRO et al., 1990) e ausência de capacidade residual funcional (POWELL, 2000). Além disso, sabe-se que o decúbito dorsal nas aves dificulta as excursões do esterno durante a respiração (FORBES, 1999) e resulta em um

menor volume dos pulmões e sacos aéreos de aves anestesiadas (MALKA et al., 2009). A anestesia com concentrações de oxigênio inspirado superiores do que 40% causou maior depressão respiratória em patos anestesiados pelo isoflurano provavelmente em virtude da diminuição da sensibilidade dos quimiorreceptores de O₂ (SEAMAN et al., 1994).

Sabe-se que os valores fisiológicos de pH e PaCO₂ para aves variam entre 7,46-7,58 e 27-40 mmHg, respectivamente (POWELL, 2000). Apesar de não termos os valores de hemogasometria das galinhas d'angola não anestesiadas, os animais do nosso estudo apresentaram valores de pH e PaCO₂ compatíveis com acidose respiratória. Em carcarás acordados, os valores médios de pH e PaCO₂ reportados foram de 7,49 e 26 mmHg, respectivamente (ESCOBAR et al., 2009). Esses mesmo carcarás, quando anestesiados com sevoflurano, apresentaram valores de pH e PaCO₂ muito próximos dos valores reportados neste estudo, caracterizando um quadro de depressão respiratória moderada (ESCOBAR et al., 2009). De forma similar, o sevoflurano causou depressão respiratória em águias-de-cabeça-branca anestesiadas sob ventilação espontânea (JOYNER et al., 2008).

Apesar das concentrações de Na e K no sangue arterial terem diminuído e aumentado, respectivamente durante o estudo, estas alterações não parecem ser clinicamente importantes. Além disso, estes dados encontram-se dentro da faixa de valores reportados em águias-de-cabeça branca anestesiadas com sevoflurano (Na: 151 - 152 mmol/L e K: 4,1 - 4,4 mmol/L) ou isoflurano (JOYNER et al. 2008).

II.6 Conclusão

Conclui-se que a administração de butorfanol (4,0 mg/kg) em galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano causou alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas graves, portanto, esta associação não foi considerada segura.

Referências

AJADI, R.A.; KASALI, O.B.; MAKINDE, I.; ADELEYE, J. A. Effects of midazolam on ketamine-xylazine anesthesia in guinea fowl (*Numida meleagris galeata*). **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v.23, n.3, p.199-204, 2009.

BROSNAN R. J.; EGER II, E. I.; LASTER M. J.; SONNER J. M. Anesthetic properties of carbon dioxide in the rat. **Anesthesia and Analgesia**, v.105, n.1, p.103-106, 2007

BROSNAN, R. J.; PYPENDOP, B. H.; SIAO, K. T.; STANLEY S. D. Effects of remifentanil on measures of anesthetic immobility and analgesia in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.70, p.1065-1071, 2009.

BRANSON, K. R.; GROSS, M. E. Agonistas e antagonistas opioides. In: ADAMS R. Farmacologia e Terapêutica em Veterinária. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, pp.224-248, 2003.

CLARKE, K.W. Desflurane and sevoflurane. New volatile anesthetic agents. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v.29, n.3, p.793-810, 1999.

CONCANNON, K.T.; DODAM, J.R.; HELLYER, P.W. Influence of a mu- and kappa-opioid agonist on isoflurane minimal anesthetic concentration in chickens. **American Journal of Veterinary Research**, v.56, n.6, p.806-811, 1995.

CURRO, T.G. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of butorphanol and flunixin in psittaciformes. **Proc Association of Avian Veterinarians**, p.17-19, 1994.

CURRO, T.G.; BRUNSON, D.B.; PAUL-MURPHY, J. Determination of the ED50 of isoflurane and evaluation of the isoflurane-sparing effect of butorphanol in cockatoos (*Cacatua spp.*). **Veterinary Surgery**, v.23, n.5, p.429-433, 1994.

DIXON, W.J. The up-and-down method for small samples. **Journal of the American Statistic Association**, v.60, p.967-978, 1965.

DOHERTY, T.J.; GEISER, D.R.; ROHRBACH, B.W. Effect of acepromazine and butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. **Equine Veterinary Journal**, v.29, p.374-376, 1997.

DOI, M.; YUNOKI, H.; IKEDA, K. The minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. **Journal of Anesthesia**, v.2, p.113-114, 1988.

EGER II, E.I.; SAIDMAN, L.J.; BRANDSTATER, B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. **Anesthesiology**, v.26, p.756-763, 1963.

EGER II, E.I.; KOBLIN, D.D.; HARRIS, R.A.; KENDIG, J.J.; POHORILLE, A.; HALSEY, M.J.; TRUDELL, J.R. Hypothesis: inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites. **Anesthesia and Analgesia**, v.84, n.4, p.915-918, 1997.

EISELE, J. H.; EGER II, E. I.; MUALLEM, M. Narcotic properties of carbon dioxide in the dog. **Anesthesiology**, v.28, p.856-865, 1967.

ESCOBAR, A.; THIESEN, R.; VITALIANO, S.N.; BELMONTE, E.A.; WERTHER, K.; NUNES, N.; VALADÃO, C.A.A. Some cardiopulmonary effects of sevoflurane in crested caracara (*Caracara plancus*). **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, n.5, p.436-441, 2009.

FERGUSON, J. Gardening with Guineas: A Step-By-Step Guide to Raising Guinea Fowl on a Small Scale, Kearney, 1999.

FITZGERALD, G.; COOPER, J.E. Preliminary Studies on the Use of Propofol in the Domestic Pigeon (*Columba-Livia*). **Research in Veterinary Science**, v.49, n.3, p.334-338, 1990.

FORBES, N.A. Birds. In: SEYMOUR, C.; GLEED, R. (eds.). **BSAVA manual of small animal anesthesia and analgesia**. Cheltenham, UK: British Small Animal Veterinary Association, p.283–293, 1999.

FRANKS, N.P.; LIEB, W,R. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? **Nature**, v.310, n.5978, p.599-601, 1984.

GRASSHOFF, C.; DREXLER, B.; RUDOLPH, U.; ANTKOWIAK, B. Anaesthetic drugs: linking molecular actions to clinical effects. **Current Pharmaceutical Design**, v.12, n.28, p.3665-3679, 2006.

GREENE, S.A.; HARTSFIELD, S.M.; TYNER, C.L. Cardiovascular effects of butorphanol in halothane-anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.51, n.8, p.1276-1279, 1990.

GREENLESS, K.J.; CLUTTON, R.E.; LARSEN, C.T.; EYRE, P. Effect of halothane, isoflurane, and pentobarbital anesthesia on myocardial irritability in chickens. **American Journal of Veterinary Research**, v.5, n.1, p.757-758, 1990.

GUNKEL, C.; LAFORTUNE, M. Current techniques in avian anesthesia. **Seminars in Avian and Exotic Pet**, v.14, n.4, p.263-276, 2005.

HALL, R.I.; SZLAM, F.; HUG, C.C. The enflurane-sparing effect of alfentanil in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v.66, p.1287–1291, 1987.

HARPER, M.H.; WINTER, P.M.; JOHNSON, B.H.; EGER II, E. I. Naloxone does not antagonize general anesthesia in the rat. **Anesthesiology**, v.49, p3–5, 1978.

HARRISON, G.J. Anesthesiology. In: HARRISON, G.J. & HARRISON, L.R. (eds). **Clinical Avian Medicine and Surgery**, WB Saunders Co., Philadelphia. p. 549 – 559, 1986.

HAWKINS, M.G.; WRIGHT, B.D.; PASCOE, P.J.; KASS, P.H.; MAXWELL, L.K.; TELL, L.A. Pharmacokinetics and anesthetic and cardiopulmonary effects of propofol in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*) and great horned owls (*Bubo virginianus*). **American Journal of Veterinary Research**, v.64, n.6, p.677-683, 2003.

IKEDA, T.; IKEDA, K. The minimum alveolar concentration (minimum anesthetic concentration) of sevoflurane in humans. **Anesthesiology**, v.66, p.301-304, 1987.

ILKIW, J.E.; PASCOE, P.J.; TRIPP, L.D. Effects of morphine, butorphanol, buprenorphine, and U50488H on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.63, p.1198-1202, 2002.

JOYNER, P.H.; JONES, M.P.; WARD, D.; GOMPF, R.E.; ZAGAYA, N.; SLEEMAN, J.M. Induction and recovery characteristics and cardiopulmonary effects of sevoflurane and isoflurane in bald eagles. **American Journal of Veterinary Research**, v.69, n.1, p.13-22, 2008.

KLAPHAKE, E.; SCHUMACHER, J.; GREENACRE, C.; JONES, M.P.; ZAGAYA, N. Comparative anesthetic and cardiopulmonary effects of pre- versus postoperative butorphanol administration in hispaniolan amazon parrots (*Amazona ventralis*) anesthetized with sevoflurane. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v.20, p.2–7, 2006.

KO, J.C.; LANGE, D.N.; MANDSAGER, R.E.; PAYTON, M.E.; BOWEN, C.; KAMATA, A.; KUO, W.C. Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.217, p.1025-1028, 2000.

LASTER, M.J.; LIU, J.; EGER II, E.I.; TAHERI, S. Electrical stimulation as a substitute for the tail clamp in the determination of minimum alveolar concentration. **Anesthesia and Analgesia**, v.76, n.6, p.1310-1312, 1993.

LUDDERS, J.W.; RODE, J.; MITCHELL, G.S. Isoflurane anesthesia in sandhill cranes (*Grus canadensis*): minimal anesthetic concentration and cardiopulmonary dose-response during spontaneous and controlled breathing. **Anesthesia and Analgesia**, v.68, p.511–516, 1989.

LUDDERS, J.W.; MITCHELL, G.S.; RODE, J. Minimal anesthetic concentration and cardiopulmonary dose response of isoflurane in ducks. **Veterinary Surgery**, v.19, n.4, p.304-307, 1990.

LUDDERS J. W. Inhalant anesthesia for birds. In: GLEED, R.D.; LUDDERS, J.W. **Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: companion animals**. International Veterinary Information Service, www.ivis.org, 2001.

MACHIN, K.L. Avian Analgesia. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, v. 14, p.236-242, 2005.

MACHIN, K.L.; CAULKETT, N.A. Cardiopulmonary effects of propofol and a medetomidine-midazolam-ketamine combination in mallard ducks. **American Journal of Veterinary Research**, v.59, n.5, p.598-602, 1998.

MALKA, S.; HAWKINS, M. G.; JONES J. W.; PASCOE, P. J.; KASS, P. H.; WISNER, E. R. Effect of body position on respiratory system volumes in anesthetized red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*) as measured via computed tomography. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n.9, p.1155-1160, 2009.

MAMA, K.R.; WAGNER, A.E.; PARKER, D.A.; HELLYER, P.W.; GAYNOR, J.S. Determination of the minimum alveolar concentration of isoflurane in llamas. **Veterinary Surgery**, 28, p.121-125, 1999.

MATSUBARA, L.M.; OLIVA, V.N.; GABAS, D.T.; OLIVEIRA, G.C.V.; CASSETARI, M.L. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, p.407-413, 2009.

MATTHEWS, N.S.; LINDSAY, S.L. Effect of low-dose butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. **Equine Veterinary Journal**, v.22, p.325-327, 1990.

MERCADO, J.A., LARSEN, R.S.; WACK, R.F.; PYPENDOP, B.H. Minimum anesthetic concentration of isoflurane in captive thick-billed parrots (*Rhynchopsitta pachyrhyncha*). **American Journal of Veterinary Research**, v.69, n.2, p.189-194, 2008.

MERKEL, G.; EGER II, E.I. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including method for determining equipotency. **Anesthesiology**, v.24, p.346-357, 1963.

MILLER, R.G. The jackknife – a review. **Biometrika**, v.61, p.1-15, 1974.

MOSLEY, C.A.; DYSON, D.; SMITH, D.A. Minimum alveolar concentration of isoflurane in green iguanas and the effect of butorphanol on minimum alveolar concentration. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.222, p.1559-64, 2003.

MUTOH, T.; NISHIMURA, R.; KIM, H.Y.; MATSUNAGA, S.; SASAKI, N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.58, n.8, p.885-890, 1997.

NAGANOBU, K.; FUJISAWA, Y.; OHDE, H.; MATSUDA, Y.; SONODA, T.; OGAWA, H. Determination of the minimum anesthetic concentration and cardiovascular dose response for sevoflurane in chickens during controlled ventilation. **Veterinary Surgery**, v.29, n.1, p.102-105, 2000.

NAGANOBU, K.; HAGIO, M. Dose-related cardiovascular effects of isoflurane in chickens during controlled ventilation. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.62, n.4, p.435-437, 2000.

NAGANOBU, K.; HAGIO, M.; SONODA, T.; KAGAWA, K.; MAMMOTO, T. Arrhythmogenic effect of hypercapnia in ducks anesthetized with halothane. **American Journal of Veterinary Research**, v.62, n.1, p.127-129, 2001.

NAGANOBU, K.; ISE, K.; MIYAMOTO, T.; HAGIO, M. Sevoflurane anaesthesia in chickens during spontaneous and controlled ventilation. **Veterinary Record**, v.152, n.2, p.45-48, 2003.

OLIVA, V. Anestesia Inalatória. In: FANTONI, D.C., SRG (ed). **Anestesia em Cães e Gatos**, Vol. Editora Roca, São Paulo. pp. 174-183, 2002.

PAUL-MURPHY, J.; HESS, J.C.; FIALKOWSKI, J.P. Pharmacokinetic properties of a single intramuscular dose of buprenorphine in African grey parrots (*Psittacus erithacus erithacus*). **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v.18, p.224-228, 2004.

PAUL-MURPHY, J.R.; BRUNSON, D.B.; MILETIC, V. Analgesic effects of butorphanol and buprenorphine in conscious African grey parrots (*Psittacus erithacus erithacus* and *Psittacus erithacus timneh*). **American Journal of Veterinary Research**, v.60, n.10, p.1218-1221, 1999.

PAUL-MURPHY, J.R.; KRUGNER-HIGBY, L.A.; TOURDOT, R.L.; SLADKY, K.K.; KLAUER, J.M.; KEULER, N.S.; BROWN, C.S.; HEATH, T.D. Evaluation of liposome-encapsulated butorphanol tartrate for alleviation of experimentally induced arthritic pain in green-cheeked conures (*Pyrrhura molinae*). **American Journal of Veterinary Research**, v.70, n.10, p.1211-1219, 2009a.

PAUL-MURPHY, J.R.; SLADKY, K.K.; KRUGNER-HIGBY, L.A.; STADING, B.R.; KLAUER, J.M.; KEULER, N.S.; BROWN, C.S.; HEATH, T.D. Analgesic effects of carprofen and liposome-encapsulated butorphanol tartrate in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. **American Journal of Veterinary Research**, v.70, n.10, p.1201-1210, 2009b.

PIZARRO, J.; LUDDERS, J.W.; DOUSE, M.A.; MITCHELL, G.S. Halothane effects on ventilatory responses to changes in intrapulmonary CO₂ in geese. **Respiratory Physiology**, v.82, n.3, p.337-347, 1990.

POWELL, F.L. Respiration. In: WHITTOW, C.G. (ed). **Sturkie's avian physiology**. 5th ed. Academic Press Inc, San Diego, p.233–264, 2000.

QUANDT, J.E.; GREENACRE, C.B. Sevoflurane anesthesia in psittacines. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v.30, n.2, p.308-309, 1999.

QUASHA, A.L.; EGER II, E.I.; TINKER, J.H. Determination and applications of MAC. **Anesthesiology**, v.53, n.4, p.315-334, 1980.

REINER, A.; BRAUTH, S.E.; KITT, C.A.; QUIRION, R. Distribution of mu, delta and kappa opiate receptor types in the forebrain and midbrain of pigeons. **Journal of Comparative Neurology**, v.280, p.359-382, 1989.

RIGGS, S.M.; HAWKINS, M.G.; CRAIGMILL, A.L.; KASS, P.H.; STANLEY, S.D.; TAYLOR, I.T. Pharmacokinetics of butorphanol tartrate in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*) and great horned owls (*Bubo virginianus*). **American Journal of Veterinary Research**, v.69, p.596-603, 2008.

ROBERSON, D.W.; ALOSI, J.A.; MESSANA, E.P.; NEDDER, A.P.; COTANCHE, D.A. Endotracheal isoflurane anesthesia for chick auditory surgery. **Hear Research**, v.141, n.1-2, p.165-168, 2000.

SAIDMAN, L.J.; EGER II, E.I. Effect of Nitrous Oxide and of Narcotic Premedication on the Alveolar Concentration of Halothane Required for Anesthesia. **Anesthesiology**, v.25, p.302-306, 1964.

SEAMAN, G. C.; LUDDERS, J. W.; GLEED, R. D. Effect of low and high fractions of inspired oxygen on ventilation in ducks anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v.55, p.395 – 398, 1994.

SELMI, A.L.; MENDES, G.M.; LINS, B.T.; FIGUEIREDO, J.P. BARBUDO-SELMI, G.R. Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.222, n.1, p.37-41, 2003.

SCHELLER, M.S.; SAIDMAN, L.J.; PARTRIDGE, B.L. MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v.35, p.153-156, 1988.

SHALES, C.; SHALES, K. Galliformes. In: RITCHIE, B.W. HARRISON, L.R. (ed). **Avian Medicine Principles and Application**, Lake Worth, Wingers Publishing Inc, p. 1218-1236, 1994.

SINN, L.C. Anesthesiology. In: RITCHIE, B. W.; HARRISON, & HARRISON, L.R. (eds). **Avian Medicine: Principles and Application**, vol. 1. Lake Worth, Wingers Publishing Inc, pp. 1066 – 1080, 1994.

SLADKY, K.K.; KRUGNER-HIGBY, L.; MEEK-WALKER, E.; HEATH, T.D.; PAUL-MURPHY, J. Serum concentrations and analgesic effects of liposome-encapsulated and standard butorphanol tartrate in parrots. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, n.5, p.775-781, 2006.

SOLT, K.; FORMAN, S.A. Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v.20, n.4, p.300-306, 2007.

SONNER, J.M. Issues in the design and interpretation of minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) studies. **Anesthesia and Analgesia**, v.95, n.3, p.609-614, 2002.

STEFFEY, E.P.; MAMA, K.R.; GALEY, F.D.; PUSCHNER, B.; WOLINER, M.J. Effects of sevoflurane dose and mode of ventilation on cardiopulmonary function and blood biochemical variables in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, p.606-614, 2005.

STRAUB, J.; FORBES, N.; PEES, M.; KRAUTWALD-JUNGHANNS, M.E. Effect of handling-induced stress on the results of spectral Doppler echocardiography in falcons. **Research in Veterinary Science**, v.74, n.2, p.119-122, 2003.

TEARE, J.A. Antagonism of xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloride immobilization in guineafowl (*Numida meleagris*) by yohimbine hydrochloride. **Journal of Wildlife Disease**, v.23, n.2, p.301-305, 1987.

TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia. Blackwell Pub., Ames, Iowa, 2007.

TURNER, P.V.; KERR, C.L.; HEALY, A.J.; TAYLOR, W.N. Effect of meloxicam and butorphanol on minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, p.770-774, 2006.

VARNER, J.; CLIFTON, K.R.; POULOS, S.; BRODERSON, J.R.; WYATT, R.D. Lack of efficacy of injectable ketamine with xylazine or diazepam for anesthesia in chickens. **Laboratory Animal**, (NY) v.33, n.5, p.36-39, 2004.

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

WILSON, D.; PETTIFER, G.R. Anesthesia case of the month. Mallard undergoing phacoemulsification of a cataract. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.225, n.5, p.685-688, 2004.

Apêndice

Anexo 1 - Valores individuais da frequência cardíaca de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

Frequência cardíaca (bat/min)									
Animal/Tempo	-30	0	1	5	10	15	20	30	45
1	195	183	145	194	182	177	181	173	142
2	170	176	137	149	246	253	248	391	400
3	226	192	165	180	187	194	193	198	186
4	170	176	137	196	195	200	174	177	164
5	176	173	92	162	184	166	173	134	128
6	241	209	161	157	172	171	173	161	162
7	204	197	156	155	159	159	177	177	170

Anexo 2 - Valores individuais da frequência respiratória de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

Frequência respiratória (mov/min)									
Animal/Tempo	-30	0	1	5	10	15	20	30	45
1	15	18	24	21	20	20	22	20	21
2	17	14	0	24	25	27	26	160	193
3	15	17	22	20	19	17	18	19	27
4	35	48	51	55	48	52	27	23	21
5	12	8	17	14	13	12	12	12	16
6	25	23	21	22	19	19	18	17	17
7	21	17	16	17	18	17	18	17	21

Anexo 3 - Valores individuais da temperatura corporal de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

Temperatura corporal (°C)									
Animal/Tempo	-30	0	1	5	10	15	20	30	45
1	40,6	41,3	41,6	41,5	41,5	41,5	41,4	41,5	40,9
2	40,9	40,3		40,5	40,5	40,5	40,8	41,5	41,7
3	39,6	40,1	40,6	40,9	41,1	41,1	41,5	42	42,1
4	41,3	41,2	41,7	41,7	41,9	41,9	41,4	41,2	41,3
5	40,6	40,1	40,4	40,6	40,7	41	41,2	41,3	41,6
6	41,3	41,5	41,5	40,9	41	40,7	41	41,1	41,4
7	40,7	40,6	40,6	40,8	40,7	40,7	40,7	40,7	40,5

Anexo 4 - Valores individuais da pressão arterial sistólica de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

Pressão arterial sistólica (mmHg)									
Animal/Tempo	-30	0	1	5	10	15	20	30	45
1	117	123	100	143	132	138	146	139	129
2	115	119	26	193	93	69	96	67	94
3	119	135	54	127	120	115	112	107	102
4	157	131	152	139	128	124	117	117	127
5	90	109	47	115	105	92	83	80	79
6	133	165	126	109	98	99	101	97	95
7	145	150	153	143	137	162	175	153	155

Anexo 5 - Valores individuais da pressão arterial diastólica de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

Pressão arterial diastólica (mmHg)									
Animal/Tempo	-30	0	1	5	10	15	20	30	45
1	89	102	59	122	113	118	125	117	105
2	97	101	20	175	72	51	81	54	74
3	105	124	45	120	101	102	101	93	95
4	130	109	124	120	115	114	95	94	105
5	64	98	21	95	88	72	63	52	51
6	120	147	112	92	80	84	88	78	77
7	135	134	134	128	124	135	151	139	132

Anexo 6 - Valores individuais da pressão arterial média de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

Pressão arterial média (mmHg)									
Animal/Tempo	-30	0	1	5	10	15	20	30	45
1	106	117	88	137	124	130	137	134	121
2	107	112	25	158	85	63	94	62	91
3	115	126	51	122	107	111	110	101	101
4	144	122	145	133	119	117	112	107	121
5	79	104	32	108	101	86	77	69	67
6	127	156	122	105	94	94	97	90	80
7	139	141	141	137	132	155	162	148	144

Anexo 7 - Valores individuais da pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

EtCO₂ (mmHg)									
Animal/Tempo	-30	0	1	5	10	15	20	30	45
1	50	49	48	47	52	50	52	54	56
2	40	37		43	33	33	32		
3	48	47	51	54	51	52	51	51	44
4	40	30	44	42	42	44	46	52	51
5	67	73		75	74	79	67	72	71
6	35	37	35	34	36	41	39	40	41
7	44	47	50	50	49	50	51	50	48

Anexo 8 - Valores individuais da saturação da oxihemoglobina de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

SpO₂ (%)									
Animal/Tempo	-30	0	1	5	10	15	20	30	45
1	99	99	98	98	98	97	99	97	97
2	99	99							97
3	99	99	99	99	99	99	99	99	99
4	99	98	98	100	98	97	100	100	98
5	99	100	99	98	98	97	97	97	97
6	97	97	100	99	98	98	100	99	99
7	98	98	98	99	98	98	99	98	98

Anexo 9 - Valores individuais do pH do sangue arterial de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

pH						
Animal/Tempo	-30	0	5	15	30	45
1	7,349	7,343	7,3	7,297	7,298	7,289
2	7,418	7,459	7,371	7,423	7,451	7,475
3	7,334	7,359	7,298	7,315	7,32	7,38
4	7,4	7,399	7,303	7,288	7,339	7,351
5	7,264	7,287	7,228	7,236	7,245	7,292
6	7,429	7,406	7,4	7,424	7,418	7,411
7	7,38	7,363	7,33	7,338	7,323	7,352

Anexo 10 - Valores individuais da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2) de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

PaO_2 (mmHg)						
Animal/Tempo	-30	0	5	15	30	45
1	451,8	414,6	421,1	432,1	488,3	437,1
2	380,1	383,5	358,9	404,7	222	180,1
3	240,3	320,6	365,1	420,5	398	388,4
4	417,4	428,4	343,2	328	433,1	411,6
5	381,5	406,8	397,2	400,3	377	449,6
6	373	397,9	401,4	366,9	412,5	453,5
7	396,6	406,4	464,8	443	484,8	489,4

Anexo 11 - Valores individuais da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2) de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

PaCO_2 (mmHg)						
Animal/Tempo	-30	0	5	15	30	45
1	41,6	39,7	45,3	46,8	46,7	46,4
2	36,8	32,7	35	33,7	32,7	31,2
3	42,4	33,1	51,5	51,4	50,3	44,5
4	38,6	36,8	36,9	41,2	46,1	46,3
5	62,2	62,7	71,2	67,2	68,1	56,1
6	33,9	39,6	37	35,6	37,5	36,9
7	37,1	40,7	45,1	43,8	47,4	41,2

Anexo 12 - Valores individuais da concentração de bicarbonato (HCO_3) no sangue arterial de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

HCO_3 (mmol/L)						
Animal/Tempo	-30	0	5	15	30	45
1	21,6	20,2	20,8	21,3	21,3	20,9
2	22,5	22,1	19,2	20,8	21,5	21,7
3	21,5	17,7	23,7	24,5	24,1	24,6
4	22,5	21,4	20,9	18,3	23,2	24
5	26,5	28,3	27,8	26,7	27,5	25,2
6	21,2	23,4	21,6	22,1	22,8	22,1
7	20,7	21,9	22,4	22,2	23,2	21,6

Anexo 13 - Valores individuais da excesso de base (BE) do sangue arterial de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

BE						
Animal/Tempo	-30	0	5	15	30	45
1	-2,7	-4	-4,2	-3,7	-3,7	-4,4
2	-0,6	-0,6	-4,7	-2,1	-1	-0,8
3	-3,4	-6,5	-1,8	-0,7	-0,8	0,7
4	-0,8	-1,9	-4	-6,5	-1,4	-0,5
5	0,1	1,9	0,6	-0,2	0,8	-0,3
6	-1,5	0,1	-1,7	-0,9	-0,4	-1
7	-3	-2,3	-2,4	-2,5	-1,9	-2,8

Anexo 14 - Valores individuais da concentração de sódio (Na) no sangue arterial de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

Na (mmol/L)						
Animal/Tempo	-30	0	5	15	30	45
1	153,7	153,6	150,9	149,8	149,4	150
2	148,4	149,5	150,9	150,6	149,2	149,8
3	155,8	154,1	151,8	150,6	153,3	153,8
4	153,2	153,5	155,3	156,6	152,5	151,7
5	153,9	149,7	150,2	153	148,2	149,5
6	155,1	153	153,1	151	151,9	149,8
7	157,1	151,7	154,1	153,6	152,2	153,8

Anexo 15 - Valores individuais da concentração de potássio (K) no sangue arterial de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

K (mmol/L)						
Animal/Tempo	-30	0	5	15	30	45
1	3,68	3,95	3,95	4,03	4,2	4,08
2	2,95	3,13	3,18	2,48	3,89	3,23
3	2,56	2,62	3,68	3,85	3,8	3,95
4	3,58	3,42	3,18	2,94	3,52	3,61
5	3,48	4,27	4,12	3,94	4,35	4,16
6	3,15	3,41	3,03	3,53	3,49	3,67
7	2,58	3,44	3,17	3,22	3,44	3,4

Anexo 16 - Valores individuais da concentração de cálcio ionizado (iCa) no sangue arterial de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

iCa (mmol/L)						
Animal/Tempo	-30	0	5	15	30	45
1	0,884	0,861	1,117	1,131	1,246	1,219
2	0,914	0,851	0,817	0,841	0,804	0,806
3	0,752	0,901	1,048	1,187	0,997	0,916
4	0,999	0,969	0,74	0,654	1,016	0,986
5	0,843	1,199	1,096	0,846	1,236	1,004
6	0,689	0,756	0,723	0,895	0,865	1,021
7	0,727	1,04	0,877	0,915	1,166	0,947

Anexo 17 - Valores individuais da concentração de cloreto (Cl) no sangue arterial de galinhas d'angola anestesiadas com sevoflurano e 4,0 mg/kg de butorfanol.

Cl (mmol/L)						
Animal/Tempo	-30	0	5	15	30	45
1	116,7	117	114,8	113,7	113,2	113
2	112,8	113,6	117,8	112,3	113,1	113,6
3	118,7	121,1	114,6	113,4	113,6	115
4	116,1	117,1	120,1	123,4	116,8	115,6
5	117,6	112,3	112,4	115,1	111,3	112,3
6	116,8	114,2	115	111,9	112,4	111,3
7	118	115,6	116	115,4	113,3	114,5