

RESSALVA

Atendendo solicitação da
autora,

o texto completo desta

DISSERTAÇÃO

será

disponibilizado somente a partir

de

03/08/2021.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

CÂMPUS DE ARAÇATUBA

BÁRBARA CLAUDINA RODRIGUES DA SILVEIRA

**HEMODINÂMICA, HEMOGASOMETRIA E EFEITOS
SEDATIVOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA
ASSOCIADA À NALBUFINA EM EQUINOS**

Araçatuba

2019

BÁRBARA CLAUDINA RODRIGUES DA SILVEIRA

**HEMODINÂMICA, HEMOGASOMETRIA E EFEITOS
SEDATIVOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA
ASSOCIADA À NALBUFINA EM EQUINOS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal (Fisiopatologia Médica e Cirúrgica)

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos

Araçatuba

2019

S587h

Silveira, Bárbara Claudina Rodrigues da
HEMODINÂMICA, HEMOGASOMETRIA E EFEITOS
SEDATIVOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA
ASSOCIADA À NALBUFINA EM EQUINOS / Bárbara Claudina
Rodrigues da Silveira. -- Araçatuba, 2019
64 p. : il., tabs., fotos

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

1. Anestesia veterinária. 2. Opióides. 3. Monitorização
hemodinâmica. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da
Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba. Dados fornecidos pelo autor(a).



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: Hemodinâmica, hemogasometria e efeitos sedativos da infusão contínua de xilazina
associada à nalbufina em equinos

AUTORA: BÁRBARA CLAUDINA RODRIGUES DA SILVEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

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

Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Profa. Dra. JULIANA REGINA PEIRÓ

Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Prof. Dr. JUAN CARLOS DUQUE MORENO

Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Federal do Paraná - Curitiba/PR

Araçatuba, 02 de agosto de 2019.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: Hemodinâmica, hemogasometria e efeitos sedativos da infusão contínua de xilazina
associada à nalbufina em equinos

AUTORA: BÁRBARA CLAUDINA RODRIGUES DA SILVEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

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

Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de
Araçatuba/Unesp

Profa. Dra. JULIANA REGINA PEIRÓ

Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de
Araçatuba/Unesp

Prof. Dr. JUAN CARLOS DUQUE MORENO

Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Federal do Paraná - Curitiba/PR

Araçatuba, 02 de agosto de 2019.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Bárbara Claudina Rodrigues da Silveira – Natural de Guaíba/RS, nascida em 15 de fevereiro de 1990, filha de Maria Augusta Rodrigues de Oliveira e José Claudiano Freitas da Silveira. No ano de 2009 ingressou no curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Pampa, onde se graduou como médica veterinária em março de 2014. Durante o curso de graduação desenvolveu atividades de Iniciação Científica nas áreas de clínica e cirurgia de equinos (2011-2014). Em março de 2015 iniciou sua residência, com dois anos de duração, no Programa de Aprimoramento em Práticas Hospitalares Veterinárias na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) no campus de Araçatuba. Em março de 2017 ingressou no mestrado no programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, área de concentração em Fisiopatologia Médica e Cirúrgica, sob orientação do Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos com bolsa CAPES. Atualmente é professora do Centro Universitário Católico Auxilium (Unisalesiano), campus Araçatuba, na área de Anestesiologia Veterinária. Em 07 de julho de 2019 foi aprovada no Exame Geral de Qualificação com o trabalho intitulado “Hemodinâmica, hemogasometria e efeitos sedativos da infusão contínua de xilazina associada à nalbufina em equinos”, o qual faz parte desta dissertação.

Dedico,

Aos meus amados pais, Augusta e Roberto,
por me ensinarem a caminhar e acreditar que eu poderia
seguir meus próprios passos. Vocês são o meu maior
tesouro! Amo vocês!

Aos meus avós Antônio e João, *in memoriam*,
por todo carinho e momentos que compartilhamos juntos,
esta conquista é nossa!

Ao meu David, por transformar minha vida e me
ensinar o que é o amor! Te amo pra sempre!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pelo olhar generoso sobre mim e sobre a minha vida, te agradeço por todas as bênçãos concedidas até hoje.

Aos meus pais, Roberto e Augusta, não é só pela vida que vocês me deram. Mas, também por me terem inculcido todos os valores que achavam importantes e por me tornarem na pessoa que sou hoje. Obrigado por todas orações, pelo apoio e sobretudo pelo amor incondicional.

Ao meu noivo David, por trazer luz e alegria para minha vida! Seu amor e companheirismo me inspiraram a ser uma pessoa melhor todos os dias. Sou muito grata a Deus por te ter ao meu lado!

Durante estes dois anos do mestrado gostaria de agradecer as pessoas que me acompanharam, as instituições e aos animais sendo fundamentais para realização deste sonho. Com singelas palavras, gostaria de demonstrar minha eterna gratidão a cada um.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos, por ser muito mais que um orientador e ter se tornado um grande amigo. Obrigado por todas conversas, “puxadas de orelha”, paciência e confiança depositada em mim. Sua orientação foi indispensável para que eu conquistasse mais este objetivo!

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus Araçatuba, na figura do diretor Prof. Dr. Iveraldo dos Santos Dutra e ao programa de pós-graduação em Ciência Animal, na pessoa de sua coordenadora, Prof.^a Dr. Flávia Lombardi Lopes por me receber e proporcionar a realização desse projeto e pelo acolhimento ao longo destes anos.

Ao Centro Universitário Unisalesiano, campus Araçatuba, pela disponibilização do local, animais e funcionários pra execução deste projeto.

Ao colega Diego Yamada e Prof. Francisco Teixeira por todo apoio “virtual” e por serem muito solícitos colaborando com os seus conhecimentos sobre a execução da técnica de termodiluição em equinos.

Ao Prof. Yuri Tani Utsunomiya pela ajuda na análise estatística e interpretação dos resultados.

Aos meus “irmãos acadêmicos” e grandes amigos, Stephano Pamboukian, Carlos Eduardo Siqueira e Élen Almeida pelas risadas, abraços acolhedores e por toda parceria e suporte no decorrer destes anos.

Aos alunos de iniciação científica que me acompanharam durante todo o experimento Lucas Rolin, Julia Guaraldo e Lucas Piza, os quais foram importantes para realização deste trabalho.

À Boneca e Branca, Apolo, Tinoco, Tostado, Colina e Culty, os cavalos que participaram na realização deste projeto.

Aos amigos espalhados pelo mundo, pelo apoio incondicional de sempre. Em especial as minhas irmãs de coração, Letícia Acosta e Viviane Canada.

Aos residentes do setor de Anestesiologia Veterinária, Marília e Vitor por toda ajuda durante o experimento.

À minha banca do exame geral de qualificação, Prof.^a Juliana Regina Peiró e Prof.^a Flávia de Almeida Lucas, por todas as considerações que contribuíram muito para melhorar meu trabalho. À minha banca de defesa, Prof. Juan Carlos Duque Moreno e Prof.^a Juliana Regina Peiró, pelo aceite do convite e todas contribuições para melhorar este trabalho.

Agradecimento a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) pela bolsa de demanda social concedida durante o período de mestrado.

“A grandeza de um ser humano não está no quanto ele sabe, mas no quanto ele tem consciência que não sabe.”

Augusto Cury

SILVEIRA, B. C. R. **Hemodinâmica, hemogasometria e efeitos sedativos da infusão contínua de xilazina associada à nalbufina em equinos**. 2019. 66f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019.

RESUMO

Objetivou-se avaliar os efeitos hemodinâmicos, hemogasométricos e sedativos da associação de xilazina e nalbufina em equinos hígidos. Foram utilizados 7 equinos adultos ($385 \pm 82\text{kg}$), de ambos os sexos, com idade média de 7 ± 3 anos. Após a administração de bolus sequenciais de xilazina ($0,8 \text{ mg/kg}$) e nalbufina ($0,025 \text{ mg/kg}$), pela via intravenosa (IV), iniciou-se a infusão contínua de xilazina ($0,7 \text{ mg/kg/hora}$) e nalbufina ($0,03 \text{ mg/kg/hora}$). As variáveis FC, PAS, PAD, PAM, DC, PVC, PAP_M , IS, IC, IRVS, FR, pH, PaO_2 , PaCO_2 , HCO_3^- , BE, temperatura corporal, sedação, ataxia e motilidade intestinal foram avaliadas antes do início da administração dos fármacos (Basal) e a cada vinte minutos após o início da infusão contínua até 80 minutos (T_{20} , T_{40} e T_{60} e T_{80}). Houve redução da FC, IC, FR e aumento do IRVS e da PaCO_2 após o início da infusão contínua dos fármacos. Com os resultados obtidos é possível concluir que a associação de xilazina e nalbufina, nas doses empregadas neste estudo, promoveu sedação e manteve a motilidade reduzida, sem causar alterações clinicamente significativas nos parâmetros hemodinâmicos e hemogasométricos.

Palavra-chave: Anestesia veterinária. Opioides. Monitorização hemodinâmica.

SILVEIRA, B. C. R. **Hemodynamic, hemogasometric and sedative effects of continuous rate infusion of xylazine associated with nalbuphine in equines** 2019. 66f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the hemodynamic, hemogasometric and sedative effects of xylazine and nalbuphine in healthy horses. Seven adult horses (385 ± 82 kg), with a mean age of 7 ± 3 years, were used. Administration of sequential doses of xylazine (0.8 mg kg^{-1}) and nalbuphine (0.025 mg kg^{-1}), both intravenous (IV), continuous rate infusion of xylazine ($0.7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$) and nalbuphine ($0.03 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$). The variables HR, RR SAP, DAP, MAP, CO, CVP, MPAP, SI, CI, SVRI RR pH, PaO_2 , PaCO_2 , HCO_3^- , BE, body temperature, sedation, ataxia and motility were taken immediately before the administration of the drugs (Basal) and then at 20-minute intervals during 80 minutes (T_{20} , T_{40} , T_{60} and T_{80}). Reduction of HR, CI, respiratory rate (RR) and increase of ISVR and PaCO_2 were observed after the administration of xylazine and nalburphine combination. The results allow us to conclude that the xylazine and nalbuphine association, at the doses used in this study, promoted sedation and maintenance of motility reduction without causing clinically significant changes in hemodynamic and hemogasometric parameters.

Keywords: Anesthesia veterinary. Opioids. Hemodynamic monitoring.

REFERÊNCIAS

ADAMS, S.B.; LAMAR, C.H.; MASTY, J. Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: effects of six drugs. **American Journal of Veterinary Research**, v.45, p.795–799, 1984.

BEAVER, W.T. AND FEISE, G.A. A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 204, p. 487-496, 1978.

BLANDIZZI, C.; DODA, M.; TARKOVACS, G.; et al., Functional evidence that acetylcholine release from Auerbach's plexus of guinea-pig ileum is modulated by alpha alpha 2 - adrenoceptor subtype. **European Journal of Pharmacology**, v. 205, p.311–313, 1991.

BLISSITT, K. J.; YOUNG, L. E.; JONES, R. S.; DARKE, P. G. G.; UTTING, J. Measurement of cardiac output in standing horses by Doppler echocardiography and thermodilution. **Equine Veterinary Journal**, v. 29, n. 1, p. 18-25, 1997.

BRUNSON, D.B.; MAJORS,L.J. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/ butorphanol and xylazine /nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. **American Journal of Veterinary Research**, v. 48, n. 7. p.1087-1091,1987.

CARASTRO, S. M., Equine ocular anatomy and ophthalmic examination. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.20, p. 285–299, 2004.

CARREGARO, A.B.; FREITAS. G.C.; RIBEIRO, M.H.; et al., Physiological and analgesic effects of continuous-rate infusion of morphine, butorphanol, tramadol or methadone in horses with lipopolysaccharide (LPS)- induced carpal synovitis. **BCM Veterinary Research**. v. 10, p. 966, 2014.

CLARKE K.W., ENGLAND G.C., GOOSSENS L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine alone and in combination with butorphanol in the horse. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.18, p.25–9, 1991.

CRUZ F.S., CARREGARO A. B., MACHADO M., ANTONOW R.R. Sedative and cardiopulmonary effects of buprenorphine and xylazine in horses. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.75(1), p.35-41, 2011.

DÓRIA R.G.S., VALADÃO C. A. A., CANOLA P. A., GUIRRO E.C. B. P., MENDES M.P., ESCOBAR A., RIBEIRO G., NATALINI C.C. Anestesia por isoflurano em equinos submetidos à infusão contínua de medetomidina ou xilazina, **Ciência Rural**, v.39(2), p.447-452, 2009.

DUGDALE, A.H.; OBHRAI, J.; CRIPPS, P.J. Twenty years later: a single-centre, repeat retrospective analysis of equine perioperative mortality and investigation of recovery quality. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.43, 171- 178, 2016.

DUGDALE, A.H.; TAYLOR, P. Equine anesthesia-associated mortality: where are you now? **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, 242-255, 2016.

ERRICK, J. K.; HEEL, R. C. Nalbuphine. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. **Drugs**, v. 26, n. 3, p. 191-211, 1983.

ESPINOSA, J. J.E.; MARCÍAS, R. M.; VILLALÓN, N. L.; Analgesia obstétrica por vía peridural, comparación de nalbufina sin parabenos vs. fentanilo. **Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas**, v. 20, p. 158-164, 2015.

FOURNIER R., VAN GESSEL E., MACKSAY M., GAMULIN Z. Onset and offset of intrathecal morphine versus nalbuphine for postoperative pain relief after total hip replacement. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.44, p.940–945, 2000.

FRAZÍLIO F.D.E. O., DEROSI R., JARDIM P.H., MARQUES B.C., MARTINS A. R., HERMETO L. C. Effects of epidural nalbuphine on intraoperative isoflurane and postoperative analgesic requirements in dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.29, p.39–46, 2014.

GUIRRO, E. C. B. P.; PEROTTA, J. H.; VALADÃO, C. A. A.; Efeitos clínicos e comportamentais promovidos pela injeção intravenosa de morfina em equinos puro sangue árabe. **Ciência Animal Brasileira**, v. 11, n. 4, p. 853 – 859, 2010.

GUZMAN, D. S. et al. Antinociceptive effects of nalbuphine hydrochloride in Hispaniolan Amazon parrots. **American Journal Veterinary Research**, v.72, n.6, p.736-740, 2011.

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

KULKARNI, Harish et al. Analgesic and adjunct actions of nalbuphine hydrochloride in xylazine or xylazine and acepromazine premedicated horses. **Indian Journal of Animal Research**, v. 49, n. 5, p. 699-703, 2015.

LAKE, C. L.; DUCKWORTH, E. N.; DIFAZIO, C. A.; DURBIN, C. G.; MAGRUDER, M. R. Cardiovascular effects of nabuphine in patients with coronary or valvular heart disease. **Anesthesiology**, v.57, n.6, p. 489-503, 1982.

LÉPIZ, L. M.; KEEGAN, D. R.; BAYLY, M. W.; GREENE, A. S.; MCEWEN, M. M. Comparison of Fick and thermodilution cardiac output determinations in standing horses. **Research in veterinary science**. v. 85, p. 307-314, 2008.

MALONE, E.; GRAHAN, L. Management of gastrointestinal pain. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 18, p.133-158, 2002.

MACHADO, T.S.L.; CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T.; et al. Cardiovascular and pulmonary effects of romifidine and butorphanol combination in horses. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 43, n. 4, p. 568-575, 2006.

MARCILLA, M.G.; LUNA, S.P.; GASTHUYS, F.; et al. Clinical applicability of detomidine and methadone constant rate infusions for surgery in standing horses, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46, p. 325-334, 2019.

MEDEIROS, L. Q.; MARCILLA, G. M.; TAYLOR, P. et al., Sedative and cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions randomly receiving, or not, butorphanol in standing horses. **Veterinary Record**. v. 181, 402, 2017.

MERRIT, A.M.; BURROW, J.A.; HARTLESS, C.S. Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. **American Journal Veterinary Research**, v. 59, n. 5, p. 619-623. 1998.

MERRITT, A. M.; THOMPSON M. C.; LOWREY, S.; Effect of xylazine treatment on equine proximal gastrointestinal tract myoelectrical activity. **American Journal Veterinary Research** v. 50, n. 6, p. 945-949, 1989.

MOENS, Y.; LANZ, F.; DOHERR, M. G.; SCHATZMANN, U.; A comparison of the antinociceptive effects of xilazina, detomidina and romifidine on experimental pain in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.30, n.1, p.183-190, 2003.

MOLINARI, C. E. et al. El clorhidrato de nabufina. Su utilización em la anestesia general de los caninos. **Revista Veterinária Argentina**, v. 7, n. 67, p. 456-463, 1990.

MUIR WW. Cardiovascular Physiology. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (5th edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA (eds). USA: Wiley Blackwell, 2015, p. 417.

NYMAN, G.; MARNTELL, S.; EDNER, A. et al. Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 51, p. 22, 2009.

NAYLOR, J. M.; POIRIER, K. L.; HAMILTON, D. L., & DOWLING, P. M.; The effects of feeding and fasting on gastrointestinal sounds in adult horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 6, p.1408–1413, 2006.

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

PALLASCH, R.J.; GILL, C.J. Butorphanol and nalbuphine: a pharmacologic comparison. **Oral Surgery, Oral Medicine, And Oral Pathology**, v. 59. n.1, p.15-20, 1985.

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

PIMENTA, E.L.M.; **Estudo comparativo entre a atropina e a hioscina na reversão da bradicardia induzida pela detomidina em equinos 2009**. 59f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu.

PHILIPS, T. J.; & DIXON, P. M. Exame Clínico do Sistema Alimentar. In: Exame clínico e diagnóstico em veterinária. O. Radostits, I. Mayhew & D. Houston. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A, 2002, p. 292–311.

PRISM. versão 3.03 for Windows, Prism Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com. 2002.

R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>. 2018.

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

ROBERTSON, J. T.; MUIR, W. W.; SAMS, R. Cardiopulmonary Effects of Butorphanol Tartrate in Horses. **American Journal of Veterinary Research**, v.42, n. 1, p. 41-44, 1981.

ROGER, T.; RUCKEBUSCH, Y. Colonic α_2 -adrenoceptor-mediated responses in the pony. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 10, n. 4, p. 310-318, 1987.

SAVOLA J. M. Cardiovascular action of detomidine. **Acta veterinaria scandinavica supplementum**, v. 82, p. 47-57, 1986.

SARAZAN, R. D. et al. Cardiovascular effects of detomidine, a new α_2 -adrenoceptor agonist, in the conscious pony. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 12, n. 4, p. 378-388, 1989.

SCHAUVLIEGEA, S.; CUYPERSA, C.; MICHIELSENA, A.; et al, How to score sedation and adjust the administration rate of sedatives in horses: a literature review and introduction of the Ghent Sedation Algorithm. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 46, p.4-13, 2019.

SHEN, K.Z.; BARAJAS-LOPEZ, C.; SURPRENANT, A.; Functional characterization of neuronal pre and postsynaptic α_2 -adrenoceptor subtypes in guinea-pig

submucosal plexus. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.101, p.925–931, 1990.

TAYLOR, P.; COUMBE, K; HENSON, F; et al. Evaluation of sedation for standing clinical procedures in horses using detomidine combined with buprenorphine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.41, n. 1, p. 14-24, 2014.

TORAD A. F., HASSAN A. E. Epidural Lidocaine, Nalbuphine, and Lidocaine–Nalbuphine Combination in Donkeys, **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 37, p. 1–5, 2016.

VALVERDE A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary clinics of north america equine practice**, v.26, n.3, p.515-532, 2010.

VIGANI A., PEREIRAGARCIA F.L.G. Anesthesia and analgesia for standing equine surgery. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 30(1), p.1-17, 2014.

WAGNER A. E., MUIR III W.W., HINCHCLIFF K.W. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. **American Journal Veterinary Research**, v.52, p.651-657, 1991.

WARD, C.F. Butotphanol and Nalbuphine: Two New Potent Analgesic Agents. The Western **Journal of Medicine**, v.135, n. 5, p. 395-396, 1980.

YONEZAWA, L.A.; BARBOSA, T.S.; KOHAYAGAWA, A.; Eletrocardiograma do equino. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v.13, p.84-93, 2014.

ANEXO A – Comitê de Ética



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
JÚLIO DE MESQUITA FILHO*



CAMPUS ARAÇATUBA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

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

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "**Avaliação hemodinâmica, hemogasométrica e efeitos sedativos da infusão contínua de Xilazina e Nalbupina em equinos**", Processo FOA nº 00903-2016, sob responsabilidade de Paulo Sérgio Patto dos Santos apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 22 de Fevereiro de 2017.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 22 de fevereiro de 2019.

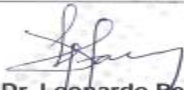
DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 22 de Março de 2019.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled "**Evaluation hemodynamic, hemogasometric and sedative effects of continuous infusion of Xylazine and Nalbuphine in horses**", Protocol FOA nº 00903-2016, under the supervision of Paulo Sérgio Patto dos Santos presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on February 22, 2017.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: February 22, 2019.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: March 22, 2019.


Prof. Ass. Dr. Leonardo Perez Faverani
Coordenador da CEUA
CEUA Coordinator

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