

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 nalbuphine 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.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Escala intervalar para mensuração dos parâmetros e da administração da associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h).....	28
Figura 2-	Equino instrumentado com o cateter de Swan-Ganz, no trono de contenção, submetido a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h)	29
Figura 3-	Determinação da altura da cabeça em relação ao solo (H) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h)	34
Figura 4-	Débito cardíaco (L/min) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h) valores apresentados com média ± EPM	38
Figura 5-	Frequência cardíaca (bpm) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h) valores apresentados com média ± EPM	38
Figura 6-	Índice de resistência vascular sistêmica (dina x seg/cm ⁵ x kg) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a	

	associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h) valores apresentados com média $\pm$ EPM	39
Figura 7-	Pressão média da artéria pulmonar (mmHg) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h) valores apresentados com média $\pm$ EPM	39
Figura 8-	Frequência respiratória (mpm) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h) valores apresentados com média $\pm$ EPM	41
Figura 9-	Altura da cabeça em relação ao solo (H) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03mg/kg/h) apresentados com média $\pm$ EPM	42
Figura 10-	Porcentagem de redução da altura da cabeça em relação ao solo (H) em equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03mg/kg/h) apresentados com média $\pm$ EPM	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Frequência cardíaca (FC), pressão arterial diastólica, média e sistólica (PAD, PAM e PAS), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), pressão venosa central (PVC), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e pressão média da artéria pulmonar (PaP _M), frequência respiratória (FR) e temperatura central (°C) antes (TB) e durante a infusão contínua de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h) em equinos hígidios, os dados são apresentados com média $\pm$ EPM.....	40
Tabela 2-	pH, Bicabornato de sódio (HCO ₃ ⁻), Pressão arterial parcial de oxigênio (PaO ₂) e Pressão arterial parcial de gás carbônico (PaCO ₂) antes (TB) e durante a infusão contínua de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h) em equinos hígidios apresentados com média $\pm$ EPM.....	41
Tabela 3-	Escore de ataxia e sedação de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03mg/kg/h) apresentados com mediana, mínimo e máximo [mediana (mínimo-máximo)].....	43
Tabela 4-	Escore de motilidade intestinal dividida por quadrante superior direito (SD), inferior direito (ID), superior esquerdo (SE) e inferior esquerdo (IE) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua	

0,03mg/kg/h) apresentados com mediana, mínimo e máximo [mediana
(mínimo-máximo)]..... 45

LISTA DE ABREVIATURAS

FC: Frequência cardíaca

FR: Frequência respiratória

PAM: Pressão arterial média

PAD: Pressão arterial diastólica

PAS: Pressão arterial sistólica

PVC: Pressão venosa central

PAP_M: Pressão média da artéria pulmonar

DC: Débito cardíaco

IC: Índice cardíaco

IS: Índice sistólico

IRVS: Índice de resistência vascular sistêmica

PaO₂: Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PaCO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

HCO₃⁻: Bicarbonato no sangue arterial

BE: Excesso de base do sangue arterial

pH: Potencial hidrogeniônico arterial

mg: miligramas

mL: mililitros

kg: quilogramas

T_B: Momento basal

CEUA: Comissão de ética no uso de animais

IV: Intravenoso

h: hora

α : Alfa

κ : Kappa

μ : Mi

L: litros

SD: Superior direito

ID: Inferior direito

SE: Superior esquerdo

IE: Inferior esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1	Xilazina	21
2.2	Nalbufina	22
3	HIPÓTESE	25
4	OBJETIVOS	26
5	MATERIAIS E MÉTODOS	27
5.1	Animais	27
5.2	Preparação dos animais	27
5.3	Protocolo experimental	28
5.4	Avaliação cardiorrespiratória	29
5.4.1	Frequência Cardíaca (FC)	29
5.4.2	Pressões arteriais sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM)	29
5.4.3	Pressão Venosa Central (PVC)	30
5.4.4	Débito Cardíaco (DC)	30
5.4.5	Índice Cardíaco (IC)	31
5.4.6	Índice Sistólico (IS)	31
5.4.7	Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS)	31
5.4.8	Pressão média da artéria pulmonar (PAP _M)	31
5.4.9	Frequência Respiratória (FR)	32
5.5	Temperatura Central (TC)	32
5.6	Hemogasometria	32
5.7	Sedação e Ataxia	32
5.8	Motilidade intestinal	34
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
7	RESULTADOS	36
7.1	Variáveis Cardiovasculares	36
7.2	Frequência respiratória e Análise hemogasométrica	39
7.3	Sedação e Ataxia	41
7.4	Motilidade intestinal	43
8	DISCUSSÃO	45
9	CONCLUSÃO	52

REFERÊNCIAS.....	53
ANEXO A – Comitê de Ética	62

1 INTRODUÇÃO

Em comparação a outras espécies e em se tratando de procedimentos anestésicos, a espécie equina possui elevada taxa de mortalidade e morbidade quando submetida à anestesia geral, podendo chegar a 1% em procedimentos eletivos e 19,5% em procedimentos emergenciais. Os fatores de risco estão relacionados com a classificação ASA, a idade, o tipo de cirurgia, o decúbito, o tempo cirúrgico prolongado, fármacos anestésicos e a recuperação da anestesia (DUGDALE; TAYLOR, 2016). Dentre estes, o decúbito, quando associado à anestesia geral produz efeitos cardiorrespiratórios significantes que podem ser agravados com o estado clínico do animal, idade e tempo do procedimento cirúrgico. Devido às particularidades desta espécie muitos procedimentos clínico-cirúrgicos e diagnósticos, quando realizados em posição quadrupedal, contribuem para alterações hemodinâmicas mais discretas e consequentemente menor risco potencial.

Sob essa ótica, a neuroleptoanalgesia torna-se interessante por incorporar diferentes grupos de fármacos com características distintas e sinérgicas. A associação de agonistas α_2 -adrenérgicos e opioides é uma das maneiras mais empregadas de se produzir neuroleptoanalgesia em equinos. Os opioides são fármacos que, quando associados, apresentam um efeito sinérgico significativo na sedação promovida pelos α_2 -agonistas. Esta associação permite a redução da dose dos fármacos quando comparada ao seu uso individual, atingindo o objetivo desejado e minimizando os efeitos indesejáveis (VIGANI; PEREIRA, 2014).

Um procedimento anestésico seguro está relacionado com a compreensão e monitoração da dinâmica cardiorrespiratória. Portanto, a avaliação hemodinâmica é importante para a manutenção do estado de equilíbrio do paciente, bem como a análise dos efeitos ocasionados por medicamentos utilizados na prática anestésica (MUIR, 2015).

Diversos protocolos anestésicos foram desenvolvidos para produzir sedação e analgesia em equinos, entretanto são poucas na literatura consultada associações utilizando nalbufina. Sob esta ótica, buscou-se obter informações da associação de xilazina e nalbufina em equinos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Xilazina

A xilazina é um sedativo, da classe dos agonistas de receptores adrenérgicos alfa-2, que produz sedação, analgesia e relaxamento muscular. Por estas características é amplamente utilizada na medicina veterinária, abrangendo animais domésticos e selvagens, em muitos protocolos anestésicos. Empregada em equinos, na dose de 1,1 mg/kg de forma isolada promove sedação com duração de aproximadamente trinta e seis minutos (CARASTRO, 2004). Pode ser associada a outros fármacos, utilizada na medicação pré-anestésica ou durante anestesia geral, na forma de infusão contínua, pela via peridural e adjuvante na recuperação anestésica (VIGANI; PEREIRA, 2014; RINGER et al., 2012). Os α -2 agonistas proporcionam efeitos analgésicos, principalmente viscerais, por sua ação em heteroreceptores presentes no corno dorsal da medula espinhal e no tronco cerebral. Sua sedação é produzida por sua ação em receptores adrenérgicos centrais, impedindo a liberação de noradrenalina na fenda sináptica (MOENS et al., 2003). Seus efeitos sedativos em equinos são reconhecidos pela redução da altura da cabeça em relação ao solo, ataxia, exposição peniana e presença de ptose palpebral e labial.

Os opioides são fármacos que quando associados, apresentam um efeito sinérgico significativo na sedação promovida pelos α_2 - agonistas. Esta combinação permite a redução da dose dos fármacos quando comparada ao seu uso individual, atingindo o objetivo desejado e minimizando os efeitos indesejáveis (VIGANI; PEREIRA, 2014).

Contudo, os efeitos adversos comuns a todos os α_2 - agonistas incluem bradicardia acompanhada de bloqueio atrioventricular de segundo grau, redução do débito cardíaco devido aumento da pós- carga e depressão do miocárdio, hipertensão seguida de hipotensão, aumento da produção de urina, hiperglicemia moderada, sudorese, depressão respiratória de intensidade variável e diminuição da motilidade gastrointestinal (CLARCK; ENGLAND 1991).

O mecanismo de hipertensão arterial imediatamente após a sua administração promove estímulo nos barorreceptores periféricos por conseguinte, bradicardia reflexa ocasionando em diminuição do débito cardíaco (SAVOLA, 1986; SARAZAN et al., 1989; WAGNER et al., 1991). Esta ação é mediada pela estimulação de receptores α_2 pós-sinápticos nos vasos arteriais periféricos resultando em vasoconstrição periférica de duração transitória (SAVOLA, 1986). Devido ao aumento de pressão arterial, a redução da frequência cardíaca é uma resposta reflexa mediada por barorreceptores que evita a elevação excessiva da pressão arterial (VALVERDE, 2010).

Os efeitos cardiopulmonares e gastrointestinais da xilazina associada à buprenorfina, em seis equinos submetidos a quatro protocolos diferentes correlacionou a sedação com a dose utilizada de xilazina. Entretanto, a diminuição da motilidade gastrointestinal foi observada por até oito horas após a administração dos fármacos (CRUZ et al., 2011). A infusão contínua de xilazina na dose de 0,35 mg/kg/hora, associada a anestesia geral com isoflurano, promoveu redução no requerimento do anestésico geral, porém apresentou depressão cardiorrespiratória e hipotermia, sem afetar a segurança do procedimento anestésico (DÓRIA et al., 2009).

A xilazina pode causar diminuição da atividade elétrica e mecânica do estômago, intestino delgado, ceco, cólon maior e menor, entretanto induz mínimo efeito nas porções proximais do trato gastrointestinal (MALONE & GRAHAM, 2002). A inibição da liberação de acetilcolina, estimulada por α_2 -agonistas, resulta em inibição da atividade mioelétrica intestinal (ROGER & RUSKEBUSCH 1987; MERRITT et al., 1989; BLANDIZZI et al., 1991).

2.2 Nalbufina

A Nalbufina é um opioide lipofílico, semi-sintético com atividade agonista em receptores κ e antagonista em receptores μ . Possui potência e duração semelhantes às da morfina (BEAVER; FEISE, 1978) e estrutura semelhante a oximorfona, sendo utilizada no tratamento da dor leve a moderada (ERRICK; HEEL, 1983). É um fármaco pouco explorado na medicina veterinária, em especial na espécie equina. Na

medicina, após sua descoberta, a nalbufina e o butorfanol foram indicados para o tratamento de dores moderadas a graves (WARD et al., 1981). Apesar da similaridade, os fármacos apresentavam diferenças pois a nalbufina apresenta meia-vida plasmática maior e demonstra superioridade ao butorfanol pois não altera a hemodinâmica de pacientes cardiopatas. (PALLASCH; GILL, 1985).

Estudos em seres humanos relatam que a nalbufina promove analgesia satisfatória de até cinco horas após sua utilização, com rápida recuperação e mínima depressão respiratória (ERRICK; HEEL, 1983) e poucas alterações hemodinâmicas (LAKE et al., 1982). Devido a sua propriedade μ antagonista, este fármaco produz menores efeitos indesejáveis como vômito, depressão respiratória, prurido e náusea. Comparando-se a administração peridural de nalbufina com fentanil, em mulheres grávidas, não houve diferença estatística significativa entre os grupos, a nalbufina mostrou-se uma alternativa frente ao fentanil, por ter capacidade semelhante no controle da dor pós-cirúrgica (ESPINOSA et al., 2015).

Os opioides produzem efeitos de hipnoanalgesia, ou seja, suprimem a dor e causam sedação. Aliviam a dor somática e visceral bloqueando os impulsos nociceptivos sem interferir com a função sensorial e motora ou deprimindo o SNC. Podem ser utilizados para controle da dor em diferentes situações (GÓRNIK, 2002). Entretanto, esses fármacos induzem alguns efeitos adversos como depressão respiratória, hipomotilidade intestinal, alterações hemodinâmicas, dependência e excitabilidade.

Na medicina veterinária, a nalbufina já foi empregada em associações em diferentes espécies, como equinos (BRUNSON; MAJORS 1987; KULKARNI et al., 2015), burros (TORAD; HASSAN, 2016), ovelhas (O'HAIR et al., 1988) e cães (MOLINARI et al., 1990; FOURNIER et al., 2000; FRAZÍLIO et al., 2014). Em mamíferos o efeito antinocepcivo da nalbufina perdura de três a seis horas, ou seja, sua duração é maior do que a obtida com o butorfanol (GUZMAN et al., 2011).

Cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, anestesiadas com isoflurano e bloqueio peridural com nalbufina foram distribuídos em dois grupos que receberam 0,3mg/kg e 0,6mg/kg do opioide diluídos em solução fisiológica num volume final de 0,36mL/kg. A administração da nalbufina promoveu redução na CAM

de 26,3% e de 38,4%, respectivamente e o tempo de ação analgésica foi maior, aproximadamente dez horas, nos animais que receberam 0,6mg/kg (FRAZÍLIO et al., 2014). Em burros, a administração de nalbufina (0,2mg/kg) por via peridural associada à lidocaína (0,11mg/kg) apresentou menor tempo de latência e maior duração de analgesia quando comparada ao uso isolado de lidocaína por via peridural (TORAD; HASSAN, 2016).

Pequenas doses de nalbufina podem reverter a depressão respiratória sem alterar a analgesia intraespinal promovida pela morfina (PAQUERON et al., 1997). Em equinos, a associação de nalbufina ao protocolo anestésico, na dose de 0,75mg/kg IV, promoveu melhor qualidade de analgesia e redução de doses adicionais de quetamina para a manutenção anestésica (KULKARNI et al., 2014).

3 HIPÓTESE

A infusão contínua de xilazina e nalbufina não altera clinicamente as variáveis hemodinâmicas, hemogasométricas e motilidade intestinal. Bem como, esta associação promove sedação adequada e poderia ser empregada em alguns procedimentos clínicos e cirúrgicos (limpeza de feridas, castração de machos, ovariectomia, enucleação, até mesmo laparotomia) em posição quadrupedal.

4 OBJETIVOS

Avaliar os efeitos da neuroleptoanalgesia da associação de xilazina e nalbufina, em infusão contínua, sobre as variáveis hemodinâmicas, hemogasométricas e na motilidade intestinal além de determinar sua eficiência sedativa em equinos hípidos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Animais

Foram utilizados sete equinos saudáveis, sem raça definida, com idade média de 7 ± 3 anos, sendo cinco machos e duas fêmeas, pesando em média 385 ± 82 kg. Todos os animais foram submetidos à avaliação clínica prévia [frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura retal, coloração de mucosas e motilidade intestinal] e análise hematológica. Os animais foram mantidos a pasto, suplementados com ração, feno e disponibilizada água a vontade. O estudo foi aprovado pelo Comissão de Ética no uso de Animais - CEUA da Faculdade de Odontologia e Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Campus Araçatuba (FMVA-UNESP), conforme o Protocolo nº 00903-2016 (Anexo A).

5.2 Preparação dos animais

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas, posteriormente, foram conduzidos ao tronco de contenção para realização da tricotomia e antissepsia na região da veia jugular esquerda e na região sobre a artéria facial transversa esquerda, na qual foi realizado o bloqueio local infiltrativo subcutâneo com lidocaína 2%¹. Após estabelecido o bloqueio anestésico local, um cateter² (20G) foi introduzido na artéria facial transversa esquerda para obtenção das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e concomitante coleta de sangue para análise de gases e eletrólitos. Na veia jugular esquerda foi posicionado um introdutor³ pelo qual foi realizada a passagem do cateter de Swan-Ganz⁴ para avaliação das variáveis hemodinâmicas. Distal ao primeiro introdutor foi posicionado, cerca de 20 centímetros de distância, um segundo introdutor⁵, o qual permitiu a passagem de outro cateter⁶,

¹ Xylestesyn® 2% com vasoconstritor, Cristália Prod. Químicos Farmacêuticos Ltda. São Paulo, Brasil.

² Safelet®, Nipro 20G, Medical Ltda. São Paulo, Brasil.

³ Introdutor percutâneo Intro-Flex 8.5F, Edwards Lifesciences, São Paulo, Brasil.

⁴ Cateter Swan Ganz de termodiluição 7F Adulto, Modelo 131HF7P, Edwards Lifesciences, São Paulo, Brasil.

⁵ Introdutor percutâneo Brite Tip 11F - Cordis, Johnson & Johnson Brasil, São Paulo, Brasil.

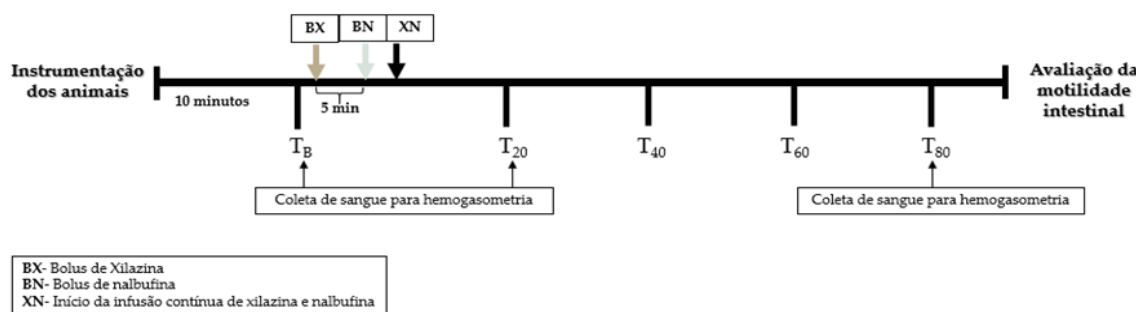
⁶ Cateter de poliuretano VENOSELD 1 Lumen 14G 100cm, Intra Special Catheters, Rehlingen - Siersburg, Alemanha.

cuja a extremidade foi posicionada no átrio direito e através deste foi administrada solução⁷ resfriada (0-4°C) de NaCl 0,9% para determinação do débito cardíaco pela técnica de termodiluição.

5.3 Protocolo experimental

Após o preparo e instrumentação os animais permaneceram em repouso, contidos em tronco por um período de 10 minutos de modo a reduzir o efeito do estresse decorrente da manipulação sobre os valores basais das variáveis estudadas e então foi realizada a colheita dos parâmetros no momento basal (T_B). Ato contínuo, os animais receberam um bolus de xilazina⁸ na dose de 0,8 mg/kg, pela via intravenosa (IV) e após cinco minutos receberam o bolus de nalbufina⁹, na dose de 0,025mg/kg, pela mesma via. Imediatamente após o bolus de nalbufina iniciou-se a infusão contínua de xilazina (0,7mg/kg/h) associada à nalbufina (0,03mg/kg/h), administrada por meio de bomba de infusão¹⁰. As observações das variáveis estudadas tiveram início antes da aplicação do bolus de xilazina (T_B). As demais avaliações foram realizadas em intervalos de 20 minutos, durante 80 minutos, após o início da infusão contínua dos fármacos (T_{20} , T_{40} , T_{60} e T_{80} , respectivamente) (Figuras 1 e 2).

Figura 1- Escala intervalar para mensuração dos parâmetros e da administração da associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h)



Fonte: Elaborado pelo Autor

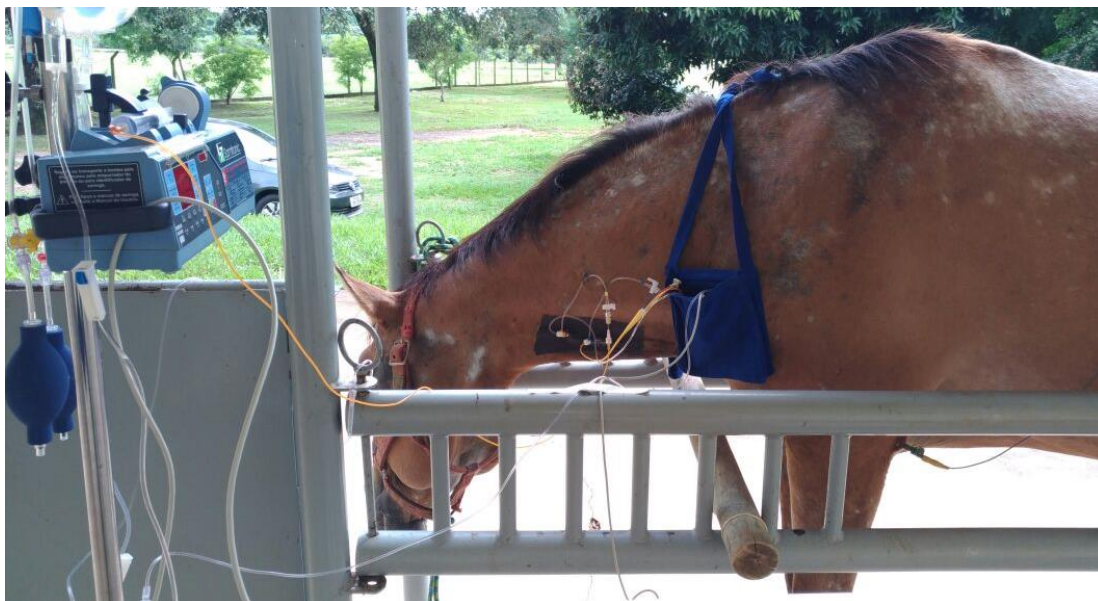
⁷ Solução de cloreto de sódio 0,9%, JP Indústria Farmacêutica S.A, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

⁸ Sedomin® 10%; König do Brasil, Mairinque, São Paulo, Brasil.

⁹ Nalbain ® 10mg/mL; Cristália Prod. Químicos Farmacêuticos Ltda. São Paulo, Brasil.

¹⁰ Bomba de seringa Samtronic 680; São Paulo, Brasil.

Figura 2- Equino instrumentado com o cateter de Swan-Ganz, no trondo de contenção, submetido à sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h)



Fonte: Arquivo Pessoal

5.4 Avaliação cardiorrespiratória

5.4.1 Frequência Cardíaca (FC)

A frequência cardíaca foi mensurada em batimentos por minuto, pela observação do eletrocardiograma, com eletrodos adesivos posicionados nos membros pélvicos e torácicos.

5.4.2 Pressões arteriais sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM)

Estas variáveis foram obtidas por leitura direta em equipamento multiparamétrico¹¹, pelo método invasivo em mmHg, cujo transdutor foi acoplado ao cateter introduzido no ramo da artéria facial transversa esquerda, como previamente

¹¹ Dixtal - mod DX-2020, Módulo Pressão Arterial Invasiva. Manaus, AM, Brasil.(Processo FAPESP 2009/08879-6).

descrito, e posicionado no nível da articulação escapuloumeral, como referência “zero” para calibração do aparelho.

5.4.3 Pressão Venosa Central (PVC)

Obtida por leitura direta em monitor multiparamétrico¹² empregando-se transdutor de pressão acoplado ao cateter de poliuretano⁶ cuja extremidade foi posicionada no átrio direito, certificando-se o correto posicionamento no átrio direito por meio dos valores e formas das ondas de pressão obtidas. Ambos os transdutores de pressão foram posicionados na altura do coração, como referência “zero” para calibração do aparelho, bem como foram previamente calibrados, zerados e avaliada sua resposta quanto ao teste da onda quadrada (através de um rápido “flush” com solução heparinizada na concentração de 10 UI/mL-1).

5.4.4 Débito Cardíaco (DC)

O débito cardíaco foi mensurado utilizando dispositivo microprocessado¹³ para medida direta, por meio da técnica de termodiluição. O termistor do cateter de Swan-Ganz foi posicionado na artéria pulmonar observando-se os valores e as formas das ondas de pressão. Para a determinação desta variável, o transdutor de pressão utilizado para mensurar a pressão venosa central (PVC) foi desconectado e administrou-se 40mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% resfriada (0-4°C) através do cateter de poliuretano posicionado no átrio direito em até 4 segundos. Considerando-se a fórmula para a obtenção do débito cardíaco, segundo o princípio da equação de Stewart-Hamilton, a constante de computação é proporcional ao volume de solução injetada. A constante utilizada foi 0,542 determinada para o volume injetado de 10 mL. Desta forma, posteriormente os valores obtidos foram corrigidos por meio de um fator de correção considerando esta proporcionalidade, posto que foram utilizados 40 mL de solução resfriada, ou seja, 4 vezes o volume injetado indicado pelo fabricante. Para se calcular o valor de DC real do paciente, foi

¹² Dixtal (DX-2020), Módulo Pressão Arterial Invasiva. Manaus, AM, Brasil.(Processo FAPESP 2009/08879-6).

¹³ Dixtal (DX-2020), Módulo Débito Cardíaco. Manaus, AM, Brasil (Processo FAPESP 2009/08879-6).

multiplicado o valor apresentado pelo equipamento pelo mesmo valor empregado na determinação do volume utilizado (neste caso igual a 4). Cada mensuração foi realizada em triplicata empregando-se a média aritmética para determinação do DC (L/min) em todos os momentos.

5.4.5 Índice Cardíaco (IC)

Foi calculado por relação matemática segundo Keegan et al. (2006):

$IC = DC \times 1000 / \text{Peso}$, nas quais:

1000 = Fator de correção (L para mL)

IC= Índice cardíaco (mL/kg/minuto)

Peso= Quilogramas (kg)

DC= Débito cardíaco (L/minuto)

5.4.6 Índice Sistólico (IS)

Foi calculado por relação matemática: $IS = IC / FC$, nas quais:

IS= Índice sistólico (mL/kg/batimento)

IC= Índice cardíaco (mL/kg/minuto)

FC= Frequência cardíaca (batimentos por minuto)

5.4.7 Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS)

Esse parâmetro foi obtido por meio de cálculo matemático, empregando a fórmula segundo Keegan et al. (2006): $IRVS = (PAM - PVC) / IC \times 80$, onde:

80 = Fator de correção (mmHg*min/L para dina*seg/cm⁵)

IRVS = índice de resistência vascular sistêmica (dina*seg/cm⁵ x kg)

PAM = Pressão arterial média (mmHg)

PVC = Pressão venosa central (mmHg) e DC = Débito cardíaco (L/min).

5.4.8 Pressão média da artéria pulmonar (PAP_M)

A PAP_M, foi obtida, em mmHg, por leitura direta em monitor multiparamétrico, cujo transdutor foi conectado ao ramo principal do cateter de Swan-Ganz, o qual a extremidade distal foi posicionada na luz da artéria pulmonar.

5.4.9 Frequência Respiratória (FR)

A variável foi obtida, em movimentos/minuto, mensurada pela visualização do gradil costal ao longo de um minuto.

5.5 Temperatura Central (TC)

A mensuração desta variável foi obtida empregando-se o termistor, alocado na porção distal do cateter de Swan-Ganz, o qual foi posicionado na luz da artéria pulmonar como previamente descrito.

5.6 Hemogasometria

As variáveis hemogasométricas pressão parcial de CO₂ no sangue arterial (PaCO₂), pressão parcial de O₂ no sangue arterial (PaO₂), déficit de bases (BE), pH no sangue arterial e bicarbonato (HCO₃⁻), foram determinadas a partir de amostras de sangue arterial, colhidas em três momentos (T_B, T₂₀ e T₈₀), do ramo transversal da artéria facial, por meio de seringa¹⁴ heparinizada e analisadas em aparelho¹⁵ de hemogasometria imediatamente após a sua coleta. Os valores obtidos foram corrigidos de acordo com a temperatura corporal, obtida pelo termistor, alocado na porção distal do cateter de Swan-Ganz, posicionado na luz da artéria pulmonar.

5.7 Sedação e Ataxia

A avaliação da sedação e ataxia foi realizada antes das demais avaliações de modo que não sofresse estímulos ambientais. Os parâmetros foram examinados por um único avaliador.

Foram determinadas quatro categorias (0, 1, 2 e 3), por meio de um modelo adaptado conforme descrito por Taylor et al. (2014), no qual: 0 (ausência de sedação; animal alerta), 1 (sedação leve; discreta redução da altura da cabeça; relaxamento da musculatura facial e labial; com resposta a estímulos externos), 2 (sedação moderada;

¹⁴ Seringa heparinizada, A-Line™ Slip, BD Vacutainer, Reino Unido.

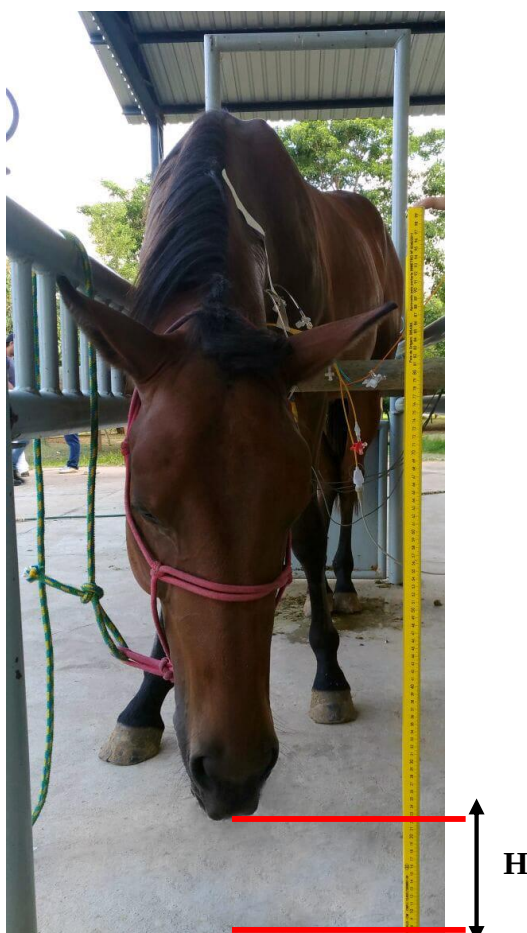
¹⁵ I-STAT®, Abbott Laboratories, Illinois, USA.

cabeça próxima ao chão; membros em base ampla e resposta diminuída a estímulos externos) e 3 (sedação profunda; animal na eminência de queda ou em decúbito; sem resposta a estímulos externos).

Outro critério empregado para avaliação da sedação foi a altura da cabeça em relação ao solo (H; cm) (Figura 3), avaliada utilizando um modelo adaptado conforme descrito por Ringer et al. (2012). Uma régua foi posicionada lateralmente à cabeça de cada animal e tomada como referência o ponto mais ventral da cabeça do animal (o lábio inferior) em relação ao solo, em todos os momentos. Os resultados obtidos foram convertidos em percentuais. Classificou-se os valores do momento basal (T_B) como 100% e posteriormente comparou-se com os demais momentos (T_{20} , T_{40} , T_{60} e T_{80}). Foi considerada sedação suficiente, resultados menores ou iguais a 50% quando comparados ao valor inicial (T_B).

A ataxia foi classificada em quatro escores (0, 1, 2 e 3), os quais: 0 (ausência de ataxia), 1 (ataxia leve; com pouco movimento corpóreo e discreto apoio no tronco), 2 (ataxia moderada; movimentação corporal e apoio visível sob o tronco), 3 (ataxia severa; animal não consegue permanecer em posição quadrupedal sem evidente apoio sob o tronco; flexiona as articulações do carpo e tarso de forma intermitente).

Figura 3 Determinação da altura da cabeça em relação ao solo (H) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h).



5.8 Motilidade intestinal

A motilidade intestinal foi avaliada através de um modelo adaptado conforme descrito por Guirro et al. (2010). A auscultação foi realizada em quatro quadrantes [superior esquerdo (SE), inferior esquerdo (IE), superior direito (SD) e inferior direito (ID)]. Cada quadrante foi auscultado por no mínimo um minuto e classificados da seguinte forma: 0 (ausência de sons intestinais), 1 (sons reduzidos e pouco audíveis), 2 (sons tipo borborígnos e completamente audíveis) e 3 (sons tipo borborígnos aumentados). A auscultação foi realizada sempre pelo mesmo indivíduo. Após o término do experimento, os animais foram mantidos a pasto, com água à vontade, onde foram monitorados a cada hora, até o retorno completo da motilidade.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados numéricos estão apresentados na forma de média $\pm$ erro padrão da média. Para cada variável numérica, diferenças entre momentos foram avaliadas por meio do ajuste de um modelo linear misto. Este modelo considerou momentos como efeitos fixos e animal como efeito aleatório. Análise de variância (ANOVA) e o teste “post hoc” de Tukey foram utilizados para avaliar as diferenças entre momentos. Estas análises foram realizadas com auxílio dos pacotes nlme e multcomp do software estatístico R v3.4.4 (R CORE TEAM, 2018). As variáveis ordinais, as quais foram determinadas por escores, estão apresentadas em mínimo, máximo e mediana. Foram analisadas através do teste de Friedman e múltiplas comparações pelo teste de Dunn, realizadas com o auxílio do software estatístico Prism v 3.03 (GraphPad Software Inc., 2002). Os resíduos foram analisados quanto à normalidade através do teste de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. Atribuiu-se o nível de significância de $p < 0,05$ para todos os testes.

7 RESULTADOS

7.1 Variáveis Cardiovasculares

A FC apresentou-se menor em T_{60} ($p= 0,039$) quando comparado ao T_B (Figura 5). Um animal apresentou bloqueio atrioventricular (BAV) de segundo grau após a administração do bolus de xilazina, persistindo até o término da infusão contínua.

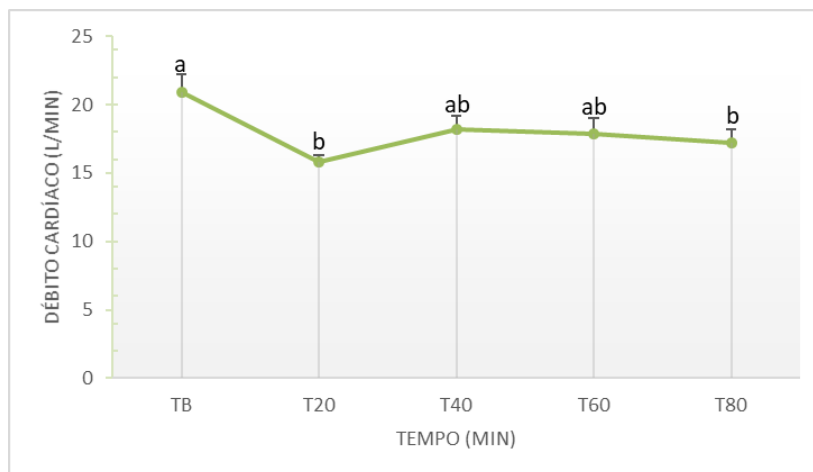
O DC foi menor em T_{20} ($p= < 0,001$) e T_{80} ($p= 0,0312$) quando comparado ao T_B (Figura 4). O IC foi menor em T_{20} ($p= < 0,001$), T_{60} ($p= 0,0327$) e T_{80} ($p= 0,0151$) comparado ao em T_B .

O IRVS foi maior em T_{20} ($p= 0,00527$) quando comparado a T_B (Figura 6). Na avaliação entre os momentos, a PAP_M foi maior em T_{60} ($p= 0,0339$) quando comparadas ao T_B (Figura 7).

Houve diferença relacionada a variável temperatura corporal, a qual diminuiu, entre T_{40} ($p= < 0,001$), T_{60} ($p= < 0,001$) e T_{80} ($p= < 0,001$) comparados ao T_B . T_{20} apresentou valores maiores comparados a T_{40} ($p= < 0,0068$), T_{60} ($p= < 0,001$) e T_{80} ($p= < 0,001$).

Para as demais variáveis hemodinâmicas avaliadas não houve diferença estatística significativa entre os momentos (Tabela 1).

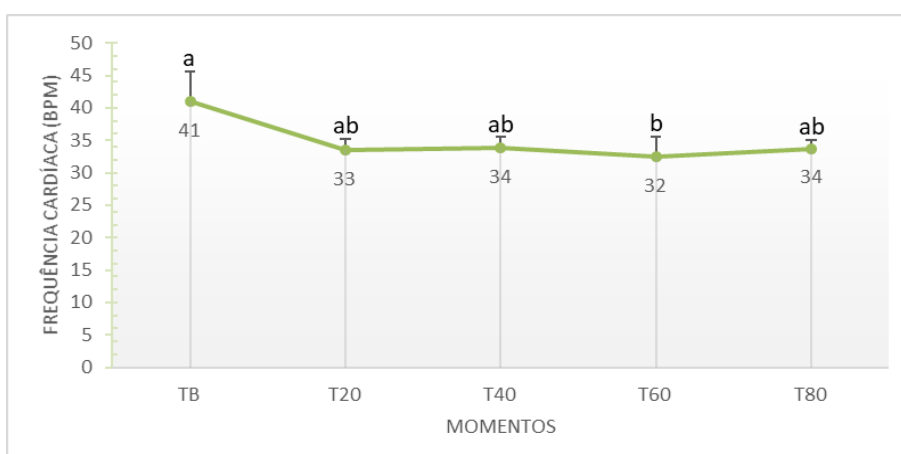
Figura 4 – Débito cardíaco (L/min) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos à sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h) valores apresentados com média $\pm$ EPM



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

Fonte: Elaborado pelo autor

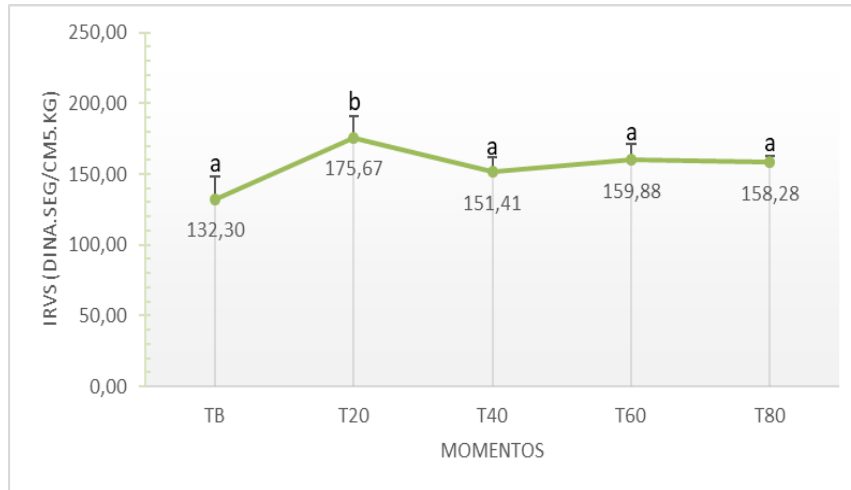
Figura 5 – Frequência Cardíaca (bpm) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos à sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h) valores apresentados com média $\pm$ EPM



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

Fonte: Elaborado pelo autor

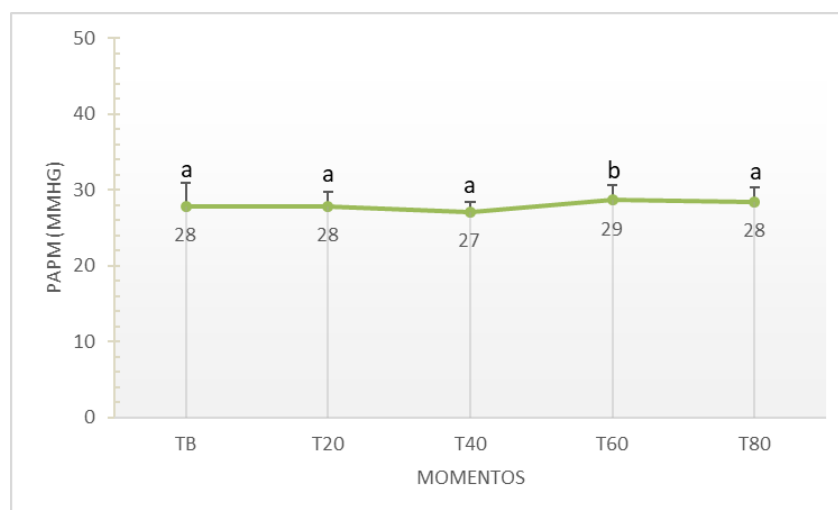
Figura 6 – Índice de resistência vascular sistêmica ($\text{dina} \times \text{seg}/\text{cm}^5 \times \text{kg}$) de equinos ($n=7$), em diferentes momentos, submetidos à sedação com a associação de xilazina (bolus $0,8 \text{ mg/kg}$ IV e infusão contínua $0,7 \text{ mg/kg/h}$) e nalbufina (bolus $0,025 \text{ mg/kg}$ IV e infusão contínua $0,03 \text{ mg/kg/h}$) valores apresentados com média $\pm$ EPM



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

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 7 – Pressão média da artéria pulmonar (mmHg) de equinos ($n=7$), em diferentes momentos, submetidos à sedação com a associação de xilazina (bolus $0,8 \text{ mg/kg}$ IV e infusão contínua $0,7 \text{ mg/kg/h}$) e nalbufina (bolus $0,025 \text{ mg/kg}$ IV e infusão contínua $0,03 \text{ mg/kg/h}$) valores apresentados com média $\pm$ EPM



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

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 1 - Frequência cardíaca (FC), pressão arterial diastólica, média e sistólica (PAD, PAM e PAS), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), pressão venosa central (PVC), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e pressão média da artéria pulmonar (PaP_M), frequência respiratória (FR) e temperatura central (°C) antes (T_B) e durante a infusão contínua de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h) em equinos hípidos, os dados são apresentados com média ± EPM

Variáveis	Tempo (min)				
	T _B	T ₂₀	T ₄₀	T ₆₀	T ₈₀
FC (bpm)	41±5 ^a	33 ± 2 ^{ab}	34 ± 2 ^{ab}	32 ± 3 ^b	34 ± 1 ^{ab}
PAD (mmHg)	81 ± 9	89 ± 6	89 ± 5	94 ± 6	89 ± 5
PAM (mmHg)	102 ± 9	104 ± 8	101 ± 5	105 ± 5	102 ± 5
PAS (mmHg)	124 ± 10	124 ± 8	120 ± 6	121 ± 4	118 ± 5
DC (L/min)	21 ± 1 ^a	16 ± 1 ^b	18 ± 1 ^{ab}	18 ± 1 ^{ab}	17 ± 1 ^b
IC (mL kg ⁻¹ minuto ⁻¹)	56 ± 5 ^a	43 ± 3 ^b	49 ± 4 ^{ab}	47 ± 2 ^b	46± 3 ^b
IS (mL kg ⁻¹)	1,49 ± 0,2	1,29 ± 0,1	1,44 ± 0,1	1,53 ± 0,2	1,36 ± 0,1
PVC (mmHg)	12 ± 2	12 ± 2	11 ± 2	12 ± 1	12 ± 2
IRVS (dina.seg/cm ⁵ .kg)	132 ± 16 ^a	176 ± 15 ^b	151 ± 11 ^a	160 ± 11 ^a	158 ± 4 ^a
PaP _M (mmHg)	28 ± 3 ^a	28 ± 2 ^a	27 ± 1 ^a	29 ± 2 ^b	28 ± 2 ^a
FR (mpm)	25 ± 6 ^a	12 ± 2 ^b	11 ± 1 ^b	9 ± 1 ^b	9 ± 1 ^b
Temperatura Central (°C)	37,3 ± 0,1 ^{ac}	37,2 ± 0,1 ^{ac}	36,9 ± 0,1 ^b	36,8 ± 0,1 ^b	36,7 ± 0,1 ^b

^{a, b e c} Momentos seguidos por letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente entre si pelo método de Tukey (p<0,05).

T_B = Tempo Basal; T₂₀, T₄₀, T₆₀ e T₈₀ (momentos com intervalos de 20 minutos entre si);

Fonte: Elaborado pelo autor

7.2 Frequência respiratória e Análise hemogasométrica

A variável FR apresentou valores inferiores em T₂₀ (p=0,0032), T₄₀ (p=0,0013), T₆₀ (p=<0,0001) e T₈₀ (p=<0,0001) quando comparado ao onde o momento T_B (Fig. 8).

Dentre as variáveis hemogasométricas avaliadas, apenas a PaCO₂ apresentou-se elevada em T₈₀ (p=0,0239) (Tabela 2).

Tabela 2 - pH, Bicabornato de sódio (HCO_3), Pressão arterial de oxigênio (PaO_2) e Pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2) antes (TB) e durante a infusão contínua de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h) em equinos hígidos apresentados com média $\pm$ EPM

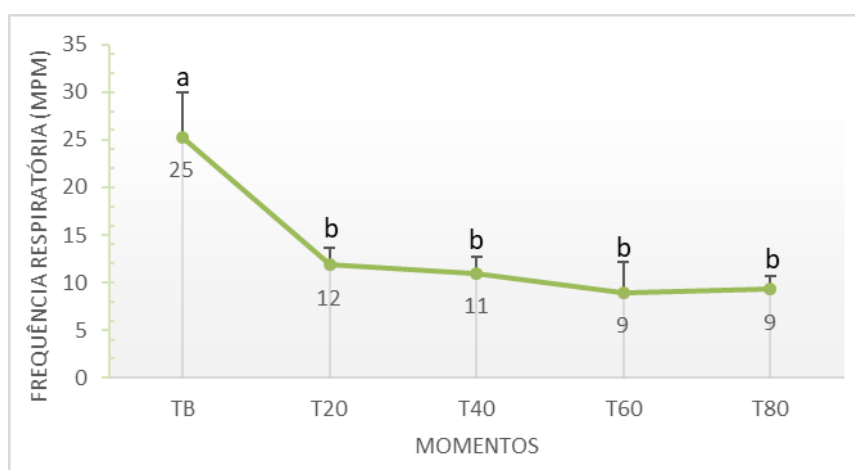
Variáveis	Tempo (min)		
	T _B	T ₂₀	T ₈₀
pH	7,40 $\pm$ 32,02	7,37 $\pm$ 31,73	7,45 $\pm$ 12,07
HCO ₃ (mmol/L)	25 $\pm$ 2	26 $\pm$ 2	31 $\pm$ 1
PO ₂ (mmHg)	88 $\pm$ 4	85 $\pm$ 4	89 $\pm$ 5
PCO ₂ (mmHg)	39 $\pm$ 1 ^a	43 $\pm$ 1 ^a	44 $\pm$ 1 ^b

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

T_B = Tempo Basal; T₂₀ e T₈₀ (momentos);

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 8 – Frequência respiratória (mpm) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03 mg/kg/h) valores apresentados com média $\pm$ EPM



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

Fonte: Elaborado pelo autor

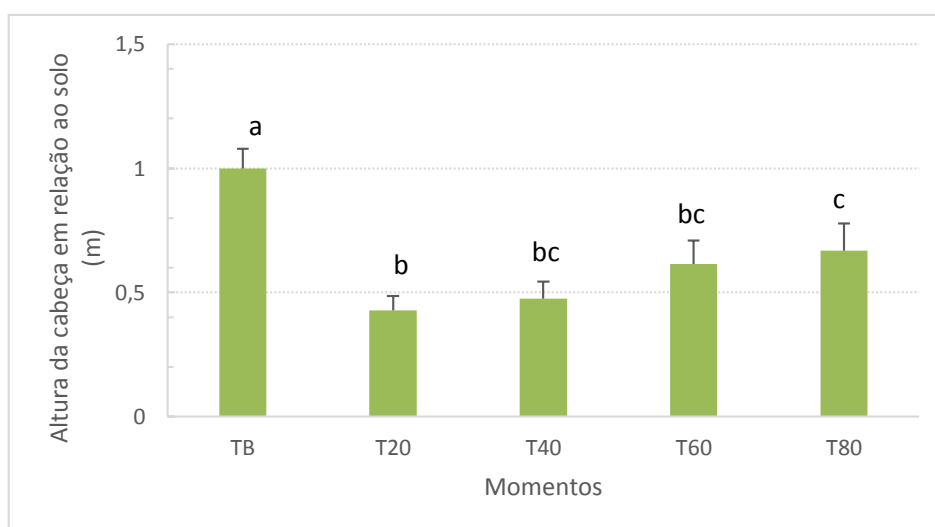
7.3 Sedação e Ataxia

Houve diferença entre os momentos para a variável altura da cabeça em relação ao solo (H), T₂₀, T₄₀, T₆₀ e T₈₀ ($p = < 0,001$) apresentaram valores inferiores a T_B e T₂₀ valores menores quando comparado a T₈₀ ($p = 0,0048$) (Figuras 9 e 10).

O escore de sedação apresentou diferença entre T_B e momentos T₂₀ ($p = 0,0178$), T₄₀ ($p = 0,0408$) e T₆₀ ($p = 0,0408$).

A variável ataxia apresentou diferença estatística entre os momentos ($p = 0,0015$), quando submetida a análise por meio do teste Friedman. Porém, quando realizado o pós teste Dunn, o qual não detectou diferença significativa, ou seja, não determinou quais eram os momentos em que existia diferença referida pelo Teste de Friedman. Entretanto, na análise da estatística descritiva, pode-se observar, por meio dos valores representados pela mediana, que os animais se mantiveram dentro do escore 1 (ataxia leve) durante o período da infusão contínua da associação (Tabela 3).

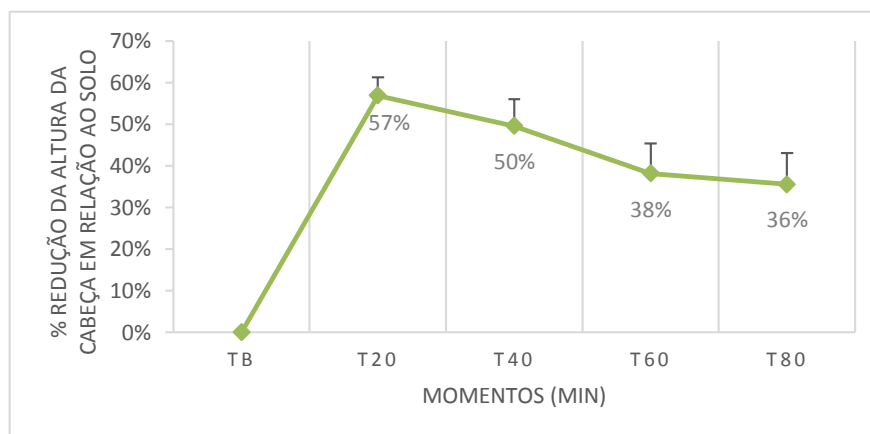
Figura 9 - Altura da cabeça em relação ao solo (H) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03mg/kg/h) apresentados com média $\pm$ EPM



^{a, b e c} Momentos seguidos por letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente entre si pelo método de Tukey ($p < 0,05$).

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 10 - Porcentagem de redução da altura da cabeça em relação ao solo (H) em equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03mg/kg/h) apresentados com média $\pm$ EPM



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 3 - Escore de ataxia e sedação de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03mg/kg/h) apresentados com mediana, mínimo e máximo [mediana (mínimo-máximo)]

Momentos	Variável	
	Ataxia	Sedação
T _B	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a
T ₂₀	1 (0-1) ^a	2 (1-2) ^b
T ₄₀	1 (0-2) ^a	2 (1-2) ^b
T ₆₀	1 (0-2) ^a	2 (1-2) ^b
T ₈₀	1 (0-2) ^a	2 (0-2) ^a

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

T_B = Tempo Basal; T₂₀, T₄₀, T₆₀ e T₈₀ (momentos com intervalos de 20 minutos entre si);

Escore 0: ausência de ataxia; escore 1: ataxia leve; escore 2: ataxia moderada; escore 3: ataxia severa;

Escore 0: ausência de sedação; escore 1: sedação leve; escore 2: sedação moderada; escore 3: sedação severa;

Fonte: Elaborado pelo autor

7.4 Motilidade intestinal

Comparando-se a variável entre os momentos, houve diferença estatística entre os quadrantes. Apenas o quadrante SD não apresentou diferença ($p= 0,0885$). Os demais quadrantes ID ($p= 0,0098$), SE ($p= 0,0268$), e IE ($p= 0,0130$) apresentaram diferença entre os momentos no teste de Friedman. Entretanto, quando submetidos ao pós teste Dunn não foi possível determinar onde, ou seja, entre quais momentos houve diferença.

Através da observação dos dados obtidos e considerando que em cada animal empregado no estudo ($n=7$), houve 20 (vinte) auscultas dos quatro quadrantes da região abdominal ao longo dos cinco momentos, pode-se considerar como uma avaliação global da motilidade intestinal, ou seja, considerando o intestino por inteiro e não dividido entre quadrantes. Perante a associação de todos os quadrantes de auscultação, durante cada momento, pode-se observar que a frequência de distribuição dos escores foi de maior ocorrência para o escore 1 (sons reduzidos e pouco audíveis) quando comparado ao escore 0 (ausência de sons intestinais) ou seja, do total de aferições realizadas apenas 20% destas apresentaram escore 0 (Tabela 4).

O tempo médio (minutos) gasto para o retorno completo da motilidade intestinal (todos os quadrantes) foi de 188 minutos, ou seja, 3,14 horas. Após duas horas do término da infusão 43% dos animais já apresentavam motilidade intestinal normal em todos os quadrantes.

Tabela 4 - Escore de motilidade intestinal dividida por quadrante superior direito (SD), inferior direito (ID), superior esquerdo (SE) e inferior esquerdo (IE) de equinos (n=7), em diferentes momentos, submetidos a sedação com a associação de xilazina (bolus 0,8 mg/kg IV e infusão contínua 0,7 mg/kg/h) e nalbufina (bolus 0,025 mg/kg IV e infusão contínua 0,03mg/kg/h) apresentados com mediana, mínimo e máximo [mediana (mínimo-máximo)]

Momentos	Motilidade intestinal			
	SD	ID	SE	IE
T_B	1 (0-2)	1 (1-3)	1 (0-2)	1 (1-3)
T₂₀	0 (0-1)	1 (1-2)	1 (0-1)	1 (0-2)
T₄₀	1 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-2)
T₆₀	0 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-1)
T₈₀	0 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-1)
T₁₄₀	1 (0-2)	1(0-1)	1(0-2)	1(0-2)
T₂₀₀	2 (0-2)	2 (0-2)	1 (0-2)	2 (0-2)
T₂₆₀	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1,5 (2-2)
T₃₂₀	2 (1-2)	2 (2-2)	2 (1-2)	2 (2-2)
T₃₈₀	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)

T_B: Momento basal; T₂₀, T₄₀, T₆₀ e T₈₀: Momentos avaliados durante a infusão contínua da associação com intervalos de 20 minutos entre cada um; T₁₄₀, T₂₀₀, T₂₆₀, T₃₂₀ e T₃₈₀: Momentos avaliados após o término da infusão da associação com intervalo de 60 minutos entre cada um.

Escore 0: ausência de sons intestinais; escore 1: sons reduzidos e pouco audíveis; escore 2: sons do tipo borborigmos e completamente audíveis; escore 3: sons do tipo borborigmos e completamente aumentados;

Fonte: Elaborado pelo autor

8 DISCUSSÃO

Nas condições do presente estudo, o emprego da associação de xilazina e nalbufina, sob infusão contínua, promoveu estabilidade hemodinâmica em equinos hípidos, induziu sedação de grau moderado e manteve a motilidade intestinal reduzida.

Sabe-se que o uso de α_2 - agonistas promove aumento de pressão arterial e a bradicardia é uma resposta reflexa mediada por barorreceptores, promovendo diminuição do tônus simpático e aumento da atividade parassimpática (VALVERDE, 2010; SAVOLA, 1986). Decorrente desta redução, podem ocorrer bradiarritmias, como bloqueios atrioventriculares de 1º e 2º grau. Bradiarritmias são frequentemente observadas em equinos sadios e geralmente estão associadas ao tônus parassimpático presente na espécie. Entretanto em repouso, diferentemente do exercício, não há grande significado clínico, visto que ocorre a manutenção do débito cardíaco através do volume de ejeção (YONEZAWA et al., 2014). Um animal do presente estudo apresentou bloqueio atrioventricular de 2º grau contudo, não houve comprometimento das demais variáveis estudadas não havendo necessidade de intervenção com tratamento ou exclusão deste animal.

A diminuição da FC por sua vez levou a alterações observadas no DC, uma vez que a mesma compõe o cálculo desta variável. Contudo, nota-se que independente da redução significativa do débito cardíaco, os valores mantiveram-se dentro da normalidade para animais desta espécie. Quando empregado o método de termodiluição, estes valores podem variar entre 15,2 a 77 L/minuto (BLISSIT et al., 1997). Corroborando os resultados obtidos, equinos sedados com a associação de romifidina e butorfanol, foram observados valores semelhantes de DC, variando de 16,6 a 24,1 L/minuto (MACHADO et al., 2006). O uso isolado de butorfanol em equinos sob diferentes doses, não promoveu redução da FC e tampouco do DC (ROBERTSON et al., 1981). A utilização de nalbufina em seres humanos, sob diferentes doses, sugere efeitos mínimos sobre o sistema cardiovascular e pode ser indicado como parte do protocolo anestésico para cirurgias cardíacas por promover estabilidade hemodinâmica (ERRICK ; HELL 1983). Contudo, a ocorrência da maioria dos efeitos depressores cardíacos esteja relacionada ao uso de α_2 - agonistas, no

presente estudo, diante da ausência de um grupo controle sob infusão isolada de xilazina, não se pode afirmar que a redução do DC foi originária e exclusiva da ação deste fármaco ou que seria menor com a utilização isolada de xilazina.

O IC é uma variável utilizada para comparação do DC entre indivíduos com diferentes tamanhos. Comparando-se o método de termodiluição e o método de Fick em cavalos em posição quadrupedal e sob três diferentes cenários: um grupo controle, um grupo tratado com dobutamina e um grupo onde foi administrada xilazina, observou-se que o IC, no grupo xilazina, obtido através do método de termodiluição, determinou valores médios de $53,84 \pm 11,26$ mL/kg/minuto (LÉPIZ et al., 2008), valores condizentes com os resultados obtidos no presente estudo. Por outro lado, a utilização da dexmedetomidina isolada e associada ao butorfanol, ambos em infusão contínua, promoveu redução significativa do IC nos dois tratamentos, sendo tal efeito atribuindo ao uso do α_2 - agonista (MEDEIROS et al., 2017).

Relativamente ao IRVS pode-se observar valores maiores após o início da infusão, provavelmente resultante da administração da xilazina, já que o uso de α_2 - agonistas interfere diretamente no tônus vasomotor, estimulando receptores α_1 e α_2 adrenérgicos pós-sinápticos localizados na musculatura lisa arterial e consequentemente promovendo vasoconstrição (SAVOLA, 1986). Resultados semelhantes, foram descritos após a administração de dexmedetomidina em equinos, associada ou não ao butorfanol com duração média de 15 minutos (MEDEIROS et al., 2017).

Relativamente à pressão da artéria pulmonar, o aumento da PAP_M após a administração de detomidina, e não após a aplicação do butorfanol já foi relatado. Tais mudanças cardiovasculares são atribuídas ao uso do α_2 - agonista, provavelmente como consequência da vasoconstrição pulmonar (NYMAN et al., 2009). Também houve aumento da PAP_M, após a administração de romifidina associada ao butorfanol em equinos hípidos (MACHADO et al., 2005). Embora os estudos supracitados utilizaram α_2 - agonistas mais seletivos que a xilazina, acredita-se que o aumento da PAP_M do presente estudo seja decorrente deste fármaco pois, tais alterações cardiovasculares não estão correlacionadas ao uso de opioides kappa agonistas (ROBERTSON et al., 1981; ERRICK; HELL 1983). Entretanto é importante ressaltar

que apesar da diferença estatística detectada na PAP_M em T_{60} , em todos os momentos estudados a variável permaneceu com valores absolutos dentro da normalidade para a espécie e similares ao momento T_B , não denotando, portanto, alterações clínicas importantes na hemodinâmica pulmonar.

Existe grande escassez na literatura veterinária no que diz respeito aos efeitos cardiovasculares da nalbufina principalmente na espécie equina. Entretanto, outras associações envolvendo α_2 - agonistas e opioide κ - agonista já foram utilizadas em equinos e avaliados seus efeitos cardiovasculares e pulmonares, demonstrando que a associação do butorfanol com a romifidina não promoveu alterações cardiovasculares adicionais, além das já observadas quando a romifidina é administrada isoladamente (MACHADO et al., 2005). Desta forma, pode-se especular que as alterações hemodinâmicas encontradas no presente estudo não possuem relação com a administração da nalbufina. Entretanto, a ausência de um grupo controle não permite precisar se a associação promove menores alterações cardiovasculares, sendo este um ponto limitante do trabalho.

Referente a dinâmica respiratória, houve redução da FR e aumento discreto da $PaCO_2$, provavelmente oriundo da neuroleptoanlgesia. Embora a FR tenha reduzido aproximadamente 50% dos valores basais, os valores de PaO_2 e $PaCO_2$ apresentam-se dentro dos valores de referência para espécie, demonstrando que não houve depressão respiratória. Resultados semelhantes foram descritos diante da infusão de dexmedetomidina e butorfanol atribuindo tal efeito, depressor da FR, ao uso do α_2 - agonista (MEDEIROS et al., 2017), uma vez que é desconhecida a depressão respiratória mediante o uso de κ - agonista em equinos (ROBERTSON et al., 1981).

Outra variável que provavelmente sofreu influência da sedação foi a temperatura corporal, uma vez que neuroleptoanalgesia pode promover diminuição do metabolismo energético e consequentemente redução na produção de calor. Embora, existente a variação dos valores de temperatura observa-se que a mesma se manteve muito próxima dos valores determinados para espécie.

A associação neuroleptoanalgésica promoveu sedação referente à altura da cabeça em relação ao solo (H) com valores iguais ou menores que 50% do valor inicial

(T_B) até o momento T₄₀. Nos momentos seguintes, T₆₀ e T₈₀, observou-se redução inferior a 50% da altura da cabeça em relação ao solo (H), caracterizando uma superficialização da sedação. É possível que a eficiência da sedação até T₄₀ tenha sido oriunda do efeito aditivo do bolus de xilazina e nalbufina associados ao início da infusão contínua de ambos os fármacos, promovendo maiores concentrações plasmáticas dos fármacos anestésicos, porém, não é possível sustentar completamente esta hipótese, visto que não foram avaliadas a concentração plasmática destas substâncias. Diferentemente dos resultados com do presente estudo, a infusão contínua de xilazina e butorfanol comparada ao uso isolado de xilazina, promoveu sedação insuficiente em quatro cavalos, no entanto a concentração plasmática de xilazina era semelhante em ambos os grupos (RINGER et al., 2012). Tais achados podem estar relacionados ao efeito excitatório dos opioides em equinos com ausência de dor. Alguns opioides induzem efeitos excitatórios maiores que outros, principalmente quando utilizados em doses altas (MARCILLA et al., 2019). Contudo, não foi encontrada na literatura consultada informações a respeito de doses empregadas de nalbufina sob infusão contínua em equinos. A escolha das doses de nalbufina utilizadas foi baseada na afirmação de que sua potência e duração eram semelhantes aquelas da morfina (BEAVER; FEISE, 1978). Diante disso, a taxa de bolus e infusão contínua foram baseadas nas doses de morfina empregadas em equinos (VINGANI; PEREIRA 2014).

Estes resultados não foram reproduzidos estatisticamente à variável de escore de sedação, pois os animais permaneceram sedados até T₆₀. Entretanto, clinicamente era possível observar que após T₄₀ dois animais apresentavam-se mais responsivos a estímulos ambientais e com maior movimentação, representando redução no grau de sedação. Contudo, avaliando a estatística descritiva, pode-se observar que os valores de mediana determinaram escore 2, ou seja, representando sedação moderada durante todo o período da infusão da associação. Tal fato retrata a importância de diferentes métodos para avaliação do grau de sedação. A altura da cabeça em relação ao solo (H) é um método simples, facilmente mensurável e contínuo, porém, apresenta limitações de uso em procedimentos cirúrgicos, principalmente naqueles localizados na região da cabeça, não sendo um bom preditor para sedação em situações que envolvem cirurgias (SCHAUVLIEGE et al., 2019).

Outro método empregado é o de escalas numéricas de classificação (NRS), determinado através de escores, utilizado para o grau de sedação ou ataxia podendo ser crescente ou decrescente. Porém, quando realizado por apenas um observador pode apresentar falhas de subjetividade e pouca capacidade discriminativa durante seu emprego. Acredita-se que a presença de apenas um observador e a ausência de um grupo controle prejudicaram a avaliação dos resultados para esta variável, uma vez que o observador tinha conhecimento da administração da associação farmacológica podendo ser tendencioso mesmo que inconscientemente.

Imediatamente após o início da infusão contínua de ambos os fármacos observou-se que todos os animais apresentaram severa ataxia (escore 3). Porém, tal fato não coincidiu com os momentos de avaliação. Infere-se que o ocorrido pode ser decorrente do aumento da concentração plasmática dos fármacos, resultado do efeito somatório do bolus ao da infusão contínua. Tal afirmativa corrobora os efeitos obtidos com a associação de xilazina e butorfanol, a qual promoveu maior ataxia quando comparada ao uso isolado de xilazina (RINGER et al., 2012). No entanto, uma vez que não foram avaliados os efeitos da administração isolada de nalbufina ou xilazina, não é possível associar a ataxia com a presença do α_2 – agonista ou do opioide. Entretanto é importante salientar que após a observação de severa ataxia, mencionada anteriormente, observou-se predominância do escore 1 (ataxia leve) durante todos os momentos.

Quanto à avaliação da motilidade intestinal, embora a metodologia empregada seja subjetiva, a auscultação abdominal é uma técnica não invasiva empregada na clínica de equinos para avaliar o estado de motilidade gastrointestinal (PIMENTA, 2009), caracterizando a presença dos sons quanto a sua frequência, intensidade e localização associando-os a presença de ingesta no lúmen intestinal (PHILIPS; DIXON, 2002), podendo variar entre os animais, quadrantes e avaliadores. Ressalta-se que embora alguns fármacos possam interferir na motilidade, o tipo de dieta, a presença de alimento e o jejum também podem colaborar para a presença de hipermotilidade, hipomotilidade ou ausência da mesma (NAYLOR et al., 2006).

Acredita-se que a redução nos escores de auscultação intestinal em todos animais durante o estudo provavelmente foi oriunda do jejum alimentar estabelecido

e potencializado pelos fármacos utilizados, uma vez que equinos submetidos a jejum de 12h já apresentam redução da motilidade intestinal (NAYLOR et al., 2006). Os animais deste estudo foram submetidos a um período de jejum semelhante, entretanto o ideal seria comparar a motilidade intestinal previamente ao jejum, obtendo-se informações relevantes da interferência do jejum sobre a motilidade intestinal no T_B. Sabe-se que fármacos α -2 agonistas promovem inibição da motilidade propulsiva do trato gastrointestinal por prolongar o ciclo do complexo mioelétrico migratório (CMM), interferindo tanto na motilidade do intestino delgado quanto do intestino grosso (ADAMS et al., 1984; ROGER & RUCKEBUSCH, 1987; MERRIT et al., 1998). A inibição da liberação de acetilcolina pelo plexo mioentérico resulta em depressão da motilidade intestinal (SHEN et al., 1990; BLANDIZZI et al., 1991). Por outro lado, um dos principais efeitos deletérios dos opioides é o retardo da motilidade intestinal, característica esta geralmente relacionada a opioides μ -agonistas quando comparada a opioides κ -agonistas, embora haja relatos de hipomotilidade em equinos submetidos à infusão contínua de butorfanol (CARREGARO et al., 2014).

Apesar da variação da motilidade intestinal durante o estudo, quando avaliados os valores de mediana de todos os quadrantes nos diferentes momentos, infere-se que a motilidade não variou muito daquela apresentada no T_B. A maior frequência de apresentação foi do escore 1 antes e durante a infusão. Ao término, os animais foram mantidos no pasto com água à vontade e avaliados a cada hora até o retorno completo da motilidade intestinal. Sabe-se que após a reintrodução do alimento a presença deste ocasiona aumento da frequência, intensidade e atividade mioelétrica intestinal promovendo aumento dos sons intestinais auscultados (NAYLOR et al., 2006). Corroborando a literatura, após o início da reintrodução alimentar, observou-se que 43% dos animais (n=7) restabeleceram completamente a motilidade intestinal duas horas após do término da infusão. Nenhum animal apresentou desconforto abdominal durante o estudo, tampouco ao final deste. O tempo médio gasto para restauração normal da motilidade intestinal foi de 3,14 horas.

Os resultados do presente estudo permitem avaliar que, mesmo com as alterações hemodinâmicas encontradas, não há evidência de que o protocolo sedativo empregado prejudique equinos hígidos, pois os mecanismos compensatórios do organismo permaneceram funcionais, permitindo que toda distribuição sanguínea se

mantivesse adequada, não sendo observados quadros de hipertensão tampouco hipotensão arterial.

Refere-se como limitações deste estudo, a ausência de um grupo controle o qual poderia esclarecer os efeitos cardiovasculares, comportamentais e gastrointestinais através do emprego dos fármacos isolados, principalmente da nalbufina visto que, existe falta de estudos sobre sua utilização na espécie equina. O número de animais utilizados poderia ser maior, uma vez que, variáveis que possuem grande variação entre indivíduos tendem a apresentar diferença significativa mais facilmente.

9 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos com a metodologia proposta, a coadministração em infusão contínua de xilazina e nalbufina em equinos hípidos não promoveu alterações clinicamente significativas nos parâmetros hemodinâmicos, hemogasométricos ou da motilidade intestinal e apresentou sedação eficiente.

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 Nalbuphina 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.

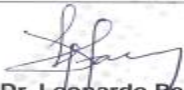
DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 22 de Março de 2019.

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 Aracatuba
Faculdade de Medicina Veterinária de Aracatuba
Rua José Bonifácio, 1193 - Vila Mendonça - CEP: 16015-050 - ARAÇATUBA - SP
Fone (18) 3636-3234 E-mail CEUA: ceua@foa.unesp.br