

ATENÇÃO

Por solicitação do Autor o
texto completo dessa
Dissertação está embargado
até

21/02/2022



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

CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

**EFEITOS HEMODINÂMICOS, RESPIRATÓRIOS E
HEMOGASOMÉTRICOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE
NALBUFINA EM CADELAS ANESTESIADAS COM
SEVOFLUORANO**

Araçatuba

2020

CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

**EFEITOS HEMODINÂMICOS, RESPIRATÓRIOS E
HEMOGASOMÉTRICOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE
NALBUFINA EM CADELAS ANESTESIADAS COM
SEVOFLUORANO**

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.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos

**Araçatuba
2020**

S618e Siqueira, Carlos Eduardo de
Efeitos hemodinâmicos, respiratórios e hemogasométricos da infusão contínua de nalbufina em cadelas anestesiadas com sevofluorano / Carlos Eduardo de Siqueira. -- Araçatuba, 2020
67 p. : il., tabs., fotos

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

1. Opioides. 2. Cães. 3. Infusões intravenosas. 4. Ecocardiografia. 5. Anestésicos. I. Título.

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

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: Efeitos hemodinâmicos, respiratórios e hemogasométricos da infusão contínua de nalbufina em cães anestesiados com sevoflurano

AUTOR: CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre 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

Prof. Dr. WAGNER LUIS FERREIRA
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Profa. Dra. SUZANE LILIAN BEIER
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Universidade Federal de Minas Gerais/UFMG

Araçatuba, 21 de agosto de 2020.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: Efeitos hemodinâmicos, respiratórios e hemogasométricos da infusão contínua de nalbupina em cães anestesiados com sevoflurano

AUTOR: CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre 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

Prof. Dr. WAGNER LUIS FERREIRA

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

Profa. Dra. SUZANE LILIAN BEIER

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Universidade Federal de Minas Gerais/UFMG

Araçatuba, 21 de agosto de 2020.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: Efeitos hemodinâmicos, respiratórios e hemogasométricos da infusão contínua de nalbupina em cães anestesiados com sevoflurano

AUTOR: CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisioterapia 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

Prof. Dr. WAGNER LUIS FERREIRA

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

Profa. Dra. SUZANE LILIAN BEIER

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Universidade Federal de Minas Gerais/UFMG

Araçatuba, 21 de agosto de 2020.

Aos meus pais,
José Donizetti de Siqueira e Sônia Regina Bueno de Almeida Siqueira,
dedico este trabalho como gratidão por todo o apoio e amor
incondicional por minha caminhada, por todo o esforço que fizeram para
que esse sonho fosse possível. Esse objetivo alcançado eu dedico a
vocês, com todo o meu coração, obrigado por tudo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre guiar e iluminar meu caminho, e dar forças para continuar e lutar pelos meus sonhos.

Aos meus pais, José Donizetti e Sônia Regina, por serem meu exemplo de caráter, por todos os ensinamentos e conselhos, e acima de tudo, por me apoiarem em todas as decisões que tomo, me incentivando a seguir em frente sempre. Não consigo expressar em palavras o quanto admiro vocês e tudo o que representam pra mim. Muito obrigado por terem me dado essa oportunidade, sei de todas as dificuldades, e vocês enfrentaram todas comigo, em cada momento. Vocês são meu orgulho e exemplo. Amo vocês do fundo do meu coração.

A minha irmã, Carla, que sempre me apoiou e sempre esteve presente pra mim, representando o que irmãos devem realmente ser. Amo muito você.

Aos meus pets, Tekila e Jack, por todo o amor incondicional, todo o carinho ao chegar em casa e todo companheirismo, vocês são minha paixão e inspiração, não tenho palavras para expressar a importância que vocês têm para mim.

A minha segunda família, aqueles que eu chamo de amigos, Bruna Games, Laise, Bruno, Renata, Talita, Edenilson, Débora, Mariela, Carla, Bruna Custódio, Felipe, Marina, Nádia, Ana, Jéssica, Tairini, Thainá, Adriana, Vinicius, vocês são meus irmãos e irmãs e me proporcionaram tantas risadas em todos esses anos, obrigado por me apoiarem e estarem sempre ao meu lado, nossa amizade será eterna.

Aos meus amigos de São Paulo, Cezar, Walter e Mayara, obrigado por continuarem comigo mesmo com toda essa distância, que sempre possamos sentar em uma mesa de bar e darmos risadas como se nunca estivéssemos longe. Amo vocês.

A pessoas especiais, que entram em nossas vidas e não conseguimos mais viver sem, Jaqueline, Pamela, Juliane, Marcelo, Tatiana, obrigado por me acolherem em Rio Preto e transformarem meus dias mais prazerosos, é uma honra trabalhar com pessoas tão especiais e que me fazem crescer como pessoa e profissional todos os dias, muito obrigado!

Agradeço também aos meus alunos e ex-alunos, residentes e ex-residentes, que de alguma forma me inspiram a crescer e buscar mais, ensinar para vocês é uma paixão que me incentiva todos os dias e o carinho e reconhecimento de vocês é o

maior presente que eu posso ganhar. Vale mais que qualquer coisa. São muitos para colocar o nome de todos, mas cada um de vocês sabe a importância que tiveram e/ou tem na minha vida.

Aos meus eternos colegas de pós-graduação, Élen, Stephano e Bárbara, nosso apoio mútuo, risadas e “terapias em grupo” nunca serão esquecidas, tenho um orgulho muito grande de trabalhar com vocês e chamar-vos de amigos. Agradeço por crescemos juntos, na vontade de querer melhorar sempre.

Aos alunos de iniciação científica, Ana Letícia, Lucas Rolim e Pamella Casemiro, obrigado por toda dedicação, finais de semana trabalhados, e apoio de cada um de vocês, alegra meu coração saber que pude ensinar um pouco a cada um, e me alegra mais carregar vocês como amigos pra toda minha vida.

A toda a equipe e pessoas envolvidas na realização desse projeto, Marcel, Ana Elisa, Yan, Jaqueline Bragato, Prof^a Suely e toda equipe do laboratório clínico, Prof^a Valéria Felix e toda equipe do laboratório de Imunologia, Prof^a Márcia Marinho e toda equipe do laboratório de microbiologia, Prof. Wagner e residentes da clínica médica, a equipe de residentes e funcionários do Hospital Veterinário Luiz Quintiliano de Oliveira, obrigado por toda a força de vontade e dedicação, vocês foram essenciais para a realização desse trabalho.

Aos tutores, pela confiança e ajuda na realização desse projeto, e aos seus cães, que mesmo sem entenderem a importância desse estudo, foram essenciais para este desfecho, todo o meu respeito.

À Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba (FMVA - UNESP), por todo conhecimento adquirido durante a graduação e pós-graduação. Carrego no peito um orgulho muito grande por ser filho dessa instituição.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de mestrado.

Agradeço especialmente ao meu querido professor orientador, Paulo Patto, que desde 2010 vem me ensinando, incentivando e auxiliando, me fazendo crescer cada vez mais. Um exemplo de pessoa e de profissional, que tenho muito orgulho de chamar de orientador e amigo. Obrigado por todo suporte, acreditando em mim quando as vezes nem eu acreditava, assumindo uma posição de pai quando os meus estavam a 532 km de distância. Agradeço imensamente por todas as oportunidades, meu carinho e gratidão são imensos.

"Para ver muita coisa é preciso despregar os olhos de si mesmo."
(Friedrich Nietzsche)

SIQUEIRA, C. E. **Efeitos hemodinâmicos, respiratórios e hemogasométricos da infusão contínua de nalbufina em cadelas anestesiadas com sevoflurano.** 2020. 67f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2020.

RESUMO

Com o estudo objetivou-se avaliar os efeitos da infusão contínua de nalbufina sobre as variáveis hemodinâmicas, respiratórias e hemogasométricas em cães submetidos a anestesia pelo sevoflurano. Foram utilizadas 18 cadelas, com média de 2 ± 1 anos, não castradas, com peso médio de 10 ± 4 kg. Os animais foram distribuídos em dois grupos de 9 animais cada, denominados grupo nalbufina (GN) e grupo controle (GC) e induzidos à anestesia com sevoflurano, intubados e conectados ao circuito anestésico, ajustando-se o sevoflurano para manutenção da anestesia. Após 15 minutos e antes da administração do opioide ou solução fisiológica, procedeu-se a colheita das variáveis no momento basal (M_B) e foi administrado bolus de nalbufina (0,3 mg/kg), seguido da infusão contínua (0,4 mg/kg/hora). No GC substituiu-se o opioide pela solução de NaCl 0,9%, em volumes idênticos em bolus e infusão, ambos administrados pela via intravenosa. As variáveis hemodinâmicas e cardiorrespiratórias tiveram início antes da administração do opioide ou NaCl 0,9% (M_B) e 20, 40, 60 e 80 minutos após o início da infusão contínua (M_{20} , M_{40} , M_{60} e M_{80} respectivamente). Já as variáveis hemogasométricas foram coletadas no momento basal, 40 e 80 minutos após o início da infusão (M_B , M_{40} e M_{80} , respectivamente). Houve aumento dos valores de IED e PaO_2 do GN e do pH do GC. Observou-se redução do $EtCO_2$ e TC em ambos os grupos e da $PaCO_2$ no GC. Diferença significativa do $EtSEVO$ no M_{40} (24,1%) e M_{60} (14,2%) foi observada entre os grupos. Com base nos resultados obtidos, concluiu-se que a infusão contínua de nalbufina em cães hígidos anestesiados com sevoflurano, na dose empregada, reduz o requerimento anestésico de sevoflurano e não promove alterações hemodinâmicas, respiratórias e hemogasométricas clinicamente importantes, podendo ser usada com segurança para a espécie.

Palavras-chave: Opioides. Cães. Infusões intravenosas. Ecocardiografia. Anestésicos.

SIQUEIRA, C. E. **Hemodynamic, respiratory and hemogasometric effects of continuous infusion of nalbuphine in dogs anesthetized with sevoflurane.** 2020. 67f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2020.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the effects of continuous infusion of nalbuphine on hemodynamic, respiratory and hemogasometric variables in dogs submitted to sevoflurane anesthesia. There will be 18 female dogs, age 2 ± 1 years old, not castrated, weighing 10 ± 4 kg. The animals will be distributed in two groups of 9 animals each, denominated nalbuphine group (NG) and control group (CG), and will be induced to anesthesia with sevoflurane, intubated and connected to the anesthetic circuit, where the sevoflurane will be adjusted to maintain the anesthesia. After 15 minutes and before administration of the opioid or physiological solution, the variables will be collected at baseline (M_B) and nalbuphine bolus (0.3 mg / kg), followed by continuous infusion (0.4 mg / kg / hr). In the CG the opioid was replacing with the 0.9% NaCl solution, in identical bolus and infusion volumes, both administered intravenously. The observations of hemodynamic and cardiorespiratory variables will begin before administration of opioid or NaCl 0.9% (M_B) and 20, 40, 60 and 80 minutes after starting continuous infusion (M_{20} , M_{40} , M_{60} and M_{80} respectively). The hemogasometric variables will be collected at baseline, 40 and 80 minutes after infusion (M_B , M_{40} and M_{80} , respectively). There was an increase in the DEI and PaO_2 values of the NG and the pH of the CG. A reduction in $EtCO_2$ and CT was observed in both groups and in $PaCO_2$ in the CG. Significant difference in $EtSEVO$ in M_{40} (24,1%) and M_{60} (14,2%) was observed between groups. Based on the results obtained, it is concluded that the continuous infusion of nalbuphine in healthy dogs anesthetized with sevoflurane, at the dose used, reduces the anesthetic requirement of sevoflurane and does not promote clinically important hemodynamic, respiratory and blood gas changes and can be used to safety for this specie.

Keywords: Opioids. Dogs. Intravenous infusions. Echocardiography. Anesthetics.

REFERÊNCIAS

ABREU, M. et al. Reduction of the sevoflurane minimum alveolar concentration induced by methadone, tramadol, butorphanol and morphine in rats. **Lab. Anim.**, v. 46, n. 3, p. 200-206. 2012.

BARBOSA, V. F. et al. Efeitos hemodinâmicos da infusão contínua de butorfanol em cães anestesiados com propofol. **Ciência Animal Brasileira**, v. 16, n. 4, p. 623-629. 2015.

BEAVER, W. T.; FEISE, G. A. A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 204, p. 487-496. 1978.

BEDNARSKI, R. M. Dogs and Cats. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. (ed). Lumb & Jones' **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5. ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2015. cap. 44, p. 819-826.

BESSA JUNIOR, R. C.; LEÃO, B. C. C. Monitorização do débito cardíaco: vantagens e desvantagens dos métodos disponíveis. **Rev. Assoc. Med. Minas Gerais**, v. 20, n.2, p. 29-45. 2010.

BLISSITT, K. J. et al. Measurement of cardiac output in standing horses by Doppler echocardiography and thermodilution. **Equine Vet. J.**, v. 29, n. 1, p. 18-25. 1997.

BODNAR, R. J.; KLEIN, G. E. Endogenous opiates and behavior: 2003. **Peptides**, v. 25, n. 12, p. 2205-2256. 2004.

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

CARREGARO A. B.; GERARDI, P. M.; HONSHO, D. K. Allometric scaling of chemical restraint associated with inhalant anesthesia in Giant Anteaters. **J. Wildl. Dis.**, v. 45, n. 2, p. 547-551. 2009.

CLARK, R. M. O.; MASSONE, F.; BEIER, S. L. Avaliação algimétrica e sinérgica em cães tratados pela levomepromazina, induzidos pelo tiopental e mantidos pelo sevoflurano, pré-tratados ou não pelo butorfanol. **Revista brasileira de ciência veterinária**, v. 12, n. 1/3, p. 16-26. 2005.

DAVIS, M. P. et al. Does nalbuphine have a niche in managing pain? **J. Opioid. Manag.**, v. 14, p. 143-151. 2018.

DIAS, B. P. et al. Effects of a continuous rate infusion of butorphanol in isoflurane-anesthetized horses on cardiorespiratory parameters, recovery quality, gastrointestinal motility and serum cortisol concentrations. **Acta Cir. Bras.**, v. 29, n. 12, p. 801-806. 2014.

DIFAZIO, C. A.; MOSCICKI, J. C.; MAGRUDER, M. R. Anesthetic potency of nalbuphine and interaction with morphine in rats. **Anesth. Analg.**, v. 60, n. 9, p. 629-633. 1981.

DOI, M.; IKEDA, K. Respiratory effects of sevoflurane. **Anesth. Analg.**, v. 66, p. 241-244. 1987.

EGER, E. I. et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. **Anesth. Analg.**, v. 84, p. 160-168. 1997.

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

EVERS, A. S.; CROWDER, C. M.; BALSER, J. R. Anestésicos Gerais. In: Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L. (ed). Goodman & Gilman: **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. cap. 13, p. 305-330.

FATHEREE, R. S.; LEIGHTON, B. L. Acute respiratory distress syndrome after an exothermic Baralyme®-sevoflurane reaction. **Anesthesiology**, v. 101, p. 531-533. 2004.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e Controle da Dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia de Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p. 323-336.

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 Anaesthesiol. Scand.**, v. 44, p. 940-945. 2000.

FRAZÍLIO, F. D. E. O. et al. Effects of epidural nalbuphine on intraoperative isoflurane and postoperative analgesic requirements in dogs. **Acta. Cir. Bras.**, v. 29, p. 39-46. 2014.

FREITAS, G. C.; CARREGARO, A. B. Aplicabilidade da extrapolação alométrica em protocolos terapêuticos para animais selvagens. **Ciênc. Rural**, v. 43, n. 2, p. 297-304. 2013.

GIANOTTI, G. C.; BEHEREGARAY, W. K.; CONTESINI, E. A. Opioides de curta ação em infusão contínua no transoperatório de cães e gatos: revisão bibliográfica. **Veterinária em foco**, v. 5, n. 2, p. 173-190. 2008.

GIRARD, N. M. et al. The sedative effects of low-dose medetomidine and butorphanol alone and in combination intravenously in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 37, n. 01, p. 1-6. 2010.

GOMES, V. H. et al. Comparison of the sedative effects of nalbuphine and butorphanol, alone or in combination with acepromazine in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 45, n. 1, p. 68-72. 2018.

GÓRNIAK, S. L. Hipnoanalgésicos. In: SPINOSA, H. S.; GORNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002. p. 545.

GREENE, S. A.; HARTSFIELD, S. M.; TYNER, C.L. Cardiovascular Effects of Butorphanol in Halothane-Anesthetized Dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 51, n. 8, p. 1276-1279. 1990.

GROSENBAUGH, D. A.; MUIR, W. W. Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 59, n. 1, p. 101-106. 1998.

GUTIERREZ-BLANCO, E. et al. Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 42, n. 3, p. 309-318. 2015.

GUTSTEIN, H. B.; AKIL, H. Analgésicos Opioides. In: Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L. Goodman & Gilman: **As bases farmacológicas da terapêutica**, 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. cap. 21, p. 487-526.

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

HASKINS, S. C. Monitoring Anesthetized Patients. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. (ed). **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5. ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2015. cap. 11, p. 86-113.

HELLEBREKERS, L. J. Fisiopatologia da dor em animais e sua consequência para a terapia analgésica. In: HELLEBREKERS, L. J. **Dor em Animais**. São Paulo: Manole, 2002. p.69-80.

HELLYER, P. W.; ROBERTSON, S. A.; FAILS, A. D. Dor: Conceitos e Manejo. In: Tranquilli, W. J, Thurmon J. C, Grimm, K. A. Lumb & Jones' **Anestesiologia e Analgesia Veterinária**, 4. ed. São Paulo: Roca, 2014. cap. 3, p. 38-66.

ILKIW, J. E.; PASCOE, P. J.; TRIPP, L. D. Effects of morphine, butorphanol, buprenorphine, and U50488H on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Am. J. Vet. Res.**, v. 63, n. 8, p. 1198-1202. 2002.

JARDIN, F. et al. Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. **Intensive Care Med.**, v. 20, n. 8, p. 550-554. 1994.

JARDIN, F. et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. **Chest.**, v. 116, n.5, p. 1354-1359. 1999.

JEGER, V. et al. Improving animal welfare using continuous nalbuphine infusion in a long-term rat model of sepsis. **Intensive Care Med. Exp.**, v. 5, n. 23, p. 1-13. 2017.

KAZAMA, T.; IKEDA, K. The comparative cardiovascular effects and induction time of sevoflurane with isoflurane and halothane in dogs. **Anesthesiology**. v. 63, p. A17. 1985.

KO, J. C. H. et al. Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 217, p. 1025-1028. 2000.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C.; CUNHA, B. C. A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**, 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 961.

KULKARNI, H. et al. Analgesic and adjunct actions of nalbuphine hydrochloride in xylazine or xylazine and acepromazine premedicated horses. **Indian J. Anim. Res.**, v. 49, n. 5, p. 699-703. 2015.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J. Opioids. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. (ed). **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5. ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2015. cap. 11, p. 207-226.

LAKE, C. L. et al. Cardiovascular effects of nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease. **Anesthesiology**, v. 57, n. 6, p. 489-503. 1982.

LEBLANC, N. L.; SCOLLAN, K. F.; STIEGER-VANEGAS, S. M. Cardiac output measured by use of electrocardiogram-gated 64-slice multidetector computed tomography, echocardiography and thermodilution in healthy dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 78, n. 7, p. 818-827. 2017.

LEFÈVRE, B. et al. Comparison of nalbuphine and fentanyl as intravenous analgesics for medically compromised patients undergoing oral surgery. **Anesth. Prog.**, v. 39, p. 13-18. 1992.

LESTER, P. A. et al. The Sedative and Behavioral Effects of Nalbuphine in Dogs. **Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.**, v. 42, n. 4, p. 27-31. 2003.

LOPES, P. C. F. et al. Comparison between two methods for cardiac output measurement in propofol-anesthetized dogs: thermodilution and Doppler. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 37, n. 5, p. 401-408. 2010.

MAHIDOL, C. et al. Effects of continuous intravenous infusion of morphine and morphine-tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane and electroencephalographic entropy indices in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 42, n. 2, p. 182-186. 2015.

MANTOVANI, M. M. et al. Clinical monitoring of cardiac of methods of cardiac output assessed by transoesophageal echocardiography in anaesthetised dogs: a comparison with the thermodilution technique. **BMC. Vet. Res.**, v. 13, n. 1, p. 325-332. 2017.

MARQUES, J. S. et al. Efeitos da nalbufina e do tramadol após infusão contínua com fentanil em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral – resultados preliminares. **Ars Vet.**, v. 30, n. 3, p. 26. 2014.

MARQUES, M. G. et al. Conventional Echocardiography and Two-Dimensional Speckle Tracking in Healthy Sevoflurane-Anesthetized Dogs Undergoing Continuous Rate Infusion of Nalbuphine. **Vet. Med. Int.**, v. 2020, p. 1-9. 2020.

MARTINS, S. E. C. et al. Efeitos do desfluorano, sevofluorano e isofluorano sobre variáveis respiratórias e hemogasométricas em cães. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 40, n. 3, p. 190-196. 2003.

MATHAI, F. et al, Nalbuphine #381. **J. Palliat. Med.**, v. 22, n. 11, p.1471-1472. 2019.

MAZZE, R. I. et al. The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. **Anesth. Analg.**, v. 90, p. 683-688. 2000.

MICHARD, F. et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 162, n. 1, p. 134-138. 2000.

MIZUNO, Y. et al. Comparison of methods of cardiac output measurements determined by Dye dilution, pulsed Doppler echocardiography and thermodilution in horses. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 56, n. 1, p. 1-5. 1994.

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

MONTEIRO, E. R. et al. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 36, n. 1, p. 25-33. 2009.

MUIR, W. W. Cardiovascular Physiology. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. (ed). **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5. ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2015. cap. 22, p. 417-472.

MURAHATA, Y. et al. The effect of remifentanil on the minimum alveolar concentration (MAC) and MAC derivatives of sevoflurane in dogs. **J. Vet. Med, Sci.**, v. 80, n. 7, p. 1086-1093. 2018.

MUTOH, T.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N. Effects of medetomidine-midazolam, midazolam-butorphanol or acepromazine-butorphanol as premedicants for mask induction of anesthesia with sevoflurane in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 63, p. 1022-1028. 2002.

NISHIMURA, L. T. et al. Effects of dexmedetomidine combined with commonly administered opioids on clinical variables in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 79, n. 3, p. 267-275. 2018.

NUNES, N. et al. Emprego do metaraminol no bloqueio da hipotensão produzida pelo uso da levomepromazina em cães. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 32, n. 2 p. 120-124. 1995.

NUNES, N. et al. Efeitos da associação de fentanil e droperidol na concentração alveolar mínima do desflurano em cães. **Ars Vet.**, v. 17, p. 86-91. 2001.

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

OLIVA, V. N. L. S. et. al. Avaliação cardiocirculatória do sevofluorano como agente de manutenção anestésica em cães, em diferentes concentrações de oxigênio e óxido nítrico. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 52, n. 2, p. 130-137. 2000.

OTERO, P. E. Drogas Analgésicas. In: OTERO, P. E. **Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. p. 96-111.

PADDLEFORD, R. R. Drogas anestésicas. In: **Manual de anestesia de pequenos animais**. 2. ed., São Paulo: Roca, 2001, cap. 3 p. 37-88.

PATEL, S. S.; GOA, K. L. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. **Drugs**. v. 51, n. 4, p. 658-700. 1996.

QUANDT, J. E.; RAFFE, M. R.; ROBINSON, E. P. Butorphanol does not reduce the minimum alveolar concentration of halothane in dogs. **Vet. Surgery**., v. 23, n. 2, p. 156-159. 1994.

SANTOS, P. S. P. et al. Hemogasometria e variáveis cardiopulmonares após administração do butorfanol em cães anestesiados pelo desflurano sob ventilação espontânea. **Ciênc. Rural**, v. 37, n. 2, p. 425-431. 2007.

SANTOS, P. S. P. et al. Hemodynamic effects of butorphanol in desflurane-anesthetized dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 38, p. 467-474. 2011.

SCHELLER, M. S, et al. Cerebral effects of sevoflurane in the dog: Comparison with isoflurane and enflurane. **Br. J. Anaesth.**, v. 65, p. 388-392. 1990.

SEDERBERG, J. et al. Hemodynamic effects of butorphanol-oxygen anesthesia in dogs. **Anesth. Analg.**, v. 60, n. 10, p. 715-719. 1981.

SELLGREN, J.; PONTEN, J.; WALLIN, B. G. Percutaneous recording of muscle nerve sympathetic activity during propofol, nitrus oxide, and isoflurane anesthesia in humans. **Anesthesiology**, v. 73, p. 20-27. 1990.

SHAH, M. D. et al. A comparison between methadone and buprenorphine for perioperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **J. Small Anim. Pract.**, v. 59, n. 9, p. 539-546. 2018.

SILVEIRA, B. C. R. **Hemodinâmica, hemogasometria e efeitos sedativos da infusão contínua de xilazina associada a nalbufina em equinos**. 2019. 64 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba, 2019.

SMITH, I.; NATHANSON, M.; WHITE, P. F. Sevoflurane - a long-awaited volatile anaesthetic. **Br. J. Anaesth.**, v. 76, p. 435-445. 1996.

SOUZA, A. P. et al. Efeitos cardiorrespiratórios da buprenorfina em cães anestesiados pelo desflurano. **Ciênc. Rural**, v. 35, n. 6, p. 1339-1344. 2005.

SUAREZ, M. A. et al. Effect of fentanyl and lidocaine on the end-tidal sevoflurane concentration preventing motor movement in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 78, n. 1, p. 12-16. 2017.

TEIXEIRA, M. J. et al. Tratamento farmacológico da dor musculoesquelética. **Rev. Med.**, São Paulo, v. 80, n. 1, p. 179-244. 2001.

THENGCHAI SRI, N., MAHIDOL, C. Evaluating the effects of continuous intravenous infusions of tramadol and tramadol-lidocaine on sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) and entropy values in dogs. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 81, n. 5, p. 682-688. 2019.

THOMASY, S. M. E. et al. The effects of i.v. fentanyl administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. **Br. J. Anaesth.**, v. 97, n. 2, p. 232-237. 2006.

TORAD, A. F., HASSAN, A. E. Epidural Lidocaine, Nalbuphine, and Lidocaine–Nalbuphine combination in donkeys. **J. Equine Vet. Sci.**, v. 37, p. 1-5. 2016.

TREVOR, A. J.; WHITE, P. F. General Anesthetics. In: KATZUNG, B. G. (ed). **Basic & clinical pharmacology**. 9. ed. Boston: Lange Medical Publications, 2004. p. 401-417.

TYNER, C. L.; GREENE, S. A.; HARTSFIELD, S. M. Cardiovascular effects of butorphanol administration in isoflurane-O₂ anesthetized healthy dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 50, n. 8, p. 1340-1342. 1989.

WARD, C. F. Butorphanol and Nalbuphine: Two new potent analgesic agents. **The Western Journal of Medicine.** v. 135, n. 5, p. 395-396. 1981.

YOUNG, L. E. et al. Measurement of cardiac output by transoesophageal doppler echocardiography in anaesthetized horses: comparision with thermodilution. **Br. J. Anaesth.**, v. 77, p. 773-780. 1996.

ZENG, Z. et al. A comparision of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety : Meta-Analysis of randomized controlled trials. **Sci. Report.**, v. 5, p. 1-8, Jun. 2015.

ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA



CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "**Efeitos hemodinâmicos, respiratórios e hemogasométricos da infusão contínua de nalbuphina em cadelas anestesiadas com sevoflurano**", Processo FOA nº 00385-2018, 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 18 de Setembro de 2018.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 18 de Dezembro de 2020.

DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 18 Janeiro de 2021.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled "**Hemodynamic, respiratory and hemogasometric effects of continuous infusion of nalbuphine in dogs anesthetized with sevoflurane**", Protocol FOA nº 00385-2018, 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 September 18, 2018.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: December 18, 2020.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: January 18, 2021.


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 Email: CEUA@foa.unesp.br