

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP  
CÂMPUS JABOTICABAL**

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE FENTANIL NA  
CONCENTRAÇÃO ANESTÉSICA MÍNIMA E NAS VARIÁVEIS  
CARDIORRESPIRATÓRIAS DE GALINHAS (*Gallus gallus  
domesticus*) ANESTESIADAS COM ISOFLUORANO**

**Rozana Wendler da Rocha**  
Médica Veterinária

**2016**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP  
CÂMPUS JABOTICABAL**

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE FENTANIL NA  
CONCENTRAÇÃO ANESTÉSICA MÍNIMA E NAS VARIÁVEIS  
CARDIORRESPIRATÓRIAS DE GALINHAS (*Gallus gallus  
domesticus*) ANESTESIADAS COM ISOFLUORANO**

**Rozana Wendler da Rocha**

**Orientador: Prof. Dr. André Escobar**

**Dissertação apresentada à Faculdade de  
Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp,  
Câmpus de Jaboticabal, como parte das  
exigências para a obtenção do título de  
Mestra em Cirurgia Veterinária.**

**2016**

R672e Rocha, Rozana Wendler da  
Efeitos da administração de fentanil na concentração anestésica  
mínima e nas variáveis cardiorrespiratórias de galinhas (*Gallus gallus  
domesticus*) anestesiadas com isofluorano / Rozana Wendler da  
Rocha. -- Jaboticabal, 2016  
ix, 40 p. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,  
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016  
Orientador: André Escobar  
Banca examinadora: Carlos Augusto Araújo Valadão, Francisco  
José Teixeira Neto  
Bibliografia

1. Anestesiologia veterinária. 2. Anestésicos inalatórios. 3. Aves.  
4. Monitorização fisiológica. 5. Opioides. I. Título. II. Jaboticabal-  
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 616-089.5:636.5

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –  
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

## CERTIFICADO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



### CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

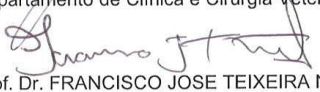
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE FENTANIL NA CONCENTRAÇÃO ANESTÉSICA MÍNIMA E NAS VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS DE GALINHAS (*Gallus gallus domesticus*) ANESTESIADAS COM ISOFLUORANO.

AUTORA: ROZANA WENDLER DA ROCHA

ORIENTADOR: ANDRÉ ESCOBAR

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

  
Prof. Dr. ANDRÉ ESCOBAR  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

  
Prof. Dr. FRANCISCO JOSE TEIXEIRA NETO  
Depto. de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária / FMVZ/Botucatu - Unesp

  
Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO ARAÚJO VALADÃO  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 22 de fevereiro de 2016

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

**Rozana Wendler da Rocha** – nascida em Formosa, Goiás, aos vinte e oito dias do mês de novembro do ano de mil novecentos e oitenta e oito, filha de Rozevaldo Jungles da Rocha e Maria Isabel Wendler. Ingressou no curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Centro-Oeste - UNICENTRO em março de 2009, concluindo-o em dezembro de 2013. Durante a graduação foi bolsista do Programa Institucional de Ações Extensionistas - PIAE, sob a orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Helcya Mime Ishiy Hulse e realizou Iniciação Científica Voluntária, sob a orientação do Prof. Dr. André Escobar. Em março de 2014 ingressou no curso de Mestrado do Programa de Cirurgia Veterinária, junto à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Unesp, sob a orientação do Prof. Dr. André Escobar. Durante o período do mestrado foi bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

“Criamos a época da velocidade, mas nos sentimos enclausurados dentro dela. A máquina, que produz abundância, tem-nos deixado em penúria. Nossos conhecimentos fizeram-nos céticos. Nossa inteligência, empedernidos e cruéis. Pensamos em demasia e sentimos bem pouco. Mais do que de máquinas, precisamos de humanidade. Mais do que de inteligência, precisamos de afeição e doçura.” (Charles Chaplin)

*A Deus ...*

*“Hoje estou aqui  
Não porque mereço, eu sei  
Pois Tu sabes por onde eu andei  
Conheces bem o meu perfume*

*Mas Tu sabes também  
Que o meu choro é sincero, porém  
Não tenho nada a oferecer, meu Senhor  
Mas te dou a minha vida*

*É tudo que tenho  
Recebe o meu nada  
Refaz a morada  
Habita em mim*

*Me pega em Teu colo  
Me acalma em Teu peito  
Sou Teu sou eleito  
E a minha essência é exalar Teu cheiro”*

*(Thiago Brado)*

Ao Professor Doutor André Escobar, orientador e amigo,  
o qual a minha formação, inclusive pessoal, não teria  
sido a mesma sem a sua pessoa.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu Orientador André Escobar, responsável por todas as minhas conquistas profissionais. Obrigada pela paciência, incentivo, confiança e dedicação em me tornar uma pessoa melhor. Pela sua amizade que nos proporcionou inúmeros momentos felizes.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista – Unesp pela oportunidade de complementar minha formação profissional.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq pela bolsa de estudo concedida e pelo auxílio financeiro processo número: 475127/2012-9.

Aos professores da FCAV: Maurício Barbanti, Karin Werther, Paola Moraes, Newton Nunes, Áureo Santana, Andriago de Nardi, Júlio Canola e Luís Gustavo Gosuen a vocês minha admiração, respeito e agradecimento por todos os ensinamentos. Em especial, ao Professor Valadão que tornou possível a realização dos experimentos. Obrigada pelo carinho e conselhos. Você é um grande exemplo de pessoa e profissional. Ao Professor Guilherme Ferraz que foi fundamental na qualificação desta dissertação. Ao Professor Francisco José Teixeira Neto pela dedicada correção e arguição na defesa desta dissertação.

Ao Professor Roberto Thiesen pela disponibilidade, ajuda com os experimentos e participação da banca de qualificação. Ao Professor Bruno H. Pypendop que colaborou na interpretação dos dados e realização do artigo. A Ana Maria Di Madeo pelo empréstimo do eletrocardiógrafo.

Ao Samuel, pela ajuda com as galinhas, pelos momentos de descontração durante os experimentos (Coldplay, filmes... rrsrrsrs) e principalmente, obrigada pela amizade. Você é incrível e eu sinto muito a sua falta! Ao Fábio Gava, um agradecimento especial pela colaboração na interpretação dos eletrocardiogramas. A Daniele Belchior com quem pude compartilhar experiências e vários dias de experimentos. Ao Diego Yamada, pela colaboração em me tornar uma pessoa menos ansiosa e estressada (rrsrrs), eu acredito em você e sei que vai conseguir. Ao Yuri por todos os ensinamentos, brincadeiras e amizade. A Mônica Midon, a

“irmãzinha” que chegou para compartilhar experiência, experimentos e bons momentos. Você está sendo fundamental nesta etapa em que concluo o mestrado.

Aos colegas da anestesiologia da FCAV: Cléber, Fabiana, Giulia, Lilian, Paloma, Paula e Ricardo Ramirez, muito obrigada pelos ensinamentos e bons momentos compartilhados.

Aos colegas da Pós-Graduação da FCAV: Jyan, Priscila Ikeda, Ana Pascoli, Igor Senhorello, Oscar, Lincy Camacho, Ana Paula Simões, Giovanna, Mariana Kako, Ana Guerreiro, Dayane Vrisman, Luciana Diniz, Ivan Martinez, Raphaela Canola, Karina Kobashigawa, Nathan, David Galindo, Jorge Filho, Marcelo Koury, Fernando Rosa, Lívia Semolin, Evandro, Tiago Prada, Helena Brito, Roberta Crivelaro, Nazilton, Camila Gonçalves, Fabrícia, Anitta, Bruno, Amanda, Igor Gatto, Guilherme Faria, Alejandro, Denise Chung, Tiago Barbalho, Gabriela Martins, Jaislane e Mar Roldán, vocês são pessoas muito especiais e eu só tenho a agradecer pelo convívio.

Aos residentes do HV: Gabriela, Isabela, Juliana, Caio, Gabriel, Pedro, Carol Miranda, Julia Maria, Lívia Perles, Marina, Priscila Silva, Vanessa, Andressa Matsui, Carlos, Beatriz, Camila, Michelli e Levi, pela troca de experiência e momentos de descontração juntos.

Aos colegas da UFSCAR: Michelle, José Dirceu, Alessandra, Priscila e Phamilla foi muito produtivo e divertido compartilhar as anestésias dos porquinhos com vocês.

Aos servidores do Laboratório de Apoio à Pesquisa do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária: Renata, Cláudia e Paulo, pela paciência e disposição em sempre me ajudar.

Aos servidores do HV: Tarciso, Anésia, Maria Rosa, Laerte, Marco, Miguel, Carlos, Edson (300), Rosana, Ana Maria, Rose, Aloisio, Isaías, Paulo, Marcelo, Fábio, Juliana, José, Izilda, João, Izildinha, Lidiane, Cirlene, Edson (600), Márcia, Arnildo, Beto, Silvia, Baiano, Rosângela, Lauro e Bertanha a vocês a minha eterna gratidão. Por todos os momentos em que me socorreram e facilitaram meu serviço. Pela tolerância e compreensão em diversas situações.

Aos amigos que Jaboticabal me presenteou, os quais estarão sempre em meu coração. Vocês tornaram as minhas dificuldades em momentos de

descontração e felicidade.

Ao Darcio, obrigada por todos os conselhos, churrascos e as artérias canuladas nos experimentos. Sem você eu não conseguiria! Michelle e Mariana, companheiras de república e para a vida toda. Com vocês pude dividir muitas angústias e muitas alegrias. Obrigada pela amizade, a vocês todo meu amor. Ana Gering e Thuanny, minhas Cunhadas de coração, as melhores que poderia ter. Pessoas muito, muito especiais para mim. Amo vocês! Ana Tristão, umas das grandes responsáveis pela Ro ter encontrado o Fe. A você e ao Rodrigo o meu carinho e amor. Kalina, exemplo de dedicação e competência, eu te admiro muito pela pessoa e pela mãe que é. Letícia, a Caxetinha, dona de um imenso coração. Obrigada por poder contar contigo e também por fazer dos nossos almoços “os melhores”. Andressa, exemplo de pessoa bem sucedida (rsrsrs), a qual tive a honra de conviver e dividir bons momentos. Felipe Barros, aquele que não quis ... (rsrsrsrs). Bem, isso foi no passado (rsrsrsrs). Obrigada pelas brincadeiras que me permite (ou não) e pela amizade. Paulo Jark, meu “conterrâneo” em Jaboticabal. O cara das calças coloridas e do coração cheio de sonhos. Eu te admiro muito! Raquel e Pedro, obrigada pelos bons momentos, pela solicitude e o carinho que sempre dedicaram a mim. Mônica Chaves e Felipe Dias, tantos momentos de alegria e comilança. Como é bom estar com vocês, saudades sempre. Galera, a todos vocês a minha gratidão e carinho. Que possamos estar juntos sempre!

A Daniela Queiroz, pelas inúmeras conversas, cervejas e conselhos compartilhados. Você é uma pessoa muito especial em minha vida, eu te amo! Cássia Maria, a carioca mais marrenta que já conheci. Nunca imaginei que sentiria a sua falta em nossos experimentos (rsrsrsrs). Obrigada pela ajuda e a sinceridade de sempre. Que a vida nos permita diversos reencontros. Guilherme e Mônica, por sempre me dedicarem tanto carinho. Vocês são muito especiais!

A minha Mãe Maria Isabel, meu maior exemplo de bondade, amor e fé. Minha maior referência sobre princípios e valores de uma pessoa e meu maior incentivo de vida. Uma vida inteira será pouco para lhe retribuir. Eu te amo, Mãe!

Ao meu Pai Rozevaldo, meu espelho, porque é nele que eu me vejo. Personalidades tão semelhantes que por muito tempo nossa convivência foi difícil. Mas Deus nos uniu e nos colocou diante da maior experiência até hoje vivida. E o

que sobrou daquilo tudo? Boas risadas e muito amor. Eu te amo, Pai!

Ao meu Irmão Otailson, meu orgulho. Por acreditar e vibrar com as minhas conquistas, por dividir as dificuldades e multiplicar as alegrias. A minha Cunhada Giseli, pelas palavras e atitudes de amor e carinho. A vocês por proporcionarem doçura e amor em “forma” de Maria Eduarda, a luz que ilumina as nossas vidas. Ainda tão pequena, mas sempre com grandes ensinamentos para a Tia Nana. Amo vocês incondicionalmente!

A minha Madrasta Ivonete e ao meu Irmão Ricardo, os quais compartilharam os dias mais difíceis da minha vida. Em meio a um árduo caminho, em vocês encontrei motivação. Dividimos medos, angústias, tristezas e assim, as dificuldades foram superadas. Amo vocês!

A minha Avó Cenira (*in memorian*), que aos olhos da família era uma “Rocha”. Felizmente pude estar presente para a nossa última despedida. Diante da perda e da saudade o que fica são os bons momentos e o amor compartilhado.

A minha Tia Eloína e ao meu Tio Adir, que sempre foram o meu refúgio. A vocês a minha eterna gratidão pelo carinho e amor que me acolhem. Sinto muita saudade! A D. Adelir e ao Sr. Atis, meus pais de coração, pelo cuidado, preocupação e carinho que dedicaram a mim. Vocês foram, são e sempre serão pessoas especiais em minha vida.

Ao meu noivo Felipe Adams, quem por muito tempo eu esperei. E se preciso fosse eu esperaria a eternidade. Aos olhos de muitos, inclusive aos meus, me apaixonar por alguém como você era impossível. Mas Deus é perfeito naquilo que tem que ser. E assim, desde o primeiro dia eu sabia que era você e que seria para sempre. E sim, realmente somos muito diferentes, mas juntos somos perfeitos. Demos asas a nossa liberdade, aos nossos sonhos e juntos esperamos a eternidade. Você é o melhor que há em mim, é a paz, é a razão, é o amor, o meu Amor! Eu te amo muito, Fe!

A minha Sogra Helenita, ao meu Sogro Otávio, a minha Cunhada Juliane, ao meu Cunhado Ariomar e ao meu Sobrinho Guilherme, uma família incrível a qual tenho maior orgulho e felicidade em fazer parte. Amo vocês!

A minha Amiga Cris, mais conhecida como Marjury. Obrigada por não ter desistido de mim, ainda na época da universidade. Há sete anos dedica-se em me

tornar uma pessoa melhor, sendo exemplo de carinho, delicadeza (às vezes, rsrsrs), bondade, humildade, compaixão e amor. Agradecer por tudo é pouco, espero de verdade retribuir tudo o que fez por mim. Imensa felicidade saber que vamos dividir mais uma etapa de nossas vidas, que venha o doutorado! Eu te amo, Cris!

Agradeço as verdadeiras amizades que continuam a crescer, mesmo a longas distâncias. A Loren, Christiane, Lucila, Nara e Lillian, amigas e irmãs de coração. Com vocês dividi momentos únicos da vida, os quais eu tenho imensa saudade. Aos amigos da Unicentro: Raphael Baldissera, Dalita, Mário, Tânia, Guilherme Leão, Felipe, Carlos, Emanuel, Mirodion, Leandro Paulo, Jonatan e Daniela. Em especial Jacqueline, por todos os momentos incríveis que juntas passamos. Pela cumplicidade, paciência, compreensão, carinho e amor. Ficou um vazio enorme em meu coração sem você por perto, Jacquinha. A lembrança e a saudade dos bons momentos compartilhados mantém vivo o amor que tenho por todos vocês em meu coração. Vocês fazem muita falta!

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                                                                             | <b>Página</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Resumo. ....                                                                                                                                                                                                | iii           |
| Abstract.....                                                                                                                                                                                               | iv            |
| Listas de abreviaturas.....                                                                                                                                                                                 | v             |
| Lista de tabelas.....                                                                                                                                                                                       | vii           |
| Lista de figuras.....                                                                                                                                                                                       | viii          |
| Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais .....                                                                                                                                                    | ix            |
| Capítulo 1 – Considerações Gerais .....                                                                                                                                                                     | 1             |
| 1.1 Introdução .....                                                                                                                                                                                        | 1             |
| 1.2 Revisão de Literatura .....                                                                                                                                                                             | 2             |
| 1.3 Justificativa.....                                                                                                                                                                                      | 4             |
| 1.4 Hipótese .....                                                                                                                                                                                          | 4             |
| 1.5 Objetivos Gerais.....                                                                                                                                                                                   | 5             |
| 1.6 Objetivos Específicos .....                                                                                                                                                                             | 5             |
| 1.7 Referências .....                                                                                                                                                                                       | 6             |
| Capítulo 2 – Efeitos da administração de fentanil na concentração anestésica mínima e nas variáveis cardiorrespiratórias de galinhas ( <i>Gallus gallus domesticus</i> ) anestesiadas com isofluorano ..... | 10            |
| Resumo. ....                                                                                                                                                                                                | 11            |
| Introdução .....                                                                                                                                                                                            | 13            |
| Material e Métodos.....                                                                                                                                                                                     | 14            |
| Fase 1 – Efeitos da administração de fentanil sobre a CAM do isofluorano.....                                                                                                                               | 15            |
| Animais. ....                                                                                                                                                                                               | 15            |
| Anestesia e Instrumentação .....                                                                                                                                                                            | 15            |
| Determinação da CAM do isofluorano .....                                                                                                                                                                    | 17            |
| Efeito do fentanil sobre a CAM do isofluorano .....                                                                                                                                                         | 18            |
| Tempos Anestésicos.....                                                                                                                                                                                     | 20            |
| Análise dos Dados .....                                                                                                                                                                                     | 21            |
| Fase 2 – Efeitos cardiorrespiratórios da administração de fentanil .....                                                                                                                                    | 22            |
| Animais. ....                                                                                                                                                                                               | 22            |
| Instrumentação .....                                                                                                                                                                                        | 22            |
| Avaliação cardiorrespiratória.....                                                                                                                                                                          | 23            |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| Análise estatística ..... | 25 |
| Resultados .....          | 26 |
| Fase 1.....               | 26 |
| Fase 2.....               | 28 |
| Discussão .....           | 30 |
| Conclusão .....           | 37 |
| Referências.....          | 38 |

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE FENTANIL NA CONCENTRAÇÃO  
ANESTÉSICA MÍNIMA E NAS VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS DE  
GALINHAS (*Gallus gallus domesticus*) ANESTESIADAS COM  
ISOFLUORANO**

**RESUMO** – Objetivou-se determinar o efeito do fentanil sobre a concentração anestésica mínima (CAM) do isofluorano em função do tempo em galinhas e avaliar os efeitos cardiorrespiratórios causados por essa associação. A CAM individual de dezessete galinhas foi previamente determinada pelo método *bracketing*. Os animais foram anestesiados com isofluorano e mantidos sob ventilação controlada para a avaliação do efeito da administração intravenosa única de 10 ou 30 µg/kg de fentanil sobre a CAM do isofluorano. Na etapa seguinte, foram avaliados os efeitos cardiorrespiratórios decorrentes da associação de 30 µg/kg de fentanil em sete galinhas anestesiadas com isofluorano sob ventilação espontânea, por meio do método *up-and-down*. A redução da CAM do isofluorano em cada intervalo de tempo foi estimada por meio de regressão logística e o intervalo de confiança de Wald de 95 % foi calculado. Os dados das variáveis fisiológicas foram analisados pelo teste Shapiro-Wilk e ANOVA de uma única via com repetições múltiplas, seguido pelo teste de Tukey. Os resultados foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ . Aos cinco e 15 minutos após a administração de 10 µg/kg de fentanil a redução da CAM foi de 18 % (6,1 a 29,1) e 6 % (-0,6 a 12,9), respectivamente. A aplicação de 30 µg/kg de fentanil reduziu a CAM em 43 % (13,3 a 71,9) e 13 % (-0,9 a 27,3) aos cinco e 15 minutos, respectivamente. As variáveis cardiorrespiratórias das aves anestesiadas com isofluorano isoladamente ou associado à administração de 30 µg/kg de fentanil não diferiram significativamente. O fentanil reduziu de forma dose-dependente a CAM do isofluorano após 5 minutos da administração e não promoveu depressão cardiorrespiratória significativa em galinhas anestesiadas sob ventilação espontânea. Sua aplicabilidade na rotina clínica torna-se limitada, já que a duração do efeito foi curta.

**Palavras-Chave:** Anestesiologia Veterinária, anestésicos inalatórios, aves, monitorização fisiológica, opioides.

## EFFECTS OF FENTANYL ON THE MINIMUM ANESTHETIC CONCENTRATION AND ITS CARDIORESPIRATORY RESPONSE IN ISOFLURANE ANESTHETIZED CHICKENS (*Gallus gallus domesticus*)

**ABSTRACT** – The aim of this study was to evaluate the effect of fentanyl on the isoflurane MAC over time and to evaluate the cardiorespiratory effects caused by this association in chickens. The individual isoflurane MAC of seventeen chickens was previously determined using the bracketing method. Hens were anesthetized with isoflurane under controlled ventilation to evaluate the effects of intravenous administration of 10 or 30  $\mu\text{g kg}^{-1}$  of fentanyl over isoflurane MAC. In the next stage, cardiorespiratory effects of intravenous administration of 30  $\mu\text{g kg}^{-1}$  of fentanyl were evaluated in seven chickens anesthetized with isoflurane under spontaneous ventilation through up-and-down method. Reduction of MAC was determined using logistic regression in each time interval and the 95 % Wald confidence interval was calculated. Data from physiological variables was analyzed using the Shapiro-Wilk test and RM one way ANOVA followed by the Tukey's test. Results were considered significant when  $p < 0.05$ . At five and 15 minutes after administration of 10  $\mu\text{g kg}^{-1}$  IV of fentanyl, isoflurane MAC was reduced by 18 % (6.1 to 29.1) e 6 % (-0.6 to 12.9), respectively. Administration of 30  $\mu\text{g kg}^{-1}$  IV of fentanyl reduced isoflurane MAC by 43 % (13.3 to 71.9) e 13 % (-0.9 to 27.3) at five and 15 minutes, respectively. Cardiorespiratory data of birds anesthetized with isoflurane alone or associated with fentanyl did not differ. Fentanyl reduced dose-dependent the isoflurane MAC after 5 minutes of administration and did not cause significant cardiorespiratory depression in chickens anesthetized under spontaneous ventilation. Its applicability in clinical practice becomes limited since the duration of effect was short.

**Keywords:** Anesthesiology veterinary, birds, inhalant anesthetics, monitoring, opioids.

## LISTAS DE ABREVIATURAS

|                                    |                                                              |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>ANOVA</b>                       | Análise de variância                                         |
| <b>ANOVA RM</b>                    | Análise de variância com repetições múltiplas                |
| <b>EB</b>                          | Excesso de base                                              |
| <b>bpm</b>                         | Batimentos por minuto                                        |
| <b>CAM</b>                         | Concentração anestésica mínima                               |
| <b>CAM-BAR</b>                     | Concentração alveolar mínima baseada na resposta adrenérgica |
| <b>Cl<sup>-</sup></b>              | Cloreto                                                      |
| <b>DP</b>                          | Desvio padrão                                                |
| <b>ECG</b>                         | Eletrocardiografia                                           |
| <b>EP</b>                          | Erro padrão                                                  |
| <b>ET<sub>iso</sub></b>            | Concentração de isoflurano ao final da expiração             |
| <b>F</b>                           | <i>French</i>                                                |
| <b>FC</b>                          | Frequência cardíaca                                          |
| <b>G</b>                           | Gauge                                                        |
| <b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b> | Bicarbonato                                                  |
| <b>Hz</b>                          | Hertz                                                        |
| <b>iCa</b>                         | Cálcio ionizado                                              |
| <b>IM</b>                          | Intramuscular                                                |
| <b>IV</b>                          | Intravenoso                                                  |
| <b>mmHg</b>                        | Milímetros de mercúrio                                       |
| <b>mmol</b>                        | Milimol                                                      |
| <b>mpm</b>                         | Movimentos por minuto                                        |
| <b>ms</b>                          | Milisegundos                                                 |
| <b>n</b>                           | Número amostral                                              |
| <b>Na<sup>+</sup></b>              | Sódio                                                        |
| <b>NaCl</b>                        | Cloreto de sódio                                             |
| <b>PANI</b>                        | Pressão arterial não invasiva                                |
| <b>p</b>                           | Probabilidade                                                |
| <b>PaCO<sub>2</sub></b>            | Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial     |
| <b>PAD</b>                         | Pressão arterial diastólica                                  |
| <b>PAM</b>                         | Pressão arterial média                                       |

|                          |                                                             |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>PaO<sub>2</sub></b>   | Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial              |
| <b>PAS</b>               | Pressão arterial sistólica                                  |
| <b>PEtCO<sub>2</sub></b> | Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração |
| <b>pH</b>                | Potencial hidrogeniônico                                    |
| <b>SC</b>                | Subcutâneo                                                  |
| <b>SNC</b>               | Sistema Nervoso Central                                     |
| <b>T</b>                 | Temperatura cloacal                                         |
| <b>V</b>                 | Volts                                                       |
| <b>Vol</b>               | Volume                                                      |

## LISTA DE TABELAS

### Página

**Tabela 1.** Valores médios  $\pm$  DP da frequência cardíaca (FC), pressão arterial não invasiva (PANI), pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO<sub>2</sub>) e temperatura cloacal (T) de galinhas anestesiadas com isoflurano aos 5 e 15 minutos após a administração intravenosa de 10 ou 30  $\mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil.....28

**Tabela 2.** Média dos valores  $\pm$  DP da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO<sub>2</sub>), pressão arterial (PAS, PAD e PAM), temperatura cloacal (T), parâmetros hemogasométricos e eletrólitos sanguíneos arteriais de sete galinhas anestesiadas com 100 % da CAM do isoflurano (1CAM) e com 80 % da CAM (0,8CAM) antes e após (1 a 30) a aplicação de 30  $\mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil sob ventilação espontânea. ....29

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Página |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Figura 1.</b> Imagem da indução anestésica com isofluorano via máscara facial (A) e intubação orotraqueal em galinha (B). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 16     |
| <b>Figura 2.</b> Imagem do posicionamento das agulhas inseridas no tecido subcutâneo da face medial da coxa de galinha anestesiada com isofluorano.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 19     |
| <b>Figura 3.</b> Imagem de cateteres inseridos na artéria ulnar (A) e veia ulnar (B) em galinha anestesiada com isofluorano.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 24     |
| <b>Figura 4.</b> Ilustração esquemática dos tempos de mensuração das variáveis cardiorrespiratórias após a aplicação intravenosa de fentanil em galinhas anestesiadas com isofluorano.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 25     |
| <b>Figura 5.</b> Probabilidade de redução da CAM (%) obtida por regressão logística (linha) de respostas observadas (círculos fechados) após a administração intravenosa de $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ ou $30 \mu\text{g kg}^{-1}$ em galinhas anestesiadas com diferentes concentrações de isofluorano. Dados aos 5 (A) e aos 15 minutos (B) após a administração de $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ de fentanil. Dados aos 5 (C) e aos 15 minutos (D) após a administração de $30 \mu\text{g kg}^{-1}$ de fentanil. A barra representa o intervalo de confiança de Wald de 95 % e o número sobre a barra representa a % de redução da CAM. Nota-se que alguns pontos de dados podem ser sobrepostos..... | 27     |

**CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Câmpus de Jaboticabal

**CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS****CERTIFICADO**

Certificamos que o Protocolo nº 008078/13 do trabalho de pesquisa intitulado **"Efeitos de diferentes opioides agonistas de receptores *mu* na anestesia pelo isoflurano em galinhas domésticas"**, sob a responsabilidade do Prof. Dr. André Escobar está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 10 de Maio de 2013.

Jaboticabal, 10 de Maio de 2013.

**Prof. Dr. Andrigo Barboza de Nardi**  
Coordenador - CEUA

## **CAPÍTULO 1 – Considerações Gerais**

### **1.1 Introdução**

As aves constituem uma das classes com o maior número de indivíduos, com aproximadamente 10.500 espécies vivas (LUDDERS, 2015). São culturalmente importantes para a sociedade humana, no entanto, são muito visadas pelo comércio ilegal de animais, sobretudo por servirem de animal de estimação, com sérias consequências para a sua conservação (THOMSEN; MULLIKEN, 1992). Com isso, o interesse pela conservação da vida selvagem tem aumentado, assim como, o número de estudos sobre o uso de anestésicos nesta classe (HALL; CLARKE; TRIM, 2001).

A manutenção anestésica das aves é um grande desafio devido, principalmente, a grande diversidade na forma, função e modo de vida que existe nesta classe (SCHMITT; GÖBEL; TRAUTVETTER, 1998). A anestesia geral em aves pode ser obtida pelo uso de anestésicos injetáveis, cujas principais vantagens são o baixo custo, a necessidade mínima de equipamentos específicos e a facilidade de administração (LUDDERS, 2015). Todavia, as desvantagens superam as vantagens, sobretudo devido à variação individual e interespecífica aos efeitos da dose usada, à dificuldade de administrar um volume seguro em aves muito pequenas e a recuperações prolongadas (MCGRATH; LEE; CAMPBELL, 1984; DORRESTEIN, 1991).

A anestesia geral também pode ser obtida pela administração de agentes inalatórios. Os fármacos utilizados nesta técnica são os únicos que, em grande parte, são eliminados inalterados do organismo pela respiração, não dependendo, portanto, das vias metabólicas ou excretoras (STEFFEY; MAMA; BROSNAN, 2015). As vantagens do uso da anestesia inalatória incluem indução e recuperação rápidas, controle dinâmico da profundidade anestésica e o fornecimento do anestésico associado ao oxigênio, que provê suporte a oxigenação do paciente (NAGANOBU; HAGIO, 2000; GUNKEL; LAFORTUNE, 2005; LUDDERS, 2015).

A potência dos anestésicos inalatórios é definida como a concentração alveolar mínima (CAM) que impede o movimento em 50 % dos pacientes em resposta a um estímulo nociceptivo ao nível do mar (MERKEL; EGER, 1963). No entanto, o termo 'alveolar' não é apropriado para aves, pois elas não possuem pulmão alveolar, devido a isto, o termo concentração anestésica mínima é utilizado por diversos autores (CONCANNON; DODAM; HELLYER, 1995; QUANDT; GREENACRE, 1999; NAGANOBU; HAGIO, 2000; ESCOBAR et al., 2011; PAVEZ et al., 2011; ESCOBAR et al., 2012; PHAIR et al., 2012; MCLHONE et al., 2014; BOTMAN et al., 2016; ESCOBAR et al., 2016).

Diversos opioides como butorfanol, morfina e metadona possuem a capacidade de reduzir a CAM do isoflurano em diferentes espécies de aves (ESCOBAR et al., 2012; VELA et al., 2014; ESCOBAR et al., 2016). Em estudo de infusão alvo-controlada de fentanil em aves, observou-se redução de 55 % da CAM do isoflurano, no entanto, os efeitos temporais não foram mensurados (PAVEZ et al., 2011). Desta forma, torna-se necessária a avaliação do efeito da administração de dose única de fentanil e a duração deste possível efeito em função do tempo para avaliar a aplicabilidade do uso deste fármaco em dose única ou intermitente.

## 1.2 Revisão de Literatura

Os anestésicos gerais inalatórios induzem anmésia, hipnose e imobilidade, propriedades fundamentais para causar anestesia geral nos pacientes (SONNNER et al., 2003; SOLT; FORMAN, 2007). O isoflurano é considerado o anestésico de escolha para aves por proporcionar rápida e suave indução e pela recuperação anestésica não ser dependente das vias metabólicas ou excretoras (JOYNER et al., 2008).

Existem dois métodos para a determinação da CAM dos agentes inalatórios, o *bracketing design*, no qual a CAM é determinada para cada indivíduo, obtida pela média entre a menor concentração anestésica que impede o movimento e a maior concentração anestésica que permite o movimento (MERKEL; EGER, 1963). O método *up-and-down* é utilizado para inferir a CAM de populações, onde a resposta (movimento ou ausência movimento) de cada animal a uma única concentração do

anestésico é avaliado e ajustado a um modelo de regressão logística (DIXON, 1965).

O valor médio da CAM do isofluorano de maneira geral não diverge nas diferentes espécies de aves, sendo 1,34 Vol % em grouse-canadenses (LUDDERS; RODE; MITCHELL, 1989), 1,30 Vol % em patos-reais (LUDDERS; MITCHELL; RODE, 1990), 1,44 Vol % em cacatuas (CURRO; BRUNSON; PAUL-MURPHY, 1994), 1,25 Vol % em galinhas (NAGANOBU; HAGIO, 2000), 1,07 Vol % em papagaios (MERCADO et al., 2008) e 1,06 Vol % em abutres-pretos (KIM et al., 2011). Contudo, o valor médio da CAM do isofluorano para búteos-de-cauda-vermelha foi de 2,05 Vol % e para pombos de 1,8 Vol %, um pouco mais elevada do que aquela descrita na maioria dos estudos em aves (PAVEZ et al., 2011; BOTMAN et al., 2016).

O uso de um único fármaco não proporciona todos os efeitos desejados em uma anestesia geral e com isso, a anestesia balanceada pode melhorar a qualidade e a segurança da manutenção anestésica (BRANSON, 2013). Desta maneira, a associação de fármacos opioides à anestesia inalatória pode potencialmente reduzir o requerimento dos anestésicos inalatórios e com isso diminuir a incidência de efeitos cardiorrespiratórios adversos, além de induzir analgesia (GUNKEL; LAFORTUNE, 2005). O butorfanol reduziu a CAM do isofluorano em 11 % em papagaios-do-congo e em 25 % em cacatuas; sua associação com sevofluorano em galinhas-d'angola reduziu em 21 % o requerimento do anestésico inalatório (CURRO, 1994; CURRO; BRUNSON; PAUL-MURPHY, 1994; ESCOBAR et al. 2012). A administração intravenosa de 3 mg/kg de morfina reduziu a CAM do isofluorano em 52 % em galinhas (CONCANNON; DODAM; HELLYER, 1995). Vela et al. (2014) relataram que a aplicação intramuscular de 3 e 6 mg/kg de morfina reduziu em 15 % e 22 % a CAM do isofluorano em galinhas, respectivamente. A aplicação intramuscular de 3 mg/kg de metadona em galinhas não causou redução da CAM do isofluorano, contudo, a dose de 6 mg/kg reduziu a CAM em 29 % (ESCOBAR et al., 2016).

O fentanil é um opioide agonista de receptores  $\mu$  com curta latência e duração (KUKANICH; WIESE, 2015). Em humanos produz efeito analgésico com pico máximo de ação em cinco minutos e duração de 30 minutos (GUTSTEIN; AKIL,

2001). Em cacatuas, o fentanil é rapidamente absorvido quando administrado pela via intramuscular, com meia-vida de eliminação entre 1,2 a 1,4 horas nas doses de 10 e 20 µg/kg, respectivamente (HOPPES et al., 2003).

O efeito analgésico de duas diferentes doses de fentanil foi avaliado em cacatuas. A menor dose (20 µg /kg IM) não produziu analgesia, contudo manteve as concentrações plasmáticas, consideradas analgésicas em humanos, durante 2 horas. No entanto, uma dose de 200 µg /kg, SC produziu analgesia em algumas aves (HOPPES et al., 2003).

A infusão alvo-controlada do fentanil pode causar redução da CAM do isofluorano em diversas espécies animais como caninos, suínos, equinos, cabras e coelhos (MURPHY; HUG, 1982; MOON et al., 1995; THOMASY et al., 2006; DZIKITI et al., 2011; BARTER; HAWKINS; PYPENDOP, 2015). Há apenas um estudo dos efeitos do fentanil sobre a CAM do isofluorano em aves, descrevendo uma redução do requerimento anestésico em até 55 % (PAVEZ et al., 2011). Neste estudo, entretanto, o fentanil foi administrado por meio de infusão alvo-controlada e os efeitos temporais de uma administração única não foram estudados.

### **1.3 Justificativa**

A associação de fentanil pode reduzir o requerimento do isofluorano durante a manutenção da anestesia inalatória em aves. Sendo assim, além de prover analgesia e potencializar a ação anestésica, o fentanil pode atenuar ou reduzir os efeitos adversos dos agentes inalatórios. Contudo, torna-se necessário a avaliação do efeito temporal da administração de fentanil sobre a CAM do isofluorano para se determinar a aplicabilidade do uso deste fármaco em dose única ou intermitente.

### **1.4 Hipótese**

A administração intravenosa de fentanil pode induzir uma redução dose-dependente da CAM do isofluorano por um período mínimo de 15 minutos, possibilitando seu uso por meio de administração única ou intermitente durante a manutenção da anestesia inalatória em galinhas. Além disso, a associação do

fentanil com o isoflurano não deve potencializar a depressão cardiorrespiratória induzida pela anestesia inalatória.

### **1.5 Objetivos Gerais**

Determinar os efeitos da administração de dose única de fentanil sobre a CAM do isoflurano em galinhas e avaliar a segurança cardiorrespiratória desta associação.

### **1.6 Objetivos Específicos**

Determinar o efeito da administração de fentanil em duas diferentes doses pela via intravenosa sobre a CAM do isoflurano em tempos específicos, por meio do método *up-and-down* e avaliar as variáveis fisiológicas após a administração do fármaco. Em um segundo momento, avaliar os efeitos cardiorrespiratórios da dose que causou maior redução da CAM do isoflurano em galinhas anestesiadas sob ventilação espontânea.

## 1.7 Referências

- BARTER, L. S.; HAWKINS, M. G.; PYPENDOP, B.H.; Effects of fentanyl on isoflurane minimum alveolar concentration in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). **American Journal of Veterinary Research**, v. 76, n. 2, p. 111-115, 2015.
- BOTMAN, J.; DUGDALE, A.; GABRIEL, F.; VANDEWEERD, J. Cardiorespiratory parameters in the awake pigeon and during anaesthesia with isoflurane. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 1, p. 63-71, 2016.
- BRANSON, K.R. Anestesia injetável e técnicas alternativas. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones: Anestesia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013. cap 110. p. 305-334.
- CONCANNON, K.T.; DODAM, J.R.; HELLYER, P.W. Influence of a mu- and kappa-opioid agonist on isoflurane minimal anesthetic concentration in chickens. **American Journal of Veterinary Research**, v. 56, n. 6, p. 806-811, 1995.
- CURRO, T. G.; BRUNSON, D. B.; PAUL-MURPHY, J. Determination of the ED50 of isoflurane and evaluation of the isoflurane-sparing effect of butorphanol in cockatoos (*Cacatua spp.*). **Veterinary Surgery**, v. 23, n. 5, p. 429-433, 1994.
- CURRO, T.G. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of butorphanol and flunixin in psittaciformes. In **Association of Avian Veterinarians Conference**, p. 17-19. 1994.
- DIXON, W.J. The up-and-down method for small samples. **Journal of the American Statistic Association**, v.60, p.967-978, 1965.
- DORRESTEIN, G.M. The pharmacokinetics of avian therapeutics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 21, n. 6, p. 1241-1264, 1991.
- DZIKITI, T. B.; STEGMANN, G. F.; DZIKITI, L. N.; HELLEBREKERS, L. J. Effects of fentanyl on isoflurane minimum alveolar concentration and cardiovascular function in mechanically ventilated goats. **Veterinary Record**, v. 168, n. 16, p. 429, doi: 10.1136/vr.d999, 2011.
- ESCOBAR, A.; ROCHA, R. W.; PYPENDOP, B. H.; ZANGIROLAMI FILHO, D.; SOUSA S. S.; VALADÃO, C. A. A. Effects of methadone on the minimum anesthetic concentration of isoflurane, and its effects on heart rate, blood pressure and ventilation during isoflurane anesthesia in hens (*Gallus gallus domesticus*). **PloS One**, v. 11, n. 3, doi: 10.1371/journal.pone.0152546, 2016.

ESCOBAR, A.; THIESEN, R.; VITALIANO, S. N.; BELMONTE, E. A.; WERTHER, K.; VALADÃO, C. A. A. Cardiorespiratory effects of isoflurane anesthesia in crested caracaras (*Caracara plancus*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 42, n. 1, p. 12-17, 2011.

ESCOBAR, A.; VALADÃO C. A. A; BROSNAN, R. J.; DENICOL, A. C.; FLORES F. N.; THIESEN R.; COELHO, C. M. M. Effects of butorphanol in the minimum anesthetic concentration of sevoflurane in guinea fowl (*Numida meleagris*). **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 2, p. 183-188, 2012.

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

GUTSTEIN, H.B.; AKIL, H. Opioids analgesics. In: HARMAN, J. G.; LIMBIRD, L.E.; GOODMAN GILMAN A. **The pharmacological basis of therapeutics**. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 569-619.

HALL, L. W.; CLARKE K. W.; TRIM C. M.: Anaesthesia of birds, laboratory animals and wild animals. In \_\_\_\_\_. **Veterinary Anaesthesia**. WB Saunders Co, 2001, p. 463-479.

HOPPE, S.; FLAMMER, K.; HOERSCH, K.; PAPICH, M.; PAUL-MURPHY, J. Disposition and Analgesic Effects of Fentanyl in White Cockatoos (*Cacatua alba*). **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v.17, n. 3, p. 124–130, 2003.

JOYNER, P.H.; JONES, M.P.; WARD, D.; GOMPF, R.E.; ZAGAVA, N.; SLEEMAN, J.M. Induction and recovery characteristics and cardiopulmonary effects of sevoflurane and isoflurane in bald eagles. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 10, p. 13-22, 2008.

KIM, Y. K.; LEE S. S.; SUH, E. H.; LEE, L.; LEE, H. C.; LEE, H. J.; YEON, S. C. Minimum anesthetic concentration and cardiovascular dose-response relationship of isoflurane in cinereous vultures (*Aegypius monachus*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 42, n. 3, p. 499-503, 2011.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J. Opioids. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5. ed. United States Of America: Wiley Blackwell, 2015. cap 11. p. 207-226.

LUDDERS, J. W. Comparative Anesthesia and Analgesia of Birds. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5. ed. United States Of America: Wiley Blackwell, 2015. cap. 43. p. 800-816.

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

LUDDERS, J. W.; RODE, J.; MITCHELL, G. S. Isoflurane anesthesia in sandhill cranes (*Grus canadensis*): minimal anesthetic concentration and cardiopulmonary dose-response during spontaneous and controlled breathing. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 68, n. 4, p. 511–516, 1989.

MCGRATH, C.J.; LEE, J. C.; CAMPBELL, V.L. Dose-response anesthetic effects of ketamine in the chicken. **American Journal of Veterinary Research**, v. 45, n. 3, p. 531-534, 1984.

MCLLHONE, A. E.; BEAUSOLEIL, N. J.; JOHNSON, C. B.; MELLOR, D. J. Effects of isoflurane, sevoflurane and methoxyflurane on the electroencephalogram of the chicken. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 6, p. 613-620, 2014.

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

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

MOON, P. F.; SCARLETT, J. M.; LUDDERS, J. W., CONWAY, T. A.; LAMB, S. V. Effect of fentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in swine. **Anesthesiology**, v. 83, 535-542, 1995.

MURPHY M. R.; HUG, C.C. The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC. **Anesthesiology**, v. 57, n. 6, p. 485–488, 1982.

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

PAVEZ, J. C.; HAWKINS, M. G.; PASCOE, P. J.; KNYCH, H. K.; KASS, P. H. Effect of fentanyl target-controlled infusions on isoflurane minimum anaesthetic concentration and cardiovascular function in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*). **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v. 38, p. 344-351, 2011.

PHAIR, K. A.; LARSEN, R. S.; WACK, R. F; SHILO-BENJAMINI, Y.; PYPENDOP, B. H. Determination of the minimum anesthetic concentration of sevoflurane in thick-billed parrots (*Rhynchopsitta pachyrhyncha*). **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 9, p. 1350-1355, 2012.

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

SCHMITT, P. M., GÖBEL, T., TRAUTVETTER, E. Evaluation of pulse oximetry as a monitoring method in avian anesthesia. **Journal of of Avian Medicine and Surgery**, v. 12, n. 2, p. 92 - 99, 1998.

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

SONNER, J. M.; ANTOGNINI, J. F.; DUTTON, R. C.; FLOOD, P.; GRAY, A. T.; HARRIS, A.; HOMANICS, G. E.; KENDIG, J.; ORSER, B.; RAINES, D. E.; TRUDELL, J.; VISSEL, B.; EGER II, E. I. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. **Anesthesia Analgesia**, v. 97, n. 3, p. 718–740, 2003.

STEFFEY, E. P.; MAMA, K. R.; BROSNAN, R. J. Inhalation Anesthetics. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5. ed. United States Of America: Wiley Blackwell, 2015. cap 16. p. 297-331.

THOMASY, S. M.; STEFFEY, E. P.; MAMA, K. R.; SOLANO, A.; STANLEY, S. D. The effects of iv fentanyl administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. **British Journal of Anaesthesia**, v. 97, n. 2, p. 232-237, 2006.

THOMSEN, J. B.; MULLIKEN, T. A. Trade in neotropical psittacines and its conservation implications. In: BEISSENGER, S. R.; SNYDER, N. F. R. **New York parrots in crisis: solutions from conservation biology**. Washington, DC: Smithsonian Institution Press, 1992. p. 288.

VELA, D. B.; ROCHA, R. W.; SOUSA, S. S.; ZANGIROLAMI FILHO, D.; VALADAO, C. A. A.; ESCOBAR, A. . Efeitos da morfina sobre a concentração anestésica mínima (CAM) do isofluorano em galinhas (*Gallus gallus domesticus*). In: XI Congresso Brasileiro de Anestesiologia Veterinária. **Ars Veterinária**, v. 30, n. 3, p. 89, 2014.

**CAPÍTULO 2 – Efeitos da administração de fentanil na concentração anestésica mínima e nas variáveis cardiorrespiratórias de galinhas (*Gallus gallus domesticus*) anestesiadas com isofluorano**

**Autores:** Rozana Wendler da Rocha<sup>\*</sup>, André Escobar<sup>\*</sup>, Bruno Henri Pypendop<sup>‡</sup>, Darcio Zangirolami Filho<sup>\*</sup>, Roberto Thiesen<sup>‡</sup>, Fábio Nelson Gava<sup>§</sup>, Carlos Augusto Araújo Valadão<sup>\*</sup>

**Instituições:**

<sup>\*</sup> Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, São Paulo, Brasil

<sup>‡</sup> Departamento de Ciências Cirúrgicas e Radiológicas, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade da Califórnia, Davis, CA, USA

<sup>†</sup> Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>§</sup> Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

**Correspondência:**

André Escobar

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista

Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane s/n

Jaboticabal, SP 14884-900

**E-mail:** aescobarvet@yahoo.com.br

**Cabeçalho:** Isofluorano e fentanil em galinhas.

## Resumo

**Objetivo** Objetivou-se avaliar os efeitos temporais do fentanil sobre a concentração anestésica mínima do isofluorano e os efeitos cardiorrespiratórios desta associação em galinhas.

**Desenho experimental** Estudo experimental prospectivo.

**Métodos** O valor médio da CAM de dezessete galinhas adultas pesando  $1,8 \pm 0,2$  kg foi pré-determinada pelo método *bracketing*. Na primeira fase do estudo, foi avaliado o efeito do fentanil sobre a CAM do isofluorano pelo método *up-and-down*. Para isso, as aves foram anestesiadas sob ventilação controlada e mantidas com uma porcentagem da sua CAM individual. Realizou-se a aplicação intravenosa de fentanil ( $10$  ou  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$ ) e foi avaliado o movimento em resposta ao estímulo elétrico após 5, 15 e 30 minutos da aplicação. Na segunda fase, as aves foram anestesiadas com 80 % da CAM individual do isofluorano sob ventilação espontânea. Avaliaram-se as variáveis cardiorrespiratórias antes e após a aplicação intravenosa de  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil, por um período de 30 minutos. A redução da CAM do isofluorano foi estimada por meio de regressão logística e calculou-se o intervalo de confiança de Wald de 95 %. Os dados das variáveis fisiológicas foram analisadas pelo teste de ANOVA de uma única via com repetições múltiplas, seguido pelo teste de Tukey.

**Resultados** Aos cinco e 15 minutos após a administração de  $10 \mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil a redução da CAM foi de 18 % (6,1 a 29,1) e 6 % (-0,6 a 12,9), respectivamente. A aplicação de  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil reduziu a CAM em 43 % (13,3 a 71,9) e 13 % (-0,9 a 27,3) aos cinco e 15 minutos, respectivamente. Não houveram alterações cardiorrespiratórias clinicamente significativas após a aplicação de  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil. Os valores de  $\text{PaCO}_2$  foram maiores após 15 ( $39 \pm 5$  mmHg) e 30 minutos ( $39 \pm 4$  mmHg) quando comparados com T1CAM ( $36 \pm$

6 mmHg). Em T0,8 CAM o valor da  $PEtCO_2$  ( $50 \pm 6$  mmHg) foi estatisticamente maior que T1CAM ( $44 \pm 4$  mmHg).

**Conclusão e relevância clínica** O fentanil reduziu de forma dose-dependente a CAM do isoflurano após 5 minutos da administração e não promoveu depressão cardiorrespiratória significativa em galinhas anestesiadas sob ventilação espontânea. Sua aplicabilidade na rotina clínica torna-se limitada, já que a duração do efeito foi curta.

**Palavras-chave:** Analgésicos opioides, anestesia balanceada, aves, eletrocardiografia, hemogasometria

## Introdução

O isofluorano é o anestésico inalatório mais utilizado na anestesia em aves, principalmente devido ao seu baixo coeficiente de solubilidade sangue/gás, que permite rápida indução e recuperação anestésica e a eliminação não ser dependente das vias metabólicas ou excretoras (Ludders, 2015). O índice anestésico deste agente é menor em aves, o que sugere que induz maior efeito depressor sobre a ventilação nas aves (Ludders et al. 1988; Ludders et al. 1990; Regan, 1967).

Atualmente, fármacos injetáveis vêm sendo associados à anestesia inalatória vem sendo usadas com a finalidade de reduzir efeitos adversos dos agentes voláteis, principalmente os efeitos cardiorrespiratórios, aumentando, assim, a qualidade e segurança anestésica (Gunkel & Lafortune, 2005). A administração intravenosa (IV) de 3 mg kg<sup>-1</sup> de morfina reduziu a CAM do isofluorano em 52 % em galinhas (Concannon et al. 1995). A aplicação intramuscular (IM) de 1 mg kg<sup>-1</sup> de butorfanol reduziu a CAM do isofluorano em 11 % em papagaios-do-congo e 25 % em cacatuas (Curro 1994; Curro et al. 1994). No entanto, nenhum desses estudos avaliou o efeito temporal da administração de opioides sobre a CAM do isofluorano. A administração de 4 mg kg<sup>-1</sup> IV de butorfanol em galinhas d'angola, reduziu a CAM do sevofluorano em 21 % e 11 % após 15 minutos e 30 minutos, respectivamente (Escobar et al. 2012). A aplicação de 3 mg kg<sup>-1</sup> IM de metadona não alterou a CAM e a dose de 6 mg kg<sup>-1</sup> reduziu a CAM do isofluorano em 29 % em galinhas (Escobar et al. 2016). A aplicação de 3 e 6 mg kg<sup>-1</sup> IM de morfina em galinhas, reduziu a CAM do isofluorano em 15 % e 22 % após 15 minutos da administração (Vela et al. 2014).

O fentanil é um opioide agonista de receptores  $\mu$  com rápido início e término de efeito, quando administrado em uma única dose intravenosa (Kukanich & Wiese 2015). O efeito de

diferentes infusões alvo-controladas de fentanil sobre a CAM do isofluorano foi estudada em búteos-de-cauda-vermelha, demonstrando redução dose-dependente de até 55 % (Pavez et al. 2011). No conhecimento dos autores, não existem estudos avaliando os efeitos temporais da administração única de fentanil sobre a CAM do isofluorano em aves e sobre os parâmetros cardiorrespiratórios.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos temporais da administração de fentanil sobre a CAM do isofluorano e avaliar os efeitos cardiorrespiratórios da dose que causou maior redução da CAM do isofluorano em galinhas. A hipótese é que a administração intravenosa de fentanil pode induzir uma redução dose-dependente da CAM do isofluorano por um período mínimo de 15 minutos, possibilitando seu uso por meio de administração única ou intermitente durante a manutenção da anestesia inalatória em galinhas. Além disso, a associação do fentanil com o isofluorano não deve potencializar a depressão cardiorrespiratória induzida pela anestesia inalatória.

## **Material e Métodos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da instituição sob protocolo número 008078/13.

## **Fase 1 – Efeitos da administração de fentanil sobre a CAM do isofluorano**

### **Animais**

Foram utilizadas dezessete galinhas ISA Brown com idade entre 8 e 13 meses e pesando  $1,8 \pm 0,2$  kg. As aves foram mantidas em baia coletiva (3 x 4 x 3m) com ração comercial e água *ad libitum*. Todos os animais foram vermifugados com piperazina (Proverme; Tortuga Cia Zootécnica Agrária, Brazil) e submetidos a exame físico, análise de hemograma, ácido úrico e AST e somente as aves consideradas híginas foram incluídas no estudo. As aves não foram submetidas a jejum prévio à anestesia e um período mínimo de uma semana foi aguardado entre as anestésias.

### **Anestesia e Instrumentação**

As aves foram contidas fisicamente e a indução da anestesia foi realizada utilizando isofluorano (Isoforine; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Brasil) vaporizado (Isoflurane Sigma Delta Vaporizer; Penlon Inc., EUA) em oxigênio via máscara facial em circuito tipo Bain (Figura 1A). Durante a indução, a taxa de vaporização foi ajustada em 5 Vol % e o fluxo de oxigênio para  $3 \text{ L min}^{-1}$ . Após a perda do tônus muscular e do reflexo palpebral, a intubação orotraqueal foi realizada com tubo endotraqueal 3,0 mm (Figura 1B), cujo *cuff* não foi inflado e o fluxo de oxigênio foi reduzido para  $1 \text{ L min}^{-1}$ .

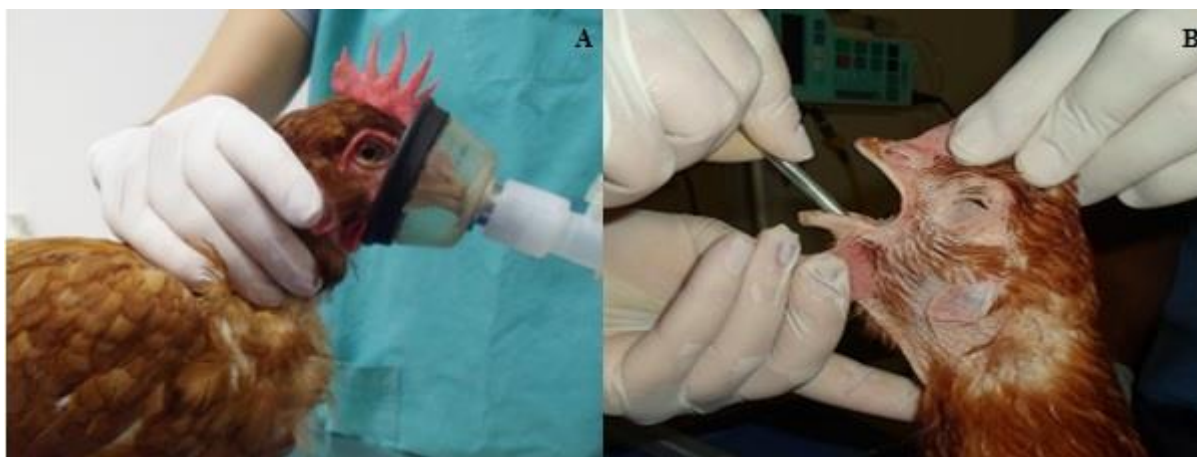


**Figura 1.** Imagem da indução anestésica com isofluorano via máscara facial (A) e intubação orotraqueal em galinha (B).

As aves foram posicionadas em decúbito dorsal e ventilação por pressão positiva intermitente (HB Hospitalar Indústria e Comércio Ltda, Brasil) foi realizada utilizando um circuito sem reinalação de gases, com frequência respiratória de 8 a 12 ciclos por minutos, com pico de pressão inspiratória máximo de 15 cm H<sub>2</sub>O e a relação inspiração-expiração de 1:3. Amostras de gases ao final da expiração foram coletadas durante 7 a 10 expirações usando uma seringa de vidro conectada a um cateter 3.5 F (Tom Cat 3.5F Fr; Ortovet, Brasil) cuja ponta estava posicionada próxima à extremidade distal do tubo endotraqueal. Foram monitoradas a pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO<sub>2</sub>) e a concentração expirada de isofluorano (ET<sub>ISO</sub>) pelo analisador de gases (Infra red gas analyzer DX-Ajaga-1 (AGA); Dixtal, Brasil). Após a indução, a taxa de vaporização foi reduzida para 2 Vol % e a frequência respiratória e o pico de pressão inspiratória foram ajustados para a manutenção da normocapnia (PEtCO<sub>2</sub> entre 30 e 40 mmHg). A calibração do analisador de gases foi realizada previamente utilizando ar ambiente e amostras de gases com três diferentes concentrações conhecidas de isofluorano, sendo estas de 0,5, 1,5 e 3,0 % (Isoflurane in N<sub>2</sub> and O<sub>2</sub>; White Martins Gases Industriais SA, Brasil) Os valores obtidos pelo analisador de gases foram

corrigidos por meio de uma fórmula de regressão linear, gerada pela leitura dos gases anestésicos com concentrações conhecidas.

A cateterização da veia ulnar foi realizada com cateter 24 Gauge (BD Angiocath; BD, Brasil) para a administração do fentanil (Fentanest; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Brasil) e de solução de NaCl 0,9 % na taxa de  $5 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  (Bolsa Flexível Sapp-Flex; Laboratório Sanobiol Ltda. Brasil) por meio de bomba de infusão de seringa (Medfusion 2010i; Medex Inc., GA, EUA). O sensor de oximetria de pulso (Dixtal 2010; Dixtal, Brasil) foi posicionado em um dos dígitos da ave para determinar a frequência cardíaca (FC). A pressão arterial não invasiva (PANI) foi monitorada por meio de Doppler ultrassônico (Ultrasonic Doppler flow detector model 812; Parks Medical Eletronic Inc, Brasil) posicionado sobre a artéria metatársica imediatamente distal ao manguito, cuja largura representava 40 a 50 % da circunferência da pata da ave. A temperatura cloacal (T) foi monitorada com termômetro de mercúrio (Veterinary Thermometer; Incoterm, Brasil) e mantida entre 40 e 41 °C com o auxílio de lâmpada de calor, colchão térmico de água (T/Pump; Gaymar, NY, EUA) e bolsas de água quente. As variáveis fisiológicas foram avaliadas e registradas imediatamente antes de cada estímulo elétrico.

### **Determinação da CAM do isofluorano**

O valor médio da CAM individual de treze aves determinada em triplicata pelo método *bracketing*, em estudo prévio foi de  $1,1 \pm 0,1 \%$  (Escobar et al. 2016). Contudo, a CAM individual de quatro aves foi determinada neste estudo devido à necessidade de inclusão de novos animais para a realização da regressão logística para a avaliação do efeito do fentanil sobre a CAM do isofluorano.

Finalizada a instrumentação, para esses quatro animais, a  $ET_{ISO}$  foi ajustada para 1,2 Vol % e mantida constante por 15 minutos antes do estímulo, para que houvesse equilíbrio entre a pressão parcial do anestésico no sangue e no sistema nervoso central (SNC). Duas agulhas, distantes um centímetro uma da outra, foram inseridas no tecido subcutâneo da face medial da coxa das aves, conforme a Figura 2, e ligadas a um estimulador elétrico (SD9 Square Pulse Stimulator; Astro-Med Inc, RI, EUA). O estímulo elétrico preconizado foi de 15 V, 50 Hz, 6,5 ms por período de um minuto ou até a observação de respostas positivas (Laster et al. 1993). Foi considerada uma resposta positiva ao estímulo a ocorrência de movimento, como por exemplo, a batida de asas e movimentos da pata contralateral, cabeça ou da cauda. Em seguida, a  $ET_{ISO}$  foi aumentada em 10 % após uma resposta positiva ou reduzida em 10 % na ausência desta. O estímulo foi repetido 15 minutos após a alteração da  $ET_{ISO}$ . A CAM, determinada em triplicata, foi definida pela média de dois valores consecutivos de fração expirada de isofluorano que permitiram e preveniram um movimento. A CAM de cada ave foi corrigida para pressão atmosférica ao nível do mar, já que a pressão barométrica do local do estudo foi de 716 mmHg. Para isso foi utilizada a seguinte fórmula: CAM (%) ao nível do mar = CAM individual (%) X (716/760) (Mama et al. 1999).

### **Efeito do fentanil sobre a CAM do isofluorano**

Para avaliar o efeito da administração única de fentanil sobre a CAM do isofluorano em galinhas, o método *up-and-down* foi utilizado de acordo com Dixon (1965). Este método permite a avaliação da redução da CAM do isofluorano em tempos predeterminados para uma população específica. A resposta (movimento ou ausência de movimento) de cada animal a uma única concentração de isofluorano, após a administração de fentanil, foi avaliada em

diferentes intervalos de tempo e analisados por um modelo de regressão logística para calcular a CAM do isoflurano (probabilidade de 50 % dos animais se moverem).

Na primeira ave,  $ET_{ISO}$  foi ajustada para 80 % da CAM individual e um período de 15 minutos foi aguardado para o equilíbrio da concentração expirada com o SNC. Os gases expirados para a análise da  $ET_{ISO}$  foram coletados em triplicata e a média dos valores foi registrada. Após a mensuração das variáveis fisiológicas, foi administrado  $10 \mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil na veia ulnar durante um minuto, utilizando bomba de infusão de seringa (Medfusion 2010i; Medex Inc., GA, EUA). Depois de quatro minutos, FC,  $PEtCO_2$ , PANI e T foram registrados. Cinco minutos após a aplicação do fentanil, um estímulo elétrico foi aplicado conforme descrito anteriormente.



**Figura 2.** Imagem do posicionamento das agulhas inseridas no tecido subcutâneo da face medial da coxa de galinha anestesiada com isoflurano.

Se o animal não se movesse após o primeiro estímulo (assumindo que o efeito anestésico de isofluorano mais fentanil foram superiores ou equivalentes a 1,0 CAM de isofluorano), o estímulo elétrico era repetido aos 15 minutos após a administração de fentanil e a cada 15 minutos, até se observar uma resposta positiva, mostrando que os efeitos imobilizantes de isofluorano mais fentanil foram inferiores a 1,0 CAM de isofluorano. Sendo assim, foi assumido, por razões estatísticas, que os animais iriam se mover nos próximos momentos a anestesia foi interrompida e os animais foram recuperados da anestesia. A  $ET_{ISO}$  utilizada para a próxima ave testada dependia da resposta da ave anterior, e assim subsequentemente. Se a primeira ave apresentasse uma resposta positiva ao estímulo aos cinco minutos após a administração de fentanil, a  $ET_{ISO}$  para a próxima ave era ajustada para 90 % da CAM individual. Caso contrário, se a primeira ave apresentasse uma resposta negativa, a  $ET_{ISO}$  para a próxima ave era ajustada para 70 % da CAM individual. Para obter melhores estimativas do modelo de regressão logística, alguns animais foram testados com 100 % da CAM do isofluorano e o estímulo elétrico foi realizado apenas aos cinco minutos após a administração de fentanil. Neste caso, assumiu-se que os animais teriam a mesma resposta nos tempos subsequentes para a análise estatística.

Após intervalo mínimo de uma semana, as galinhas foram novamente anestesiadas para o estudo da administração de  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil sobre a CAM do isofluorano, realizado com a mesma metodologia descrita.

### **Tempos Anestésicos**

Adicionalmente foram coletados dados relativos aos tempos de:

- indução da anestesia (tempo entre o início da administração de isofluorano até a intubação);
- instrumentação (tempo entre a intubação endotraqueal e colocação de sensores de monitoração);
- realização do estudo (intervalo entre a administração do fentanil e o fim da administração do anestésico);
- extubação (intervalo entre o fim da administração do anestésico e remoção do tubo endotraqueal);
- deambulação (tempo entre o final da administração do anestésico até a ave retornar a posição bipedal).

### **Análise dos Dados**

As variáveis fisiológicas das aves foram testadas para normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados com distribuição simétrica foram avaliados utilizando ANOVA de uma única via, seguido pelo teste de Tukey. Dados com distribuição assimétrica foram avaliados pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Tukey. Os tempos de extubação e de deambulação para os animais que receberam 10 ou 30  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  de fentanil foram comparados usando o teste t não pareado ou o teste de Mann-Whitney para dados com distribuição simétrica e assimétrica, respectivamente. Os resultados foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

Para calcular a redução da CAM do isofluorano após a administração das doses de fentanil, os dados de cada intervalo de tempo foram analisados por meio de regressão logística e esta foi considerada quando a probabilidade de movimento foi de 50 %. O intervalo de confiança de

Wald de 95 % foi calculado e a redução da CAM foi considerada significativa se o valor fosse positivo e o intervalo de confiança de 95 % não incluísse o número 0. As análises foram realizadas com o auxílio do programa SigmaPlot (versão 11.0 – Systat Software, 2008).

## **Fase 2 – Efeitos cardiorrespiratórios da administração de fentanil**

### **Animais**

Foram utilizadas sete galinhas ISA Brown adultas híginas pesando  $1,8 \pm 0,2$  kg e com 11 meses de idade. As aves foram mantidas em uma baia coletiva (3 x 4 x 3m) com água e ração comercial *ad libitum*. Foram vermifugadas com piperazina, submetidas a exame físico e hematológico e somente aves híginas foram incluídas no estudo. As aves não foram submetidas a jejum antes do procedimento anestésico.

### **Instrumentação**

A anestesia geral foi induzida com isofluorano via máscara facial e circuito tipo Bain, com vaporizador regulado para 5 Vol % em fluxo de  $3 \text{ L min}^{-1}$  de oxigênio. Após a perda do tônus muscular, as aves foram intubadas com sonda endotraqueal 3,0 mm, cujo *cuff* não foi inflado e o fluxo de oxigênio foi reduzido para  $1 \text{ L min}^{-1}$ . As aves foram mantidas em decúbito dorsal sob ventilação espontânea, cuja concentração ao final da expiração de isofluorano foi ajustada para 100 % da CAM individual, previamente determinada. Os gases ao final da expiração foram colhidos com uma de seringa de vidro conectada a um cateter cuja ponta estava

posicionada próxima à extremidade distal do tubo endotraqueal. Foram monitoradas a  $PEtCO_2$ , a  $ET_{ISO}$  e a frequência respiratória ( $f$ ) pelo analisador de gases. Previamente à indução anestésica e durante o experimento, realizou-se a calibração do equipamento.

A veia ulnar foi canulada com cateter 24 Gauge para a infusão de  $5 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  de solução de NaCl 0,9 % e de fentanil por meio de bomba de infusão de seringa, como ilustrado na figura 3. Um cateter 24 Gauge foi colocado na artéria ulnar, como ilustrado na Figura 3, para monitoração da pressão invasiva por meio de um transdutor de pressão posicionado na altura do osso coracóide e conectado a um monitor multiparamétrico (Dixtal 2010; Dixtal, Brasil).

Por meio do cateter arterial, amostras sanguíneas de 0,5 mL foram colhidas com seringas previamente heparinizadas com heparina sódica (Hemofol; Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Brasil) para aferição dos parâmetros hemogasométricos e eletrolíticos sanguíneos (Omni C; Roche Diagnostics, Brasil) cujos valores foram corrigidos para a temperatura corpórea da ave. Foram avaliados os valores de pH, pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $PaO_2$ ), pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ( $PaCO_2$ ), bicarbonato ( $HCO_3^-$ ), excesso de base (EB), sódio ( $Na^+$ ), cloreto ( $Cl^-$ ) e cálcio ionizado (iCa). Eletrodos foram fixados em ambas as asas e patas e o eletrocardiograma (ECG) foi registrado (ECGPC; TEB, Brasil). A T foi monitorada com termômetro de mercúrio e mantida entre 40 e 41 °C com o auxílio de lâmpada de calor, bolsas de água quente e colchão térmico.

### **Avaliação cardiorrespiratória**

Ao término da instrumentação, as variáveis cardiorrespiratórias basais (FC,  $f$ ,  $PEtCO_2$ , pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), T e valores hemogasométricos e séricos de eletrólitos sanguíneos arteriais) foram avaliadas com

as aves anestesiadas com 100 % da CAM individual de isofluorano (1CAM). A  $ET_{ISO}$  foi reduzida para 80 % da CAM individual e um período de 15 minutos foi aguardado para a equivalência da concentração anestésica com o SNC. Os parâmetros foram então novamente avaliados (0,8CAM). Em seguida, foi realizada a administração intravenosa de 30  $\mu\text{g/kg}$  de fentanil durante um minuto por meio de bomba de infusão de seringa.

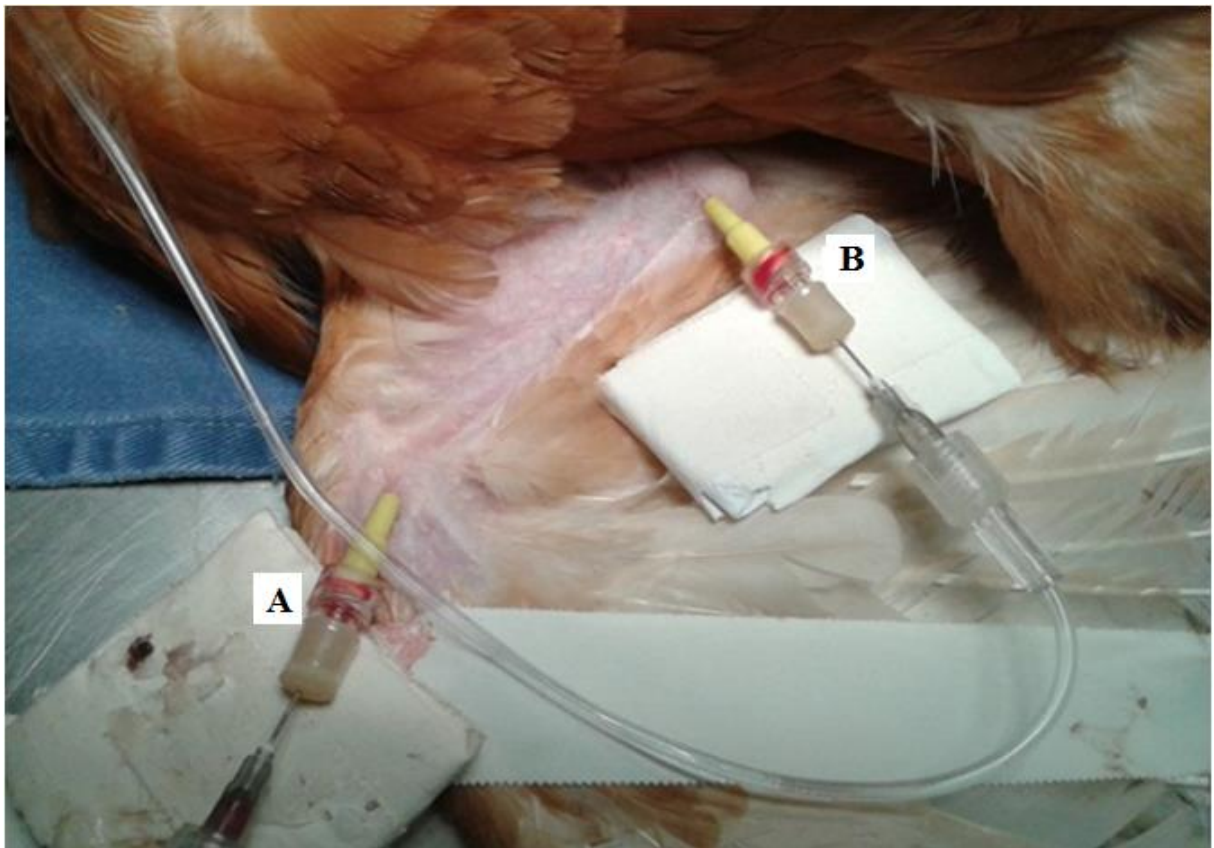


**Figura 3.** Imagem de cateteres inseridos na artéria ulnar (A) e veia ulnar (B) em galinha anestesiada com isofluorano.

A monitoração das variáveis cardiorrespiratórias foi feita após 1, 5, 10, 15 e 30 minutos da administração (Figura 4). As variáveis hemogasométricas e eletrolíticas foram avaliadas em 1CAM, 0,8CAM, 5, 15, 30 minutos.

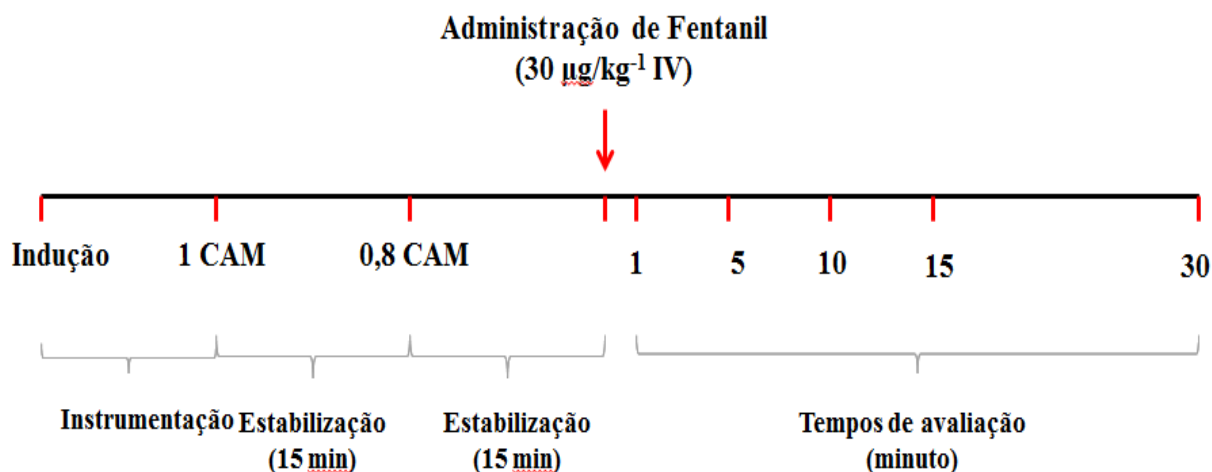


**Figura 4.** Ilustração esquemática dos tempos de mensuração das variáveis cardiorrespiratórias após a aplicação intravenosa de fentanil em galinhas anestesiadas com isoflurano.

### Análise estatística

As variáveis fisiológicas foram testadas para normalidade pelo teste Shapiro-Wilk. Os dados nos diferentes momentos após a aplicação de fentanil foram comparados com 1CAM e 0,8CAM. Para os dados com distribuição simétrica, foi realizada análise de variância de uma única via com repetições múltiplas (ANOVA RM), seguido pelo teste de Tukey. Estes dados estão reportados com valores de média  $\pm$  DP. Os dados com distribuição assimétrica foram analisados pelo teste de Friedman, seguido pelo teste de Tukey. Estes estão reportados como mediana (mínimo – máximo). Os testes foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa SigmaPlot (versão 11.0 – Systat Software, 2008).

## Resultados

### Fase 1

A CAM individual foi determinada em três aves e a média foi de  $1,1 \pm 0,1$  %. Neste estudo da determinação da CAM individual, uma ave regurgitou, aspirou o conteúdo e morreu, por isso a CAM foi determinada em apenas três aves. Nenhum efeito adverso foi observado durante e após a administração de fentanil. Aos cinco e 15 minutos da administração de  $10 \mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil, a CAM do isoflurano foi reduzida em 18 % (6,1 a 29,1) e 6 % (-0,6 a 12,9), respectivamente (Figura 5). Para o estudo desta dose, 12 aves foram utilizadas, sendo que seis moveram e seis não moveram aos cinco minutos da administração de fentanil. Duas aves foram anestesiadas com 100 % da CAM e o estudo foi encerrado aos cinco minutos após a aplicação. Aos 15 minutos após a administração de fentanil, três de quatro aves moveram, e uma ave moveu somente aos 30 minutos da administração de fentanil, quando não havia mais redução da CAM.

A dose de  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil reduziu a CAM do isoflurano em 43 % (13,3 a 71,9) e 13 % (-0,9 a 27,3) aos cinco e 15 minutos após a administração, respectivamente (Figura 5). Sete de dezesseis galinhas utilizadas neste estudo moveram aos cinco minutos da administração do fentanil. Uma ave foi anestesiada com 100 % da CAM e o estudo foi encerrado aos cinco minutos após a aplicação. Seis galinhas moveram aos 15 minutos e duas aos 30 minutos após a administração do fentanil.

Os valores das variáveis fisiológicas após a administração das duas diferentes doses de fentanil estão expostos na Tabela 1 e não diferiram entre si.

As medianas do tempo de indução e instrumentação para todos os episódios anestésicos foram de 2 (1 - 13) e 10 (7 - 14) minutos, respectivamente. A mediana do tempo para a realização do estudo foi de 16 (6 - 36) e 15 (6 - 32) minutos, respectivamente, para os animais que receberam 10 ou 30  $\mu\text{g kg}^{-1}$  ( $p = 0,468$ ). A mediana do tempo de extubação foi de 4 (1 - 14) e 5 (1 - 18) minutos, para os animais que receberam 10 ou 30  $\mu\text{g kg}^{-1}$ , respectivamente e não diferiram significativamente ( $p = 0,291$ ). O tempo de deambulação para a menor e a maior dose testada foi, respectivamente, 15 (7 - 47) e 11 (3 - 24) minutos, e foi significativamente maior para os animais que receberam a menor dose ( $p = 0,030$ ).

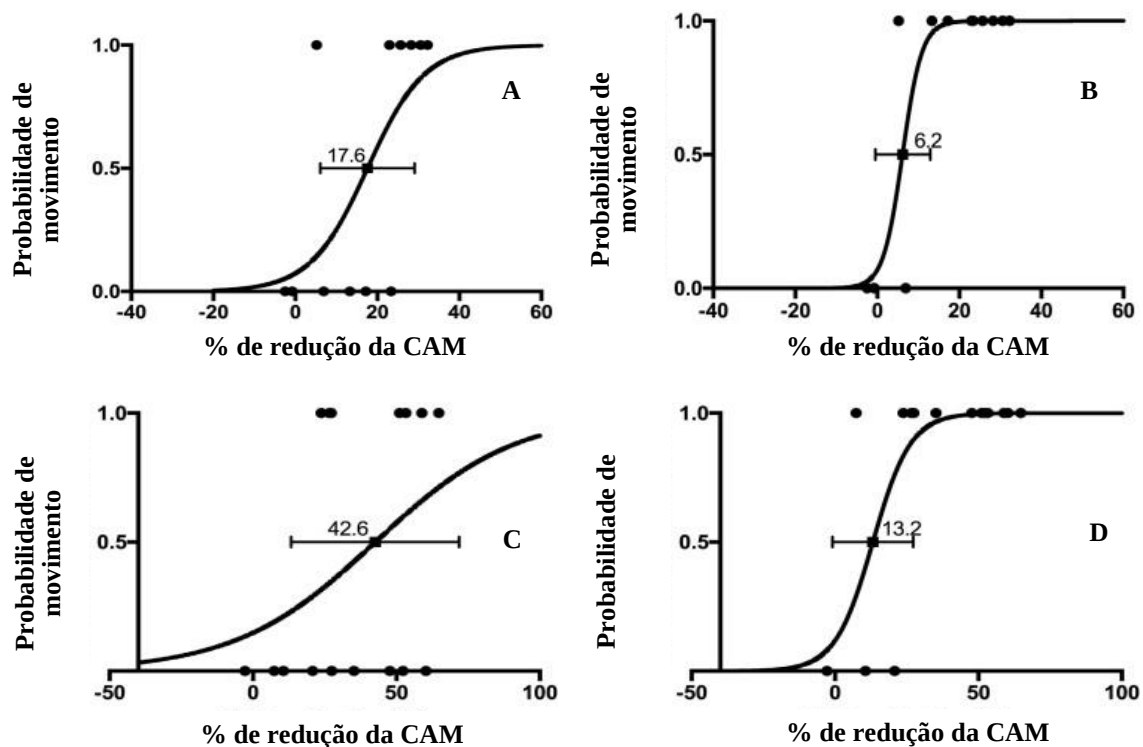


**Figura 5.** Probabilidade de redução da CAM obtida por regressão logística (linha) de respostas observadas (círculos fechados) após a administração intravenosa de 10  $\mu\text{g kg}^{-1}$  ou 30  $\mu\text{g kg}^{-1}$  em galinhas anestesiadas com diferentes concentrações de isofluorano. Dados aos 5 (A) e aos 15 minutos (B) após a administração de 10  $\mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil. Dados aos 5 (C) e aos 15 minutos (D) após a administração de 30  $\mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil. A barra representa o intervalo de confiança de Wald de 95 % e o número sobre a barra representa a % de redução da CAM. Nota-se que alguns pontos de dados podem ser sobrepostos.

**Tabela 1.** Valores médios  $\pm$  DP da frequência cardíaca (FC), pressão arterial não invasiva (PANI), pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO<sub>2</sub>) e temperatura cloacal (T) de galinhas anestesiadas com isofluorano aos 5 e 15 minutos após a administração intravenosa de 10 ou 30  $\mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil.

| Variável                  | 10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ |                 | 30 $\mu\text{g kg}^{-1}$ |                 |
|---------------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
|                           | 5 min<br>n = 12          | 15 min<br>n = 4 | 5 min<br>n = 16          | 15 min<br>n = 8 |
| FC (bpm)                  | 217 $\pm$ 75             | 218 $\pm$ 74    | 212 $\pm$ 50             | 233 $\pm$ 42    |
| PANI (mmHg)               | 90 $\pm$ 16              | 80 $\pm$ 14     | 105 $\pm$ 25             | 101 $\pm$ 22    |
| PEtCO <sub>2</sub> (mmHg) | 33 $\pm$ 6               | 30 $\pm$ 9      | 35 $\pm$ 5               | 38 $\pm$ 7      |
| T (°C)                    | 40,6 $\pm$ 0,4           | 40,6 $\pm$ 0,05 | 40,5 $\pm$ 0,3           | 40,5 $\pm$ 0,2  |

Dados com distribuição simétrica a média  $\pm$  DP estão reportados.

n= número de galinhas

## Fase 2

A média do tempo de instrumentação foi 43  $\pm$  19 minutos. Todos os valores das variáveis cardiorrespiratórias, hemogasométricas e eletrolíticas apresentaram distribuição simétrica. Houve aumento dos valores da PEtCO<sub>2</sub> em T0,8CAM comparado com T1CAM ( $p < 0,043$ ), indicado na Tabela 2. Os valores de PaCO<sub>2</sub> foram estatisticamente maiores em T15 e T30 quando comparados com T1CAM ( $p < 0,03$  e  $p < 0,043$ , respectivamente). As médias de FC,  $f$ , PAS, PAD, PAM, T, pH, PaO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e EB após a aplicação de fentanil não diferiram dos valores basais, quando os animais estavam anestesiados com 100 % da CAM individual (Tabela 2).

A média dos valores basais de Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> e iCa foram 152 mmol L<sup>-1</sup>, 119 mmol L<sup>-1</sup> e 1,12 mmol L<sup>-1</sup>, respectivamente, e não apresentaram diferença significativa após a aplicação de fentanil.

Durante todo o período de avaliação eletrocardiográfica após a aplicação de 30  $\mu\text{g/kg}$  de fentanil não foram observadas arritmias.

**Tabela 2.** Média dos valores  $\pm$  DP da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO<sub>2</sub>), pressão arterial (PAS, PAD e PAM), temperatura cloacal (T), parâmetros hemogasométricos e eletrólitos sanguíneos arteriais de sete galinhas anestesiadas com 100 % da CAM do isoflurano (1CAM) e com 80 % da CAM (0,8CAM) antes e após (1 a 30) a aplicação de 30  $\mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil sob ventilação espontânea.

| Variável                                              | Tempo<br>(minutos) |                 |                |                 |                |                 |                 |
|-------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                                                       | 1CAM               | 0,8CAM          | 1              | 5               | 10             | 15              | 30              |
| FC (bpm)                                              | 200 $\pm$ 32       | 210 $\pm$ 28    | 219 $\pm$ 25   | 211 $\pm$ 28    | 212 $\pm$ 29   | 210 $\pm$ 29    | 205 $\pm$ 26    |
| $f$ (mpm)                                             | 16 $\pm$ 11        | 14 $\pm$ 3      | 14 $\pm$ 4     | 14 $\pm$ 3      | 14 $\pm$ 3     | 14 $\pm$ 3      | 14 $\pm$ 3      |
| PEtCO <sub>2</sub> (mmHg)                             | 44 $\pm$ 4         | 50 $\pm$ 6 *    | 46 $\pm$ 5     | 46 $\pm$ 5      | 45 $\pm$ 5     | 49 $\pm$ 6      | 49 $\pm$ 5      |
| PAS (mmHg)                                            | 99 $\pm$ 9         | 107 $\pm$ 6     | 106 $\pm$ 5    | 105 $\pm$ 6     | 105 $\pm$ 9    | 104 $\pm$ 6     | 105 $\pm$ 5     |
| PAD (mmHg)                                            | 90 $\pm$ 12        | 96 $\pm$ 7      | 97 $\pm$ 4     | 96 $\pm$ 6      | 96 $\pm$ 8     | 95 $\pm$ 6      | 94 $\pm$ 4      |
| PAM (mmHg)                                            | 96 $\pm$ 10        | 102 $\pm$ 6     | 103 $\pm$ 5    | 101 $\pm$ 6     | 102 $\pm$ 9    | 101 $\pm$ 6     | 101 $\pm$ 4     |
| T (°C)                                                | 40,5 $\pm$ 0,2     | 40,6 $\pm$ 0,3  | 40,5 $\pm$ 0,3 | 40,5 $\pm$ 0,30 | 40,5 $\pm$ 0,3 | 40,4 $\pm$ 0,3  | 40,4 $\pm$ 0,3  |
| PaO <sub>2</sub> (mmHg)                               | 365 $\pm$ 50       | 350 $\pm$ 76    |                | 340 $\pm$ 52    |                | 332 $\pm$ 38    | 344 $\pm$ 42    |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg)                              | 36 $\pm$ 6         | 38 $\pm$ 4      |                | 38 $\pm$ 6      |                | 39 $\pm$ 5 *    | 39 $\pm$ 4 *    |
| pH                                                    | 7,46 $\pm$ 0,04    | 7,43 $\pm$ 0,07 |                | 7,45 $\pm$ 0,06 |                | 7,44 $\pm$ 0,06 | 7,44 $\pm$ 0,05 |
| EB (mmol L <sup>-1</sup> )                            | 0,8 $\pm$ 3,9      | 1,9 $\pm$ 4,1   |                | 1,6 $\pm$ 2,6   |                | 2,2 $\pm$ 2,8   | 2,6 $\pm$ 3,6   |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol L <sup>-1</sup> ) | 24 $\pm$ 3         | 25 $\pm$ 4      |                | 25 $\pm$ 2      |                | 26 $\pm$ 2      | 26 $\pm$ 3      |
| Na <sup>+</sup> (mmol L <sup>-1</sup> )               | 152 $\pm$ 4        | 153 $\pm$ 2     |                | 154 $\pm$ 3     |                | 154 $\pm$ 3     | 153 $\pm$ 3     |
| Cl <sup>-</sup> (mmol L <sup>-1</sup> )               | 119 $\pm$ 7        | 118 $\pm$ 9     |                | 122 $\pm$ 14    |                | 117 $\pm$ 8     | 115 $\pm$ 2     |
| iCa (mmol L <sup>-1</sup> )                           | 1,12 $\pm$ 0,2     | 1,2 $\pm$ 0,2   |                | 1,12 $\pm$ 0,2  |                | 1,17 $\pm$ 0,2  | 1,13 $\pm$ 0,2  |

\*Diferença estatística de 1CAM ( $p < 0,05$ )

## Discussão

A administração de fentanil reduziu de forma dose-dependente a CAM do isofluorano em galinhas por um período menor do que 15 minutos. No presente estudo, a maior dose testada reduziu em 43 % a CAM do isofluorano, sendo semelhante a outro estudo com búteos-de-cauda-vermelha, onde a redução da CAM variou entre 31 % a 55 % após a infusão alvo-controlada de fentanil (Pavez et al. 2011). Contudo, a maior e menor dose de fentanil estudadas não causaram redução significativa da CAM do isofluorano aos 15 minutos após a administração, que deve ser considerada quando o intervalo de confiança de Wald de 95% não inclui o número 0.

O método *bracketing* foi empregado para determinar a CAM individual de cada ave, enquanto o método *up-and-down* para a avaliação do efeito temporal do fentanil sobre a CAM do isofluorano. A análise quantal que calcula a probabilidade de movimento em função da dose anestésica foi utilizada para que, o efeito fosse mensurado em intervalos específicos de tempo, com concentrações plasmáticas próximas ou similares de fentanil em cada momento. O método *bracketing* não permite avaliar a CAM em tempos específicos, pois o tempo experimental é longo.

O estímulo supramáximo realizado foi de 15 V, 50 Hz, 6,5 ms por meio de duas agulhas, distantes um centímetro uma da outra inseridas no tecido subcutâneo da face medial da coxa das aves. A cada estímulo as agulhas eram substituídas e reposicionadas na coxa contralateral para evitar lesão e/ou dessensibilização tecidual e oxidação das agulhas (Laster et al. 1993).

No estudo com búteos-de-cauda-vermelha foi avaliado o efeito de três diferentes concentrações de infusões alvo-controladas de fentanil sobre a CAM do isofluorano e no presente estudo foi avaliado o efeito da administração única de duas diferentes doses deste

fármaco. Desta maneira, a maior redução (43 %) foi obtida após a aplicação de  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil, já no estudo com búteos-de-cauda-vermelha a maior redução (55 %) sobre a CAM ocorreu com a concentração plasmática alvo de  $32 \text{ ng mL}^{-1}$  (Pavez et al. 2011). No entanto, existem limitações no uso de infusões alvo-controladas, como por exemplo, a necessidade de bomba de infusão específica e de estudos de perfil farmacocinético em diferentes espécies. Apesar da concentração plasmática do fentanil não ter sido mensurada no presente estudo, é provável que ambas as doses atingiram concentrações plasmáticas suficientes para impedir o movimento após o estímulo elétrico. A diferença no delineamento experimental destes dois estudos permitiu a mensuração da duração do efeito do fentanil após a aplicação única, podendo dessa forma, ser mais facilmente aplicado a rotina clínica.

Estudos sobre o efeito da administração única de fentanil foram realizados apenas em humanos. Em adultos, a administração de  $1,5$  ou  $3 \mu\text{g kg}^{-1}$  IV de fentanil, cinco minutos antes da incisão cirúrgica, diminuiu a CAM-BAR do isoflurano em 60 % e 70 %, respectivamente (Daniel et al. 1998). Em crianças, a administração de  $2$  ou  $4 \mu\text{g kg}^{-1}$  IV de fentanil, cinco minutos antes da incisão cirúrgica, diminuiu a CAM-BAR do sevoflurano em 56 % e 74 %, respectivamente (Katoh et al. 2000). Em neonatos, a administração de  $1$  ou  $2 \mu\text{g kg}^{-1}$  IV de fentanil, durante um minuto, reduziu a CAM do sevoflurano aos 20 minutos após a aplicação do fentanil em 13 % e 20 %, respectivamente (She et al. 2014). Embora esses efeitos tenham sido semelhantes ao presente estudo, não é possível saber se as doses utilizadas em humanos e galinhas foram equipotentes.

Em suínos, após 60 minutos de infusão contínua na taxa de  $200 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  o fentanil reduziu a CAM do isoflurano em 45 % (Moon et al. 1995). A infusão alvo-controlada visando a concentração plasmática de  $13,3 \text{ ng mL}^{-1}$  de fentanil reduziu em 18 % a CAM do isoflurano em equinos (Thomasy et al. 2006). A infusão contínua de  $30 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  reduziu em 56 % a

CAM do isofluorano em cabras (Dzikiti et al. 2011). Em coelhos, a infusão alvo-controlada visando a concentração plasmática de  $36 \text{ ng mL}^{-1}$  de fentanil reduziu em aproximadamente 60 % a CAM do isofluorano (Barter et al. 2015). Em cães, após 120 e 300 minutos de infusão contínua na dose de  $9 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , foi detectada uma redução da CAM do isofluorano em 50 % e 51 %, respectivamente (Simões et al. 2015). Apesar de o fentanil induzir um efeito imobilizante similar na maioria das espécies, uma variação pode ser esperada devido a diferenças farmacológicas espécie-específicas. Diferenças no efeito imobilizante do fentanil entre espécies podem ocorrer devido à elevada taxa metabólica das aves e uma possível diferença de afinidade ou atividade intrínseca do fármaco nos receptores na medula espinhal (Keller et al. 2011; Guzman et al. 2014).

O curto efeito de redução da CAM do isofluorano observado no presente estudo, pode ter ocorrido devido ao alto volume de distribuição na fase de equilíbrio do fentanil, assim como observado em cães ( $6,16 \text{ L kg}^{-1}$ ) e gatos ( $2,18 \text{ L kg}^{-1}$ ) (Kukanich & Allen, 2014; Pypendop et al. 2013). Apesar do estudo em cacatuas não ter relatado o volume de distribuição na fase de equilíbrio, este provavelmente foi alto, o que justificaria a meia-vida de eliminação de 1,4 horas (Hoppes et al. 2003).

No conhecimento dos autores, há apenas dois estudos que abordam a farmacocinética do fentanil em aves. A aplicação de 10 e  $20 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$  IM em cacatuas, proporcionou pico de concentração plasmática e meia-vida de eliminação de 2,23 e  $3,33 \text{ ng mL}^{-1}$  e 1,2 e 1,4 horas, respectivamente (Hoppes et al. 2003). Todavia, no estudo de infusão alvo-controlada de fentanil em búteos-de-cauda-vermelha, não foram descritos os dados farmacocinéticos no manuscrito (Pavez et al. 2011). Entretanto, o perfil farmacocinético de um fármaco pode variar consideravelmente entre diferentes espécies e até mesmo entre diferentes indivíduos; isso faz com que a extrapolação dos dados obtidos em cacatuas deva ser feito com cautela

para galinhas. Além disso, o valor da concentração plasmática alvo de fentanil nos estudos em mamíferos é muito maior do que o pico de concentração plasmática obtido no estudo em cacatuas (Thomasy et al. 2006; Barter et al. 2015).

Em cacatuas, a aplicação de  $20 \mu\text{g kg}^{-1}$  IM de fentanil manteve concentrações plasmáticas próximas de  $0,8 \text{ ng mL}^{-1}$  por até 2 horas, mas não causou analgesia, enquanto a dose de  $200 \mu\text{g kg}^{-1}$  SC provocou efeitos antinociceptivos e excitação em algumas aves (Hoppes et al. 2003).

A concentração plasmática de fentanil no estudo com cacatuas foi baixa, provavelmente devido a baixa dose e principalmente pela via de administração (IM), não atingindo concentrações plasmáticas que diminuem a CAM do isoflurano em mamíferos (Thomasy et al. 2006; Barter et al. 2015). No presente estudo, o efeito imobilizante do fentanil, quando associado ao isoflurano, foi observado aos 5 minutos após a administração da maior dose testada, mas esse não foi considerado significativo após 15 minutos da administração. Embora o efeito de imobilização de um opioide não seja necessariamente relacionado ao seu efeito analgésico (Brosnan et al. 2009), é provável que as concentrações plasmáticas de fentanil atingidas neste estudo, foram superiores ao estudo de cacatuas devido à administração intravenosa do fentanil. É possível também, que a maior dose testada tenha produzido efeito antinociceptivo nas galinhas, considerando que a dose de  $200 \mu\text{g kg}^{-1}$  SC de fentanil em cacatuas causou efeito antinociceptivo. Este efeito não foi relatado em galinhas e mais estudos são necessários para determinar a eficácia, a latência e a duração do efeito antinociceptivo do fentanil.

Não houve diferença na FC,  $\text{PEtCO}_2$ , PANI e temperatura cloacal após a administração de ambas as doses de fentanil na primeira fase do estudo. Contudo, esta avaliação é limitada, pois não foi realizada a comparação com as aves anestesiadas apenas com isoflurano. Além

disso, nesta etapa do estudo, não foi realizada a avaliação eletrocardiográfica e da pressão invasiva e as aves foram anestesiadas sob ventilação controlada, o que não permitiu a avaliação dos efeitos do fentanil sobre os parâmetros ventilatórios.

O tempo de extubação das aves ocorreu aproximadamente após quatro minutos do fim da administração do anestésico. No entanto, algumas aves extubaram em até 18 minutos, isto pode ter ocorrido, pois as aves foram anestesiadas com diferentes porcentagens de sua CAM individual. O tempo de deambulação foi maior após a administração de  $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ , possivelmente, porque as aves testadas com esta dose foram anestesiadas com concentrações mais altas de isoflurano do que as testadas na dose de  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$  (nove de 16 aves foram testadas com uma redução maior que 30 %). Dessa maneira, o fentanil provavelmente não interferiu nos tempos de extubação e deambulação, diferente do observado pela administração de metadona em galinhas anestesiadas com isoflurano, que induziu um tempo de recuperação prolongado de forma dose-dependente (Escobar et al. 2016).

Na segunda fase do estudo, não foram observadas alterações nos parâmetros cardiorespiratórios durante ou após a aplicação da maior dose de fentanil. Essa avaliação foi feita após a administração de  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$  IV de fentanil, infundidos durante um minuto. Em outros estudos deste grupo de pesquisa, as avaliações cardiorrespiratórias foram feitas com doses equipotentes do agente inalatório e de sua associação com o butorfanol ou metadona (Escobar et al. 2014; Escobar et al. 2016). No entanto, no presente estudo a redução da CAM induzida pela dose de  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil foi maior que 40 %. Desta forma, para serem estudadas doses equipotentes, os animais deveriam ser anestesiados com 60 % da sua CAM individual de isoflurano associado à  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil. Contudo, as aves permaneceriam em um plano anestésico muito superficial ou não ficariam anestesiadas antes da administração do fentanil, impossibilitando a realização do estudo. Sendo assim, as aves foram anestesiadas

com 80 % da CAM individual, para que não houvesse aprofundamento excessivo do plano anestésico após a administração do fentanil e fosse possível avaliar os efeitos cardiorrespiratórios da associação.

As aves foram mantidas sob ventilação espontânea e a temperatura cloacal foi mantida entre 40 e 41 °C. As aves anestesiadas com 80 % da CAM individual apresentaram  $PEtCO_2$  ( $50 \pm 6$  mmHg) maior de quando anestesiadas com 100 % da CAM individual ( $44 \pm 4$  mmHg). Não está claro porque os valores de  $PEtCO_2$  aumentaram em T0,8CAM, quando os animais estavam superficiais na anestesia; é possível que tenha ocorrido contaminação das amostras de T1CAM com gases inspirados ou o aumento da amplitude respiratória tenha induzido uma maior liberação de  $CO_2$  pela expiração. O modelo de troca gasosa contracorrente que ocorre nas aves, descreve a relação entre o gás e o fluxo sanguíneo dentro dos pulmões, desta forma a  $PEtCO_2$  pode exceder a  $PaCO_2$  como observado neste estudo (Ludders, 2015). A administração de  $30 \mu g kg^{-1}$  de fentanil causou aumento da  $PaCO_2$  aos 15 ( $39 \pm 5$  mmHg) e aos 30 minutos ( $39 \pm 4$  mmHg) em relação aos animais anestesiados com 100% da CAM de isoflurano. Apesar dos valores de  $PaCO_2$  estarem dentro da faixa de normalidade para aves (24-40 mmHg), possíveis alterações no padrão ventilatório poderiam ser confirmadas com a inclusão de um grupo controle, ou seja, com as aves anestesiadas apenas com isoflurano (Powell, 2000). Além disso, o tempo de administração do fentanil (um minuto) deve ter contribuído para a ausência de alterações cardiorrespiratórias neste estudo, já que a aplicação rápida de opioides pela via intravenosa em aves pode induzir depressão cardiovascular e parada cardiorrespiratória (Escobar et al. 2014).

Este estudo deve ser interpretado considerando algumas limitações. Primeiramente, não foi realizada a mensuração da concentração plasmática de fentanil e sua relação com o efeito não pode ser caracterizada. Segundo, esse estudo não foi realizado de forma aleatória e os

avaliadores não eram alheios aos tratamentos. Terceiro, apesar de ambas as doses causarem redução da CAM do isoflurano em galinhas, isto não significa que o fentanil induz efeitos antinociceptivos e nem que o início e o término destes efeitos são os mesmos dos efeitos que reduzem a CAM do isoflurano. E para finalizar, a avaliação realizada na segunda parte do estudo não incluiu um grupo controle para que os efeitos do tempo sob as variáveis cardiorespiratórias fosse observado.

## Conclusão

A administração intravenosa de fentanil causou redução dose-dependente na CAM do isoflurano e este efeito foi detectado apenas aos 5 minutos após a administração. Desta forma, sua aplicabilidade na rotina clínica torna-se limitada, já que a duração do efeito foi curta. A administração intravenosa de  $30 \mu\text{g kg}^{-1}$  de fentanil não promoveu depressão cardiorrespiratória significativa, sendo considerada segura nas condições deste estudo. Sugere-se que novos estudos sejam realizados para a avaliação do efeito da infusão contínua de fentanil sobre a CAM do isoflurano em aves.

## Referências

- Barter LS, Hawkins MG, Pypendop BH (2015) Effects of fentanyl on isoflurane minimum alveolar concentration in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Am J Vet Res* 76, 111–115.
- Brosnan RJ, Pypendop BH, Siao KT et al. (2009) Effects of remifentanyl on measures of anesthetic immobility and analgesia in cats. *Am J Vet Res* 70, 1065–1071.
- Concannon KT, Dodam JR, Hellyer PW (1995) Influence of a mu- and kappa-opioid agonist on isoflurane minimal anesthetic concentration in chickens. *Am J Vet Res* 56, 806–811.
- Curro TG (1994) Evaluation of the isoflurane-sparing effects of butorphanol and flunixin in psittaciformes. In Association of Avian Veterinarians Conference, 17–19.
- Curro TG, Brunson DB, Paul-Murphy JR (1994) Determination of the ED50 of isoflurane and evaluation of the isoflurane-sparing effect. *Vet Surg* 23, 429–433.
- Daniel M, Weiskopf RB, Noorani M et al. (1998) Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (MAC-BAR) produced by desflurane and isoflurane: desflurane and isoflurane MAC-BAR without and with fentanyl. *Anesthesiology* 88, 43–49.
- Dixon WJ (1965) The up-and-down method for small samples. *J Am Stat Assoc* 60, 967–978.
- Dzikiti TB, Stegmann GF, Dzikiti LN, et al. (2011) Effects of fentanyl on isoflurane minimum alveolar concentration and cardiovascular function in mechanically ventilated goats. *Vet Rec* 168, 429, doi: 10.1136/vr.d999.
- Escobar A, Rocha RW, Pypendop BH, et al. (2016) Effects of methadone on the minimum anesthetic concentration of isoflurane, and its effects on heart rate, blood pressure and ventilation during isoflurane anesthesia in hens (*Gallus gallus domesticus*). *PloS One* 11, doi: 10.1371/journal.pone.0152546.
- Escobar A, Valadão CAA, Brosnan RJ et al. (2012) Effects of butorphanol on the minimum anesthetic concentration for sevoflurane in guineafowl (*Numida meleagris*). *Am J Vet Res* 73, 183–188.
- Escobar A, Valadão CAA, Brosnan RJ et al. (2014) Cardiopulmonary effects of butorphanol in sevoflurane-anesthetized guineafowl (*Numida meleagris*). *Vet Anaesth Analg* 41, 284–289.
- Gunkel C, Lafortune M (2005) Current techniques in avian anesthesia. *Seminars Avian Exot Pet Med* 14, 263–276.
- Guzman DS, Kukanich B, Drazenovich TL, et al. (2014) Pharmacokinetics of hydromorphone hydrochloride after intravenous and intramuscular administration of a single dose to American kestrels (*Falco sparverius*). *Am J Vet Res* 75, 527–531.

- Hoppes S, Flammer K, Hoersch K et al. (2003) Disposition and Analgesic Effects of Fentanyl in White Cockatoos (*Cacatua alba*). *J Avian Med Surg* 17, 124–130.
- Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A et al. (2000) Fentanyl augments block of sympathetic response to skin incision during sevoflurane anaesthesia in children. *Br J Anaesth* 84, 63–66.
- Keller DL, Sanchez-Migallon GD, Klauer JM, et al. (2011) Pharmacokinetics of nalbuphine hydrochloride after intravenous and intramuscular administration to Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). *Am J Vet Res* 72, 741–745.
- Kukanich B, Allen P (2014) Comparative pharmacokinetics of intravenous fentanyl and buprenorphine in healthy greyhound dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 37, 595–597.
- Kukanich B, Wiese AJ (2015) Opioids. In: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (5th ed). Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA (eds). Wiley Blackwell, USA. pp. 207–226.
- Laster MJ, Liu J, Eger II EI et al. (1993) Electrical stimulation as a substitute for the tail clamp in the determination of minimum alveolar concentration. *Anesth Analg* 76, 1310–1312, 1993.
- Ludders JW (2015) Comparative Anesthesia and Analgesia of Birds. In: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (5 ed). Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA (eds) Wiley Blackwell, United States Of America. pp. 800–816.
- Ludders JW, Mitchell GS, Rode J (1990) Minimal anesthetic concentration and cardiopulmonary dose response of isoflurane in ducks. *Vet Surg* 19, 304–307.
- Ludders JW, Mitchell GS, Schaefer SL (1988) Minimum anesthetic dose and cardiopulmonary dose response for halothane in chickens. *Am J Vet Res* 49, 929–932.
- Mama KR, Wagner AE, Parker DA, et al. (1999) Determination of the minimum alveolar concentration of isoflurane in llamas. *Vet Surg*, 28, 121–125.
- Moon PF, Scarlett JM, Ludders JW, et al. (1995) Effect of fentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in swine. *Anesthesiology* 83, 535–542.
- Pavez JC, Hawkins MG, Pascoe PJ et al. (2011) Effect of fentanyl target-controlled infusions on isoflurane minimum anaesthetic concentration and cardiovascular function in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*). *Vet Anaesth Analg* 38, 344–351.
- Powell, FL. (2000) Respiration. In: Sturkie's avian physiology (5th ed). Whittow CG (ed). Academic Press Inc, San Diego, pp.233–264.
- Pypendop BH, Brosnan RJ, Majewski-Tiedeken CR et al. (2013) Pharmacokinetics of fentanyl, alfentanil, and sufentanil in isoflurane-anesthetized cats. *J Vet Pharmacol Therap* 37, 13–17.

Regan MJ, Eger II EI (1967) Effect of hypothermia in dogs on anesthetizing and apneic doses of inhalation agents. Determination of the anesthetic index (Apnea/MAC). *Anesthesiology* 28, 689–700.

She YJ, Wang HZ, Huang JX et al. (2014) Effect of a bolus dose of fentanyl on the ED50 and ED95 of sevoflurane in neonates. *Med Sci Monit* 14, 2658–2668.

Simões C, Monteiro RE, Rangel JPP et al. (2015) Effects of a prolonged infusion of fentanyl, with or without atropine, on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg*, doi: 10.1111/vaa.12282.

Thomasy SM, Steffey EP, Mama KR, et al. (2006) The effects of iv fentanyl administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. *Br J Anaesth* 97, 232–237.

Vela DB, Rocha RW, Sousa SS, et al. (2014) Efeitos da morfina sobre a concentração anestésica mínima do isofluorano em galinhas (*Gallus gallus domesticus*). In: XI Congresso Brasileiro de Anestesiologia Veterinária. *Ars Veterinária* 30, 89.