



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

CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

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

Araçatuba

2020

CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

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

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos

**Araçatuba
2020**

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

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

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

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

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

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

AUTOR: CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

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



Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

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

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

Araçatuba, 21 de agosto de 2020.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

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

AUTOR: CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

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

Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de
Aracatuba/Unesp

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

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

Araçatuba, 21 de agosto de 2020.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

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

AUTOR: CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisioterapia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

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

Prof. Dr. WAGNER LUIS FERREIRA

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

Profa. Dra. SUZANE LILIAN BEIER

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

Araçatuba, 21 de agosto de 2020.

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

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESUMO

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

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

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

ABSTRACT

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

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Indução anestésica com sevoflurano por meio de máscara facial em cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC)	29
Figura 2 –	Posicionamento e monitoração em cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC)	30
Figura 3 –	Monitoração cardiorrespiratória e hemogasométrica em cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC)	31
Figura 4 –	Avaliação ecocardiográfica para coleta das variáveis hemodinâmicas em cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC)	33
Figura 5 –	Strain longitudinal obtido pela técnica de speckle tracking bidimensional a partir da janela paraesternal esquerda e imagem apical quatro câmaras, em cadela saudável anestesiada com sevoflurano	34

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 –** Valores médios de EtSEVO, obtidos de cadelas anestesiadas (n=9) com sevoflurano e submetidas à infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC). As mensurações foram obtidas no momento basal (M_B), 20, 40, 60 e 80 minutos após início da infusão contínua com nalbufina ou solução fisiológica (M_{20} , M_{40} , M_{60} e M_{80}) 42
- Gráfico 2 –** Área sob a curva (AUC) dos valores médios de EtSEVO, obtidos de cadelas anestesiadas (n=9) com sevoflurano e submetidas à infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC) 42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) das variáveis hemodinâmicas obtidas de cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC). Momento basal (M_B), 20, 40, 60, 80 minutos após início da infusão do opioide (M_{20} , M_{40} , M_{60} , M_{80})	38
Tabela 2 –	Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) das variáveis respiratórias obtidas de cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC). Momento basal (M_B), 20, 40, 60, 80 minutos após início da infusão do opioide (M_{20} , M_{40} , M_{60} , M_{80})	39
Tabela 3 –	Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) das variáveis hemogasométricas obtidas de cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC). Momento basal (M_B), 40 e 80 minutos após início da infusão do opioide (M_{40} e M_{80})	40
Tabela 4 –	Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) da temperatura corpórea em °C, obtidas de cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC). Momento basal (M_B), 20, 40, 60, 80 minutos após início da infusão do opioide (M_{20} , M_{40} , M_{60} , M_{80})	41
Tabela 5 –	Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) da concentração de sevoflurano ao final da expiração (EtSEVO), em volume por cento (V%), obtidas de cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC). Momento basal (M_B), 20, 40, 60, 80 minutos após início da infusão do opioide (M_{20} , M_{40} , M_{60} , M_{80})	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ASA - American Society of Anaesthesiology

ASC - Área de superfície corporal

AVA - Área valvar aórtica

BE - Excesso de base

CAM - Concentração alveolar mínima

CEUA - Comitê de ética no uso de animais

DC - Débito cardíaco

DLG - Deformação longitudinal global

EtCO₂ - Dióxido de carbono ao final da expiração

EtSEVO - Concentração do sevoflurano ao final da expiração

f - Frequência respiratória

FC - Frequência cardíaca

GC - Grupo controle

GN - Grupo nalbufina

HCO₃ - Bicarbonato

IC - Índice cardíaco

ICD - Índice cardíaco doppler

IED - Índice de ejeção doppler

IM - Intramuscular

IRVP - Índice de resistência vascular periférica

IS - Índice sistólico

IV - Intravenoso

OH - Ováriohisterectomia

PaCO₂ - Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial

PaO₂ - Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PAS - Pressão arterial sistólica

PAD - Pressão arterial diastólica

PAM - Pressão arterial média

pH - pH do sangue arterial

RVS - Resistência vascular periférica

SaO₂ - Saturação de oxihemoglobina no sangue arterial

SC - Subcutâneo

SNC - Sistema nervoso central

SPO₂ - Saturação de oxihemoglobina

TC - Temperatura corpórea

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

TME - Taxa metabólica específica

VS - Volume sistólico

VTI - Velocidade-tempo integral

V_{TE} - Volume corrente expirado

V_{ME} - Volume minuto expirado

κ - kappa

μ - mi

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1 Nalbufina.....	24
2.2 Sevoflurano.....	26
3 MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1 Animais.....	28
3.2 Tamanho amostral.....	28
3.3 Preparo dos animais.....	28
3.4 Protocolo experimental.....	29
3.4.1 Frequência Cardíaca (FC)	32
3.4.2 Pressões Arteriais Sistólica, Diastólica e Média (PAS, PAD e PAM)	32
3.4.3 Índice Cardíaco Doppler (ICD)	33
3.4.4 Índice de Ejeção Doppler (IED).....	33
3.4.5 Deformação Longitudinal Global (DLG).....	34
3.4.6 Índice de Resistência Vascular Periférica (IRVP)	35
3.4.7 Frequência Respiratória (f)	35
3.4.8 Dióxido de Carbono ao Final da Expiração (EtCO_2)	35
3.4.9 Saturação de Oxihemoglobina (SpO_2)	35
3.4.10 Volume Corrente Expirado (V_{TE}).....	35
3.4.11 Volume Minuto Expirado (V_{ME}).....	36

3.4.12 Hemogasometria	36
3.4.13 Temperatura Corpórea (TC)	36
3.4.14 Concentração do Sevoflurano ao Final da Expiração (EtSEVO)	36
3.5 Análise Estatística.....	36
4 RESULTADOS.....	38
4.1 Variáveis hemodinâmicas	38
4.2 Variáveis respiratórias	39
4.3 Variáveis hemogasométricas	39
4.4 Temperatura Corpórea	40
4.5 Concentração do Sevoflurano ao final da Expiração	41
5 DISCUSSÃO.....	43
6 CONCLUSÃO.....	51
REFERÊNCIAS	52
ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA.....	63
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	64
ANEXO C – CÁLCULO ALOMÉTRICO BASEADO NA TME	67

1 INTRODUÇÃO

A busca por atualização técnica e conceitos que levem a uma anestesia balanceada, visando maior segurança ao paciente, vem se tornando cada vez mais presente na rotina do médico veterinário anestesiológico. A anestesia inalatória está associada à depressão cardiovascular e respiratória dose-dependentes (GROSENBAUGH; MUIR, 1998), sendo que o emprego de técnicas multimodais, associando agentes inalatórios ou intravenosos e opioides ou anestésicos locais, promovem analgesia e redução do agente anestésico geral e consequentemente diminuição da depressão cardiovascular (KO et al., 2000; NUNES et al., 2001; SANTOS et al., 2011).

O uso da infusão contínua é pouco explorado na medicina veterinária por falta de informação sobre a técnica, aparelhagem específica e pouco conhecimento dos mecanismos de ação dos fármacos utilizados (MACCINTIRE; TEIEND, 2004 apud GIANOTTI; BEHEREGARAY; CONTESINI, 2008). Sua grande vantagem é a manutenção do fármaco em níveis plasmáticos desejáveis e constantes, sem causar variações que podem levar às subdoses ou sobredoses, provocando os efeitos tóxicos e indesejáveis do mesmo (OTERO, 2005).

Os anestésicos inalatórios são comumente utilizados para manutenção anestésica de animais, principalmente por suas características farmacocinéticas, favorecendo o ajuste previsível e rápido da profundidade anestésica. O sevoflurano é um anestésico de indução e recuperação rápidas e se comparado ao isoflurano, possui pequena taxa de biotransformação (5%), tornando-o mais uma opção segura, tendo pouca ou nenhuma repercussão na função renal e hepática.

Da mesma forma, o manejo e tratamento da dor é um tema muito discutido na Medicina Veterinária, devido à dificuldade e subjetividade na sua identificação. O uso de opioides está cada vez mais presente na rotina veterinária, porém devido aos seus efeitos adversos e desconhecimento do uso dos mesmos, sua utilização acaba sendo muitas vezes restrita. A analgesia em procedimentos que necessitam de anestesia é obtida em sua maior parte, com o emprego de fármacos opioides (MORAES; OLESKOVICZ, 2005 apud GIANOTTI; BEHEREGARAY; CONTESINI, 2008). Com eles, pode-se manter a estabilidade hemodinâmica do paciente e minimizar o uso de anestésicos inalatórios (THOMASY et al., 2006). Para tanto, é interessante que o

tratamento analgésico se inicie antes do estímulo nociceptivo (HELLEBREKERS, 2002).

Tendo isso em vista, a nalbufina torna-se uma ótima escolha devida sua conhecida analgesia visceral, semelhante à do butorfanol, e por proporcionar mínima depressão cardiorrespiratória. A prevenção e o controle da dor são fundamentais para a prática da anestesia, além do manejo do paciente sob anestesia, envolvendo a manutenção da homeostase ante aos estímulos nocivos. O protocolo de analgesia transoperatória produz impacto no bem-estar do paciente e, muitas vezes, se estende além do período imediato ao término da anestesia (HELLYER; ROBERTSON; FAILS, 2014).

Vale ressaltar que o uso da nalbufina é pouco frequente na Medicina Veterinária, havendo uma carência de informações na literatura consultada sobre as possíveis influências da infusão contínua deste fármaco associado ao sevoflurano na hemodinâmica e variáveis respiratórias em cães. Soma-se a isso, o fato de que o conhecimento destes efeitos, possibilitará ao Anestesiologista Veterinário embasamentos teóricos que certamente agregarão maior segurança e qualidade ao ato anestésico. Deste modo, objetivando-se avaliar os efeitos da infusão contínua de nalbufina sobre as variáveis hemodinâmicas, respiratórias e hemogasométricas em cães submetidos a anestesia pelo sevoflurano, partiu-se da hipótese de que a infusão contínua de nalbufina não promoveria alterações significativas nas variáveis estudadas, mas proporcionaria redução significativa do requerimento anestésico do sevoflurano.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Compreensão e avaliação básicas da função cardiovascular e da dinâmica circulatória são fundamentais para procedimentos anestésicos seguros, tendo em vista a manutenção dos parâmetros cardiorrespiratórios do paciente, permitindo um equilíbrio adequado entre a oferta e consumo de oxigênio, levando a uma adequada perfusão tecidual (BESSA JUNIOR; LEÃO, 2010; MUIR, 2015). Nesse intento, a monitoração da função cardiovascular é essencial e diversas formas de avaliação hemodinâmica foram desenvolvidas. Ao passar dos anos, a monitoração hemodinâmica gradualmente foi evoluindo, passando de técnicas invasivas para outras minimamente invasivas, com novas tecnologias e abordagens que permitam maior segurança e melhor manejo, visando sempre o bem-estar do paciente. O exame cardiológico pelo ultrassom vem se desenvolvendo consideravelmente nos últimos 40 anos; progredimos da ecocardiografia unidimensional para a tridimensional em tempo real (BESSA JUNIOR; LEÃO, 2010). O ecocardiograma possibilita a mensuração de medidas estáticas e dinâmicas. O cálculo do volume sistólico possibilita não só a medida do débito cardíaco (DC), como também a análise da variação de volume sistólico durante o ciclo respiratório (JARDIN et al., 1994, 1999; MICHARD et al., 2000).

Outra forma de aferição do débito cardíaco em ecocardiografia é o método doppler, que avalia os fluxos intracavitários, transvalvares e aórticos e a medida do débito é feita ao se mensurar a velocidade do fluxo de sangue na aorta ascendente (BESSA JUNIOR; LEÃO, 2010). Mizuno et al. (1993), Young et al. (1996) e Blissitt et al. (1997), compararam o uso da ecocardiografia e diferentes outros métodos para mensuração do débito cardíaco em equinos e concluíram que o doppler ecocardiográfico é um método não invasivo, seguro, efetivo e com boa confiabilidade na aferição do DC. Já Lopes et al. (2010), LeBlanc, Scollan e Stieger-Vanegas (2017) e Mantovani et al. (2017), compararam o uso da ecocardiografia doppler com o método de termodiluição para aferição do DC em cães e concluíram que há uma forte correlação entre os dois métodos, com pouca variação de valores, mostrando que o método de monitoração pelo ecocardiograma doppler é uma maneira confiável de aferição do DC.

Ao que se diz respeito da avaliação cardiorrespiratória e hemogasométrica com administração de opioides agonista kappa (κ), Santos et al. (2011) avaliaram os efeitos

hemodinâmicos do butorfanol (0,4 mg/kg) em 20 cães anestesiados com desflurano. Os animais desse estudo apresentaram diminuição da frequência cardíaca (FC), pressões arteriais, pressão média da artéria pulmonar e resistência periférica total, bem como redução na frequência respiratória (f) e aumento da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (PaCO_2) ao longo de todo o período experimental após a administração intramuscular de butorfanol. Do mesmo modo, Barbosa et al. (2015), avaliaram os efeitos hemodinâmicos decorrentes da anestesia total intravenosa com propofol (0,6 mg/kg/min) e butorfanol (40 $\mu\text{g/kg/h}$) em 20 cães, quando observaram redução da resistência periférica total, das pressões arteriais e débito cardíaco (DC), entretanto tais alterações não apresentaram relevância clínica.

Jeger et al. (2017), avaliaram os principais parâmetros fisiológicos e variáveis hemogasométricas de 12 ratos Wistar, machos, saudáveis, submetidos a infusão contínua de nalbufina e anestesiados com isoflurano, e mantidos sob ventilação espontânea. Os animais foram distribuídos em dois grupos de 6 animais cada, placebo e nalbufina, e os autores realizaram um bolus subcutâneo inicial de 2 mg/kg do opioide, previamente a infusão contínua, e o grupo placebo recebeu um bolus subcutâneo de 2 mL/kg de solução de cloreto de sódio a 0,9%. Após instrumentação, a infusão contínua foi iniciada com a dose de 1 mg/kg/hora. Decorrido 15 minutos, a dose foi aumentada para 5 mg/kg/hora, por mais 15 minutos. Houve redução significativa da FC, f e pressão arterial média (PAM), porém sem alterações significativas dos parâmetros hemogasométricos.

Da mesma forma Clark, Massone e Beier (2005) avaliaram os principais parâmetros fisiológicos e hemogasométricos após administração do butorfanol (0,2 mg/kg/IV) associado à levomepromazina (0,5 mg/kg/ IV) em 30 cães induzidos pelo tiopental (12,5 mg/kg/IV) e anestesiados com sevoflurano. Neste estudo, não foi observado taquicardia após intubação em nenhum grupo, porém durante a manutenção anestésica os animais apresentaram valores da FC inferiores ao grupo controle. A pressão arterial manteve-se estável, apesar de moderada hipotensão (PAM: 63 mmHg), e não houve diferença significativa nas variáveis respiratórias e hemogasométricas. Observou-se também, redução nas doses do tiopental e sevoflurano.

Já Santos et al. (2007), avaliaram variáveis hemogasométricas após administração intramuscular de butorfanol (0,4 mg/kg) em 20 cães anestesiados com

desfluorano, sob ventilação espontânea. Foi observado menores valores de pH após administração do opioide, assim como do déficit de base e um aumento nos valores de PaCO₂. Os autores concluíram que a administração de butorfanol causa certo grau de hipoventilação, porém pode ser utilizado com segurança.

2.1 Nalbufina

Os opioides suprimem a dor e causam sedação, produzindo efeitos conhecidos como hipnoanalgesia. Bloqueiam os impulsos nociceptivos sem deprimir o sistema nervoso central (SNC) ou interferir com a função motora e sensorial, aliviando assim, a dor somática e visceral (GÓRNIAK, 2002). Mimetizam a ação de peptídeos endógenos responsáveis pela modulação de nociceptores ou reconhecimento da sensação dolorosa (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002). Entretanto, esses fármacos apresentam alguns efeitos colaterais como depressão respiratória, hipomotilidade intestinal, alterações hemodinâmicas, dependência e excitabilidade (KUKANICH; WIESE, 2015).

Na medicina humana, Ward et al. (1981), chamaram a atenção para a descoberta de dois potentes fármacos: a nalbufina e o butorfanol, indicados para o tratamento de dor leve a moderada. A nalbufina é um opioide semissintético, lipofílico, com atividade agonista em receptores κ e antagonista μ (semelhante ao butorfanol), causando inibição das vias ascendentes da dor, alterando a percepção e a resposta a mesma. Possui potência, farmacocinética e duração semelhantes à da morfina (BEAVER; FEISE, 1978; KUKANICH; WIESE, 2015) e estrutura molecular semelhante a oximorfona, além de possuir $\frac{1}{4}$ da potência antagonista da nalorfina (ERRICK; HEEL, 1983). É comumente indicada em medicina humana para reversão de depressão respiratória e prurido causados pela morfina ou outros opioides agonista μ , mantendo-se uma analgesia satisfatória (TEIXEIRA et al., 2001; MATHAI et al., 2019).

Além de analgesia, a nalbufina possui efeito sedativo superior a morfina, meperidina e buprenorfina (TEIXEIRA et al., 2001). Seu período de latência por via intravenosa é de 2 a 3 minutos, atingindo concentração plasmática máxima em 30 minutos por essa via. Possui meia-vida de 5 horas, com metabolismo hepático e excreção, em sua maioria, renal (KOROLKOVAS et al., 2015; DAVIS et al., 2018). Seus metabólitos são inativos, sendo considerada mais segura que a morfina e a

hidromorfona em pacientes com insuficiência hepática ou renal (MATHAI et al., 2019). É um fármaco pouco explorado na medicina veterinária, em parte pela escassez de estudos sobre seu uso.

Os efeitos adversos da nalbufina são geralmente leves, devido a sua propriedade μ antagonista, mas podem incluir taquipneia, náuseas, vômitos e estimulação do sistema nervoso central (SNC) se forem administrados rapidamente pela via intravenosa (IV) ou em doses muito altas (MATHAI et al., 2019). Como é observado com outros opioides, o uso da nalbufina pode levar a dependência, mas a mesma possui um potencial de dependência menor que opioides agonistas μ . Semelhante à buprenorfina, seus efeitos antagônicos no receptor μ podem induzir síndrome de abstinência imediata em indivíduos tolerantes a opioides (MATHAI et al., 2019).

Lefèvre et al. (1992), em sua pesquisa, mostram que a nalbufina por via intravenosa causa menor depressão respiratória se comparada ao fentanil, além de maior estabilidade hemodinâmica. Uma meta-análise foi realizada, comparando os efeitos analgésicos e perfil de segurança da nalbufina e morfina, e concluíram que o efeitos dos dois opioides são semelhantes, porém a nalbufina possui um perfil mais seguro que o outro opioide, justamente devido aos menores efeitos adversos da mesma, principalmente prurido e depressão respiratória (ZENG et al., 2015). As doses de 0,25 - 1 mg/kg intramuscular (IM), subcutâneo (SC) ou IV são comumente usadas em cães e gatos (KUKANICH; WIESE, 2015).

Estudos em humanos relatam que a nalbufina promove analgesia satisfatória de até cinco horas após sua utilização, com rápida recuperação, mínima depressão respiratória (ERRICK; HEEL, 1983), poucas alterações hemodinâmicas (LAKE et al., 1982) e maior atividade antagonista em doses equianalgésicas em comparação com pentazocina e butorfanol. Há menores efeitos sedativos produzidos com nalbufina em comparação com a pentazocina, butorfanol e nalorfina (GUSTEIN; AKIL, 2006). A nalbufina produz efeitos gastrointestinais adversos menos frequentes do que outros antagonistas agonistas ou agonistas completos (KUKANICH; WIESE, 2015). Em contraste com a pentazocina e butorfanol, 10 mg de nalbufina administrado em pacientes humanos com enfermidade das artérias coronárias, não produziu aumento do índice cardíaco, da pressão arterial pulmonar, DC, e pressão arterial sistêmica (GUSTEIN; AKIL, 2006).

Na medicina veterinária, há relatos de administração de nalbufina empregada em associações em diferentes espécies, como equinos (BRUNSON; MAJORS, 1987; KULKARNI et al., 2015; SILVEIRA, 2019), burros (TORAD; HASSAN, 2016), ovelhas (O'HAIR et al., 1988) e cães (MOLINARI et al., 1990; FOURNIER et al., 2000; LESTER et al., 2003; FRAZÍLIO et al., 2014; MARQUES et al., 2014). Em mamíferos, o efeito antinociceptivo da nalbufina tem duração de três a seis horas, de modo que sua duração é maior que a do butorfanol (GUZMAN et al., 2011), tornando-se uma alternativa satisfatória ao outro fármaco agonista-antagonista.

2.2 Sevofluorano

Os anestésicos gerais deprimem o SNC em grau suficiente para permitir a realização de cirurgias e outros procedimentos nocivos, produzindo anestesia, imobilização e relaxamento muscular de forma reversível (EVERS; CROWED; BALSER, 2006). Os anestésicos voláteis são administrados na forma de vapor em via aerógena, e eliminados principalmente pela via pulmonar, sendo, portanto, rapidamente eliminados do organismo, possibilitando assim recuperação anestésica rápida (TREVOR; WHITE, 2004). O efeito fisiológico mais proeminente da anestesia geral, associado à maioria dos agentes intravenosos e inalatórios, é a redução da pressão arterial. Como causa temos uma ação vasodilatadora direta, depressão do miocárdio, embotamento do controle barorreceptor e diminuição generalizada do tônus simpático central (SELLGREN et al, 1990).

O sevofluorano é um líquido incolor e volátil em temperatura ambiente, e deve ser armazenado em garrafa hermética. Não é inflamável ou explosivo em mistura com ar ou oxigênio. Pode sofrer reação exotérmica com o absorvente de CO₂ (cal sodada) quando está saturada, de modo que pode produzir irritação e queimaduras nas mucosas das vias respiratórias (FATHEREE; LEIGHTON, 2004). Possui menor coeficiente de partição sangue/gás (0,60) em comparação ao halotano e isofluorano, possibilitando indução suave na máscara e recuperação anestésica rápida (PATEL; GOA, 1996), tendo um início de ação de 3,5 a 11 minutos em humanos adultos e tempo de recuperação da anestesia curto, numa média de $7,5 \pm 5$ minutos em humanos adultos (KOROLKOVAS et al., 2015). Por possuir um odor agradável e se mostrar menos irritante as vias aéreas (SMITH et al., 1996) é mais tolerado quando comparado com o halotano e isofluorano, para indução anestésica por máscara em

humanos. Atinge níveis plasmáticos máximos em duas horas, sofrendo biotransformação mínima (menos de 5%) e sendo excretado em grande parte inalterado através dos pulmões, onde pequena fração, na forma de metabólitos, é excretada rapidamente pela urina (KOROLKOVAS et al., 2015).

Em cães é observado aumento na FC, ao contrário do que ocorre em humanos, e essa resposta pode ocorrer devido a menor depressão sobre a resposta barorreflexora induzida (MUTOH et al., 1997; OLIVA et al., 2000). A redução da pressão arterial e DC são proporcionais ao aumento da concentração do sevoflurano utilizado. Entretanto, devido ao seu baixo coeficiente solubilidade sangue/gás e o fácil controle do plano anestésico, ocorre um melhor controle hemodinâmico quando comparado a outros agentes halogenados (KAZAMA; IKEDA, 1985).

Em pacientes que respiram espontaneamente o sevoflurano, de forma dependente da concentração, reduz o volume corrente (V_T) e aumenta a f . O aumento da f não compensa essa redução, levando a uma redução do volume-minuto (V_M) e aumento da $PaCO_2$ (DOI; IKEDA, 1987).

Há controvérsias sobre o potencial nefrotóxico do composto A, produto de degradação gerado pela interação do sevoflurano com a cal sodada empregada como absorvente de CO_2 . Eger et al. (1997) encontraram evidências bioquímicas de lesão renal transitória em humanos, embora estudos clínicos amplos não revelaram aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina, nem qualquer outra comprovação de lesão renal após administração de sevoflurano (MAZZE et al., 2000), entretanto, com o intuito de minimizar o risco dessa ocorrência (formação do composto A) deve-se utilizar um fluxo de gás fresco de pelo menos 2 L/minuto.

Oliva et al. (2000), avaliaram alterações cardiocirculatórias resultante da manutenção anestésica em três grupos de 10 cães cada. Nas condições experimentais empregadas, os resultados indicaram que o sevoflurano provoca discreta elevação da FC e alterações biologicamente aceitáveis nos valores de pressão arterial, tanto em fluxos de oxigênio puro quanto em misturas com óxido nitroso. A adição de 50 ou 63% de óxido nitroso ao fluxo diluente não altera a intensidade das alterações fisiológicas produzidas pelo sevoflurano na espécie canina quando comparadas às que ocorrem com a utilização de oxigênio a 100%.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Animais

Após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) (Processo nº 00385/2018) (Anexo A), foram utilizadas 18 cadelas classificadas de acordo com os critérios da American Society of Anesthesiologist (ASA), categoria I, de diversas raças ou sem raça definida, com idade variando entre um a cinco anos, pesando entre 4 a 20 kg, pré-selecionadas para o procedimento de ovariectomia (OH) eletiva e foram consideradas saudáveis através de exame clínico e avaliação laboratorial (hemograma, bioquímico e sorologia para leishmaniose). Os animais utilizados foram provenientes de campanha de divulgação junto à comunidade local, o qual foi oferecida castração gratuita após realização do experimento e tiveram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B) assinado pelo tutor ou responsável do cão, os quais foram informados de todos os procedimentos que seriam realizados, e esclarecidos de que os animais participariam de um projeto de pesquisa. Alterações dos exames laboratoriais (abaixo ou acima dos valores de referência), positividade na sorologia para leishmaniose, sinais clínicos de doenças sistêmicas, prenhez, agressividade e não assinatura do TCLE pelo tutor do animal, foram utilizados como critérios de exclusão.

3.2 Tamanho amostral

O tamanho amostral foi baseado em estudos realizados (GOMES et al., 2018; GUTIERREZ-BLANCO et al., 2015; NISHIMURA et al., 2018; SHAH et al., 2018) nos quais 8 animais permitiram uma detecção da variável resposta. Estes estudos compararam dois ou mais tratamentos, avaliando os efeitos (sedação, analgesia, hemodinâmica) causados por fármacos utilizados em cães, submetidos ou não a OH. Após a realização do presente estudo, o mesmo foi calculado com o auxílio de gerador de cálculo amostral online (<http://biomath.info/power/>), demonstrando que 9 animais foram suficientes para detectar diferença estatística, baseado na variável IED.

3.3 Preparo dos animais

Antes de cada procedimento, os animais foram pesados e submetidos a jejum alimentar de oito horas sem privação hídrica (BEDNARSKI, 2015). As cadelas foram subsequentemente contidas fisicamente para realização da tricotomia na região

torácica, na região da artéria metatarsiana dorsal e da região das veias cefálicas direita ou esquerda, onde foi introduzido um cateter na veia cefálica, e ocluído com adaptador, para posterior infusão do fármaco.

Previamente ao protocolo experimental, os animais foram condicionados ao local de realização do estudo, à uma temperatura de 23°C, a fim de reduzir as interferências devido ao estresse.

3.4 Protocolo experimental

Após a remoção dos animais pelos critérios de exclusão, as cadelas foram randomizadas com auxílio de um gerador de plano de randomização online (www.randomization.com), entre dois grupos experimentais de 9 animais cada, denominados grupo nalbufina (GN) e grupo controle (GC). Após 20 minutos de ambientação na sala de cirurgia onde foi realizado o estudo, os animais foram induzidos à anestesia por meio de máscara de ventilação facial com sevofluorano¹ na concentração de 5V%, diluído em oxigênio a 100% (fluxo de 5 L/min), através de circuito anestésico valvular com absorvedor de CO₂², dotado de vaporizador³ calibrado para o agente anestésico (Figura 1).

Figura 1 - Indução anestésica com sevofluorano por meio de máscara facial em cadelas (n=9) anestesiadas com sevofluorano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC).



Fonte: arquivo pessoal

¹ Sevocris® 1mL/mL Laboratório Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

² Takaoka modelo Nikkey – Takaoka Indústria e Comércio Ltda, SBC, SP (Processo FAPESP 2007/57051-5).

³ Vaporizador Calibrado HB 4.4 – HB Hospitalar Indústria e Comércio Ltda, São Paulo, SP.

Posteriormente à perda do tônus mandibular e reflexo laringotraqueal, as cadelas foram intubadas com sonda endotraqueal de diâmetro adequado ao porte do animal e conectadas ao mesmo circuito anestésico fornecendo oxigênio a 100% com um fluxo diluente de 50 mL/kg/minuto em circuito valvular, ajustando a concentração do sevoflurano inicialmente para 2V% (0,85 CAM para a espécie canina) (SCHELLER, 1990) mensurada em analisador de gases digital⁴, cujo sensor foi adaptado a extremidade da sonda endotraqueal conectada ao circuito anestésico. O sevoflurano foi ajustado para concentrações maiores ou menores até que o animal estivesse no 3º plano do III estágio de anestesia, caracterizado por rotação de globo ocular e ausência de reflexos, de acordo com Guedel e manteve-se nesse plano por 15 minutos para início da coleta das variáveis. Este ajuste do requerimento anestésico foi realizado durante todo o período experimental, caso houvesse variação no plano anestésico durante a coleta das variáveis.

Os animais foram mantidos sob anestesia inalatória em ventilação espontânea durante todo o experimento, e foi introduzido um cateter na artéria metatarsiana dorsal para monitoração da pressão arterial e coleta de sangue arterial para análise hemogasométrica. Os cateteres foram ocluídos com adaptador e preenchidos com solução contendo heparina⁵. As cadelas foram, então, posicionadas em decúbito lateral esquerdo e cobertas com manta térmica, onde permaneceram durante todo o período experimental (Figura 2).

Figura 2 - Posicionamento e monitoração em cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC).



Fonte: Arquivo pessoal

⁴ Dixtal - mod. DX-2020 - Módulo Analisador de Gases. Manaus, AM (Processo FAPESP 2009/08879-6).

⁵ Hemofol® 5000 UI/mL Laboratório Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

Todos os animais foram anestesiados apenas uma vez, evitando-se procedimentos desnecessários no mesmo animal, sendo o procedimento de OH realizado logo após o término do experimento. Para este procedimento, os animais foram mantidos sob anestesia inalatória com sevoflurano, e foi administrado lidocaína 2% sem vasoconstritor (4 mg/kg) e fentanil (5 µg/kg) pela via epidural, para analgesia transoperatória. Caso houvesse aumento de mais de 20% de uma das variáveis cardiorrespiratórias (FC, *f* ou PAM) em relação aos valores obtidos no M_B, o resgate anestésico seria realizado com fentanil 5% (2,5 µg/kg) IV. Foi realizada analgesia pós-operatória imediatamente após o término da cirurgia, com cloridrato de tramadol 5% (3 mg/kg) e meloxicam (0,1 mg/kg), além de cobertura antibiótica com cefepima (30 mg/kg).

Os animais foram devolvidos ao tutor assim que estivessem totalmente recuperados da anestesia. Foi entregue ao tutor a prescrição com os medicamentos, recomendações e cuidados pós-operatórios, e marcado retorno após 10 dias para retirada dos pontos cirúrgicos e avaliação pós-operatória. O mesmo ficou com o contato de um veterinário responsável pelo projeto, caso houvesse alguma dúvida ou complicações pós-operatórias advindas do não cumprimento das recomendações prescritas. Foram estudadas as variáveis que seguem:

3.4.1 Frequência Cardíaca (FC)

A variável foi obtida, em batimentos/minuto, nos diferentes tempos, por meio do uso de monitor com eletrocardiograma⁹, ajustado para leitura na derivação DII. Os intervalos para a aferição da variável seguiram o protocolo descrito acima.

3.4.2 Pressões Arteriais Sistólica, Diastólica e Média (PAS, PAD e PAM)

A determinação destas variáveis foi feita por leitura direta em equipamento multiparamétrico¹⁰, pelo método invasivo em mmHg, cujo transdutor foi acoplado ao cateter alocado na artéria metatársica dorsal direita, como previamente descrito, e posicionado no nível do coração, como referência “zero” para calibração do aparelho.

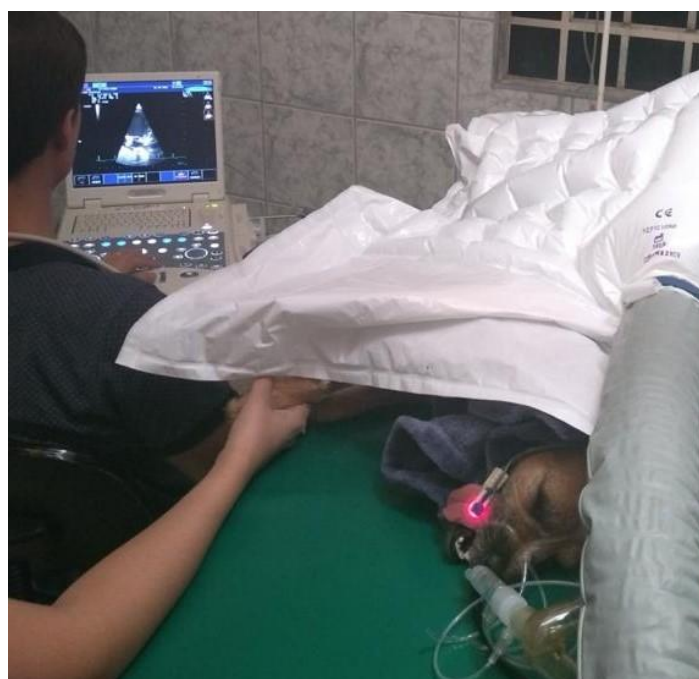
⁹ Dixtal - mod. DX-2020 - Manaus, AM, Brasil (Processo FAPESP 2009/08879-6).

¹⁰ Dixtal - mod DX-2020 - Módulo Pressão Arterial Invasiva. Manaus, AM (Processo FAPESP 2009/08879-6).

3.4.3 Índice Cardíaco Doppler (ICD)

A mensuração desta variável foi realizada utilizando ecodopplercardiógrafo¹¹ com dois transdutores multifrequenciais (1 a 4 MHz e 7,5 a 10 MHz), realizado sempre pelo mesmo avaliador, com registro simultâneo do traçado eletrocardiográfico sendo os dados coletados e armazenados para realização das medidas e cálculos (Figura 4). O ICD foi calculado de acordo com a fórmula: $ICD (L/minuto/m^2) = (IED [mL/m^2] \times FC [batimentos/minuto]) / 1000$

Figura 4 - Avaliação ecocardiográfica para coleta das variáveis hemodinâmicas em cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC).



Fonte: Arquivo pessoal

3.4.4 Índice de Ejeção Doppler (IED)

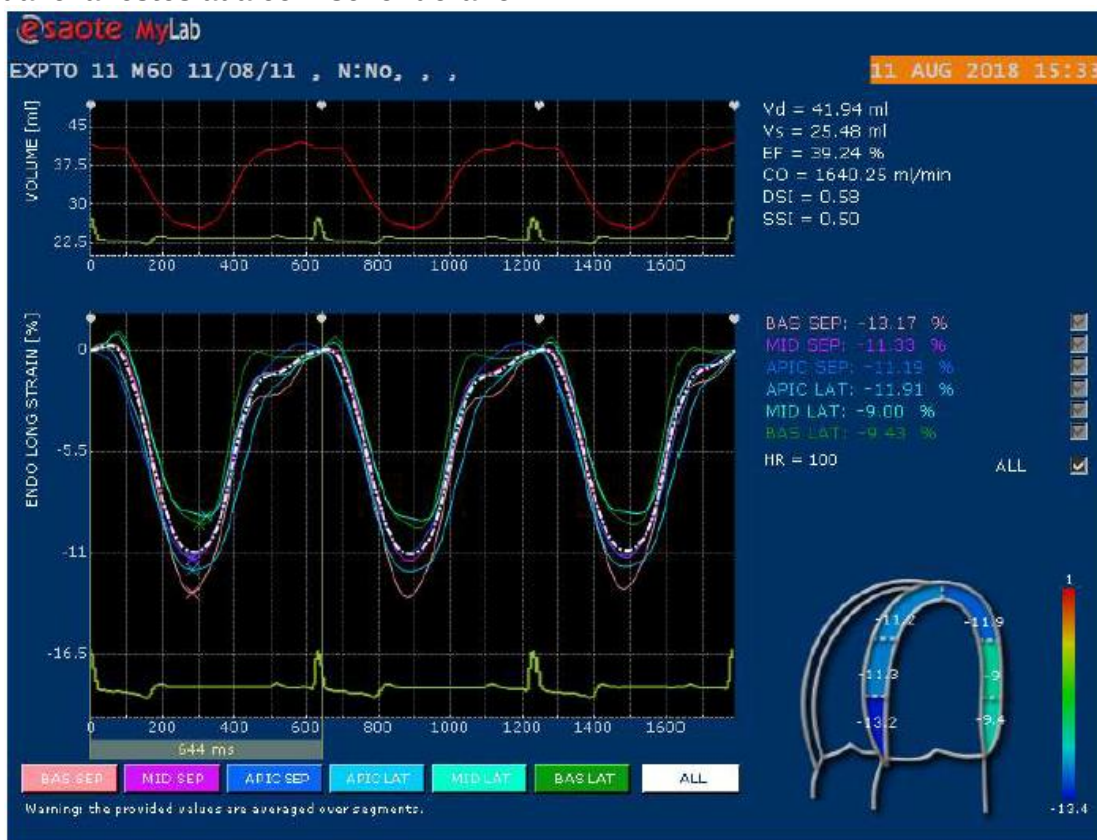
A mensuração desta variável foi realizada utilizando ecodopplercardiógrafo sendo os dados coletados e armazenados para realização das medidas e cálculos. Na janela paraesternal direita, a área valvar aórtica (AVA) foi medida na visão bidimensional do ventrículo esquerdo em seu eixo curto e o transdutor inclinado para permitir a visualização do plano aórtico. O IED foi calculado de acordo com a forma matemática: $IED (mL/batimento/m^2) = (VTI [cm] \times AVA [cm^2]) / ASC$. Onde, $ASC = peso (g)^{0,67}/1000$.

¹¹ MyLabTM 30 Gold VET, Genova, Itália

3.4.5 Deformação Longitudinal Global (DLG)

O mesmo ecodopplercardiógrafo foi utilizado para mensuração desta variável por meio do método *speckle tracking* bidimensional com dois transdutores multifrequenciais (1 a 4 MHz e 7,5 a 10 MHz), com registro simultâneo do traçado eletrocardiográfico sendo os dados coletados e armazenados para realização das medidas e cálculos. A medida foi realizada a partir do corte apical das quatro câmaras, com dois pontos colocados manualmente no ventrículo esquerdo, um de cada lado do anel mitral e o terceiro ponto na região apical da margem endocárdica. O software traçou a região de interesse e o examinador ajustou os pontos conforme necessário. O ventrículo esquerdo foi dividido em seis segmentos: anterior, anterolateral, inferolateral, inferior, inferoseptal e anteroseptal. O algoritmo do software marcou o ventrículo esquerdo e forneceu valores para deformação e taxa de deformação sistólica, permitindo o cálculo da DLG, em % (Figura 5).

Figura 5 - Strain longitudinal obtido pela técnica de *speckle tracking* bidimensional a partir da janela paraesternal esquerda e imagem apical quatro câmaras, em cadela saudável anestesiada com sevoflurano.



Fonte: Elaborado pelo autor

3.4.6 Índice de Resistência Vascular Periférica (IRVP)

Esse parâmetro foi obtido por meio de cálculo matemático, empregando a fórmula segundo Barbosa et al. (2015): $IRVP = PAM / ICD \times 79,9$. Onde: 79,9 = Fator de correção (mmHg*min/L para dina*segundos/cm⁵); IRVP = resistência vascular periférica (dina*segundos/cm⁵/m²); PAM = Pressão arterial média (mmHg) e ICD = Índice Cardíaco Doppler (L/min/m²).

3.4.7 Frequência Respiratória (f)

O parâmetro foi obtido em movimentos/minuto por leitura direta em monitor¹² empregando-se sensor de aspiração, conectado entre a sonda orotraqueal e o equipamento de anestesia.

3.4.8 Dióxido de Carbono ao Final da Expiração (EtCO₂)

Essa variável teve seus valores obtidos em mmHg, por leitura direta em oxícapnógrafo¹³, empregando-se os mesmos tipos de sensores, com posicionamento idêntico ao descrito por ocasião da mensuração da f.

3.4.9 Saturação de Oxihemoglobina (SpO₂)

O parâmetro foi investigado por leitura direta em monitor multiparamétrico¹⁴, sendo o emissor/sensor adaptado em região corpórea dotada de “grau de transparência” compatível à sensibilidade do dispositivo (língua ou lábios). Os intervalos de tempo foram os mesmos estabelecidos para a avaliação da FC.

3.4.10 Volume Corrente Expirado (V_{TE})

Essa variável teve seus valores obtidos em mL, por meio de espirometria¹⁵, empregando-se sensor de fluxo conectado entre a sonda orotraqueal e o equipamento de anestesia. Para a colheita foram respeitados os mesmos intervalos de tempo estabelecidos para a FC.

¹² Dixtal - mod. DX-2020 - Módulo Analisador de Gases. Manaus, AM (Processo FAPESP 2009/08879-6).

¹³ Dixtal - mod. DX-2020 - Módulo Analisador de Gases. Manaus, AM (Processo FAPESP 2009/08879-6).

¹⁴ Dixtal - mod. DX-2020 - Manaus, AM, Brasil (Processo FAPESP 2009/08879-6).

¹⁵ Dixtal - mod. DX-2020 - Módulo de Ventilação. Manaus, AM (Processo FAPESP 2010/19568-9).

3.4.11 Volume Minuto Expirado (V_{ME})

Essa variável teve seus valores obtidos em L/minuto, por meio de espirometria, empregando-se sensor de fluxo conectado entre a sonda orotraqueal e o equipamento de anestesia. Para a colheita foram respeitados os mesmos intervalos de tempo estabelecidos para a FC.

3.4.12 Hemogasometria

Foram aferidas as seguintes variáveis: pressão parcial de CO_2 no sangue arterial ($PaCO_2$), em mmHg; pressão parcial de O_2 no sangue arterial (PaO_2), em mmHg; saturação de oxihemoglobina no sangue arterial (SaO_2), em %; Excesso de base (BE), em mmol/L; pH do sangue arterial; e bicarbonato (HCO_3), em mmol/L. As variáveis foram obtidas empregando-se equipamento específico¹⁶, por meio de colheita de amostra de sangue, no volume de 0,3 mL, através de cateter alocado na artéria metatársica dorsal direita, conforme previamente descrito.

3.4.13 Temperatura Corpórea (TC)

A mensuração foi tomada em graus Celsius, utilizando-se monitor multiparamétrico¹⁷, onde a temperatura foi obtida introduzindo-se o sensor do termômetro no esôfago do animal.

3.4.14 Concentração do Sevoflurano ao Final da Expiração (EtSEVO)

Essa variável teve seus valores obtidos em volume por cento (V%), por leitura direta em oxicapnógrafo¹⁸, empregando-se os mesmos tipos de sensores, com posicionamento idêntico ao descrito por ocasião da mensuração da *f*.

3.5 Análise Estatística

Os dados foram testados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Todas as variáveis apresentaram distribuição normal, sendo considerado também, o desvio padrão, coeficiente de variação e gráfico qq plot. Portanto foi realizada a

¹⁶ Analisador de Gases Sanguíneos, I-STAT®. Abbott Laboratories, Illinois, USA.

¹⁷ Dixtal - mod. DX-2020 - Manaus, AM, Brasil (Processo FAPESP 2009/08879-6).

¹⁸ Dixtal - mod. DX-2020 - Módulo Analisador de Gases. Manaus, AM (Processo FAPESP 2009/08879-6).

análise de variância por medidas repetidas para comparar grupos, momentos e interação grupo x momento e teste de Tukey para comparação de médias. Foi atribuído o nível de significância de $p < 0,05$ para todos os testes. As análises estatísticas foram efetuadas com o programa computacional R v3.4.4 (R CORE TEAM, 2018).

4 RESULTADOS

A idade média no GN foi de $1,6 \pm 0,9$ anos e no GC foi de $2,4 \pm 1,0$ anos. O peso médio dos animais no GN e GC respectivamente foram de $10,2 \pm 4,1$ kg e $9,6 \pm 3,6$ kg. O tempo de indução anestésica na máscara facial com sevoflurano foi de 8 ± 4 minutos.

4.1 Variáveis hemodinâmicas

O índice de ejeção doppler (IED) foi menor no M_B (38 ± 8 mL/bat/ m^2) do GN quando comparados aos demais momentos do mesmo grupo. Ainda em relação ao IED, houve diferença significativa no M_{60} se comparado o GN com o GC, onde observa-se valores menores no GC (33 ± 9 mL/bat/ m^2).

Para as demais variáveis hemodinâmicas, não houve diferença significativa entre os momentos ou entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1 - Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) das variáveis hemodinâmicas obtidas de cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC). Momento basal (M_B), 20, 40, 60, 80 minutos após início da infusão do opioide (M_{20} , M_{40} , M_{60} , M_{80}).

Variáveis Hemodinâmicas	Grupos	Momentos				
		M_B	M_{20}	M_{40}	M_{60}	M_{80}
FC (bpm)	GN	103 ± 18	89 ± 20	94 ± 18	95 ± 23	93 ± 21
	GC	108 ± 17	104 ± 23	103 ± 13	99 ± 13	101 ± 10
PAS (mmHg)	GN	105 ± 19	99 ± 24	105 ± 20	107 ± 23	105 ± 29
	GC	93 ± 33	101 ± 16	100 ± 10	106 ± 12	106 ± 18
PAD (mmHg)	GN	57 ± 11	55 ± 12	57 ± 11	58 ± 12	58 ± 11
	GC	59 ± 10	57 ± 12	55 ± 6	58 ± 6	61 ± 8
PAM (mmHg)	GN	71 ± 12	68 ± 15	72 ± 14	72 ± 15	72 ± 14
	GC	74 ± 11	71 ± 13	70 ± 6	73 ± 7	76 ± 10
ICD (L/min/ m^2)	GN	$4 \pm 1,6$	$3,9 \pm 1,7$	$4,1 \pm 1,4$	$4,4 \pm 2,1$	$4,1 \pm 1,7$
	GC	$3,5 \pm 1,2$	$3,5 \pm 1,3$	$3,5 \pm 1,2$	$3,2 \pm 1$	$3,5 \pm 1,2$
IED (mL/bat/ m^2)	GN	38 ± 8 b	43 ± 9 a	43 ± 9 a	45 ± 10 Aa	43 ± 9 a
	GC	33 ± 10	34 ± 12	34 ± 11	33 ± 9 B	34 ± 11
DLG (%)	GN	$-12,2 \pm 2$	$-13,5 \pm 2$	$-13,7 \pm 3$	$-13,3 \pm 3$	$-13,4 \pm 2$
	GC	$-14,4 \pm 3$	$-14 \pm 2,5$	$-15,6 \pm 2$	$-15,1 \pm 2$	$-14,8 \pm 2$
IRVP (dina/seg/ cm^5/m^2)	GN	1575 ± 589	1540 ± 496	1525 ± 513	1446 ± 444	1348 ± 750
	GC	1877 ± 806	1870 ± 938	1832 ± 777	2005 ± 787	2009 ± 865

Médias seguidas de mesma letra, maiúscula na coluna e minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

4.2 Variáveis respiratórias

O dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂) apresentou valores significativamente menor em M₈₀ (32 ± 7 mmHg) se comparado aos M_B e M₂₀ (38 ± 5 mmHg) no GN. Já no GC nos momentos M₆₀ e M₈₀ (33 ± 6; 34 ± 5 mmHg, respectivamente) a variável foi menor que no M_B (38 ± 5 mmHg) (Gráfico 1). Para as demais variáveis respiratórias, não houve diferença significativa entre os momentos ou entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) das variáveis respiratórias obtidas de cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC). Momento basal (M_B), 20, 40, 60, 80 minutos após início da infusão do opioide (M₂₀, M₄₀, M₆₀, M₈₀).

VARIÁVEIS RESPIRATÓRIAS											
Grupos	Momentos	<i>f</i> (mpm)		EtCO ₂ (mmHg)		SpO ₂ (%)		V _{TE} (mL)		V _{ME} (L/min)	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
GN	M _B	20 ± 7		38 ± 5 a		100 ± 0		130 ± 52		3 ± 1	
	M ₂₀	21 ± 8		38 ± 6 a		100 ± 0		140 ± 54		3 ± 1	
	M ₄₀	22 ± 8		37 ± 6 ab		100 ± 0		139 ± 68		3 ± 1	
	M ₆₀	21 ± 8		35 ± 6 ab		100 ± 0		139 ± 54		3 ± 1	
	M ₈₀	24 ± 11		32 ± 7 b		100 ± 0		135 ± 57		3 ± 2	
GC	M _B	19 ± 8		38 ± 5 a		100 ± 0		136 ± 54		3 ± 1	
	M ₂₀	23 ± 11		36 ± 5 ab		100 ± 0		130 ± 54		3 ± 2	
	M ₄₀	18 ± 10		35 ± 6 ab		100 ± 0		135 ± 49		2 ± 1	
	M ₆₀	21 ± 8		33 ± 6 b		100 ± 0		134 ± 58		3 ± 1	
	M ₈₀	20 ± 7		34 ± 5 b		100 ± 0		130 ± 53		2 ± 1	

Médias seguidas de mesma letra, minúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste de Tukey (P > 0,05).

4.3 Variáveis hemogasométricas

Houve queda significativa dos valores de PaCO₂ do GC, se comparado o M_B (46 ± 4 mmHg) com os demais momentos (43 ± 6 mmHg em M₄₀ e 43 ± 4 mmHg em M₈₀).

No GN houve aumento significativo dos valores de PaO₂ em M₈₀ (427 ± 55 mmHg) em relação ao M_B (343 ± 62 mmHg). Ainda em relação a PaO₂, houve

diferença significativa entre grupos no M_{40} onde o GN foi superior ao GC (395 ± 50 e 346 ± 48 mmHg, respectivamente).

Já o pH no GC apresentou valor significativamente menor no M_B ($7,33 \pm 0,04$) se comparado ao M_{80} ($7,37 \pm 0,05$).

Houve diferença significativa do BE entre grupos no M_{40} , onde o GN apresentou valor superior ao GC (-2 ± 3 e -1 ± 1 mmol/L, respectivamente)

Para as demais variáveis hemogasométricas, não houve diferença significativa entre os momentos ou entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3 - Média ($\bar{X}$) e desvio padrão (s) das variáveis hemogasométricas obtidas de cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC). Momento basal (M_B), 40 e 80 minutos após início da infusão do opioide (M_{40} e M_{80}).

Grupos	Momentos	VARIÁVEIS HEMOGASOMÉTRICAS					
		$PaCO_2$ (mmHg)	PaO_2 (mmHg)	SaO_2 (%)	BE (mmol/L)	pH	HCO_3 (mmol/L)
GN	M_B	43 ± 6	343 ± 62 b	100 ± 0	-2 ± 2	$7,35 \pm 0,05$	23 ± 2
	M_{40}	42 ± 8	395 ± 50 Aab	100 ± 0	-2 ± 3 A	$7,35 \pm 0,06$	23 ± 3
	M_{80}	44 ± 7	427 ± 55 a	100 ± 0	-1 ± 2	$7,35 \pm 0,05$	24 ± 2
GC	M_B	46 ± 4 a	370 ± 43	100 ± 0	-2 ± 2	$7,33 \pm 0,04$ b	24 ± 2
	M_{40}	43 ± 6 b	346 ± 48 B	100 ± 0	-1 ± 1 B	$7,36 \pm 0,06$ ab	24 ± 1
	M_{80}	43 ± 4 b	383 ± 55	100 ± 0	-1 ± 2	$7,37 \pm 0,05$ a	25 ± 1

Médias seguidas de mesma letra, maiúscula na coluna, não diferem entre grupos, e minúscula na coluna, não diferem entre os momentos pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

4.4 Temperatura Corpórea

Houve queda significativa na temperatura corpórea em ambos os grupos, comparando-se o M_B ($38,1 \pm 0,6$ °C; $37,9 \pm 0,9$ °C (GN e GC, respectivamente) com os demais momentos dentro de cada grupo (Tabela 4).

Tabela 4 - Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) da temperatura corpórea em °C, obtidos de cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC). Momento basal (M_B), 20, 40, 60, 80 minutos após início da infusão do opioide (M_{20} , M_{40} , M_{60} , M_{80}).

Momentos	TC °C ($\bar{x} \pm s$)	
	GN	GC
M_B	38,1 $\pm$ 0,6 a	37,9 $\pm$ 0,9 a
M_{20}	37,1 $\pm$ 0,8 b	37,1 $\pm$ 0,8 b
M_{40}	36,9 $\pm$ 0,9 bc	36,8 $\pm$ 0,8 b
M_{60}	36,7 $\pm$ 1,0 bc	36,7 $\pm$ 0,9 bc
M_{80}	36,5 $\pm$ 0,9 b	36,3 $\pm$ 0,9 c

Médias seguidas de mesma letra, minúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

4.5 Concentração do Sevoflurano ao final da Expiração

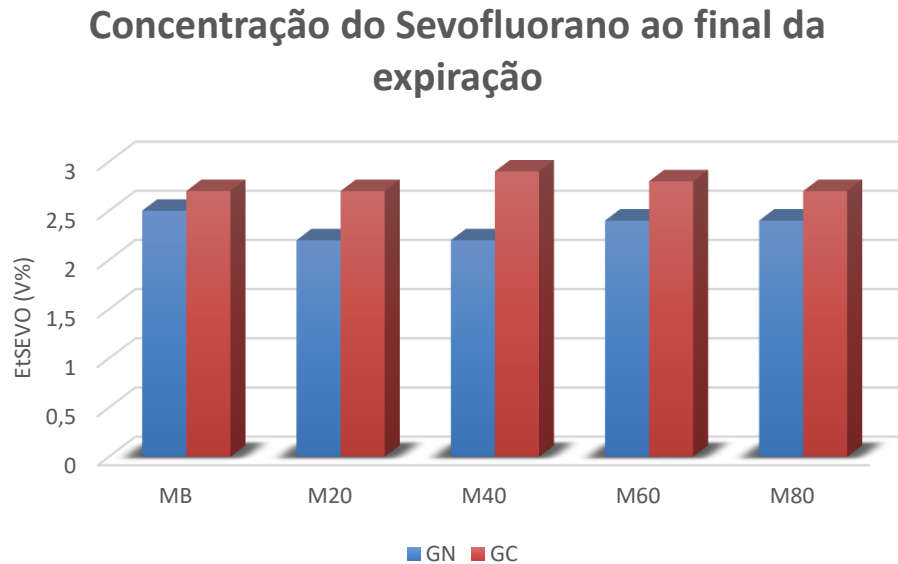
Houve aumento significativo no EtSEVO nos momentos M_{40} e M_{60} se comparado o GN ($2,2 \pm 0,4$ V%; $2,4 \pm 0,4$ V%) com o GC ($2,9 \pm 0,5$ V%; $2,8 \pm 0,3$ V%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) da concentração de sevoflurano ao final da expiração (EtSEVO), em volume por cento (V%), obtidos de cadelas (n=9) anestesiadas com sevoflurano e submetidas a infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC). Momento basal (M_B), 20, 40, 60, 80 minutos após início da infusão do opioide (M_{20} , M_{40} , M_{60} , M_{80}).

Momentos	EtSEVO ($\bar{x} \pm s$)		
	GN	GC	Diferença entre grupos (%)
M_B	2,5 $\pm$ 0,4	2,7 $\pm$ 0,4	7,4%
M_{20}	2,2 $\pm$ 0,6	2,7 $\pm$ 0,3	18,5%
M_{40}	2,2 $\pm$ 0,4 A	2,9 $\pm$ 0,5 B	24,1%
M_{60}	2,4 $\pm$ 0,4 A	2,8 $\pm$ 0,3 B	14,2%
M_{80}	2,4 $\pm$ 0,4	2,7 $\pm$ 0,5	11,1%

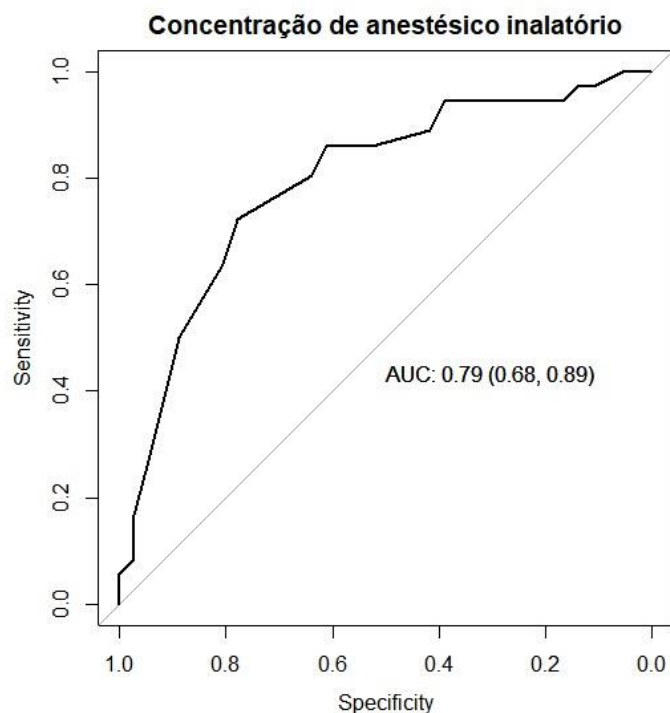
Médias seguidas de mesma letra, maiúscula na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$). Não existe diferença significativa entre os momentos ($P > 0,05$).

Gráfico 1 - Valores médios de EtSEVO, obtidos de cadelas anestesiadas (n=9) com sevofluorano e submetidas à infusão contínua de nalbufina (GN) ou solução fisiológica (GC). As mensurações foram obtidas no momento basal (M_B), 20, 40, 60 e 80 minutos após início da infusão contínua com nalbufina ou NaCl 0,9% (M₂₀, M₄₀, M₆₀ e M₈₀).



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 2 - Área sob a curva (AUC) dos valores médios de EtSEVO, obtidos de cadelas anestesiadas (n=9) com sevofluorano e submetidas à infusão contínua de nalbufina (GN) ou NaCl 0,9% (GC).



Fonte: Elaborado pelo autor

5 DISCUSSÃO

Com relação a metodologia empregada, como o objetivo do trabalho foi avaliar as alterações promovidas pela nalbufina durante anestesia com o sevoflurano, optou-se pela administração de bolus intravenoso para atingir a concentração plasmática seguido de infusão contínua do opioide com o animal já em plano anestésico, como fora empregado por Santos et al. (2011) e Barbosa et al. (2015). Desta forma, pode-se obter resultados que efetivamente demonstraram a ação do opioide sob anestesia com sevoflurano, nos diversos sistemas.

De acordo com os critérios de exclusão, sete animais foram retirados do estudo, sendo três animais por alterações dos exames laboratoriais, dois por positividade na sorologia para leishmaniose, um por doença cardíaca e um por agressividade, tendo deste modo, um total de 25 animais utilizados neste experimento.

A concentração anestésica de 5V% de sevoflurano diluído em oxigênio a 100% no fluxo de 5 L/min e empregada por máscara facial foi suficiente para promover boa indução e fácil intubação orotraqueal nas cadelas deste estudo. Três cadelas ficaram agitadas no momento da indução, sendo associado a contenção do animal e/ou 2º estágio da anestesia, segundo Guedel, onde momentos depois, houve total depressão do SNC. O odor do sevoflurano não demonstrou agitar ou irritar os animais desse estudo, conforme descrito por Smith et al. (1996). O tempo médio de indução anestésica na máscara facial com sevoflurano foi de 8 ± 4 minutos, corroborando com o que é relatado na literatura, onde o sevoflurano tem um início de ação de 3,5 a 11 minutos em humanos (KOROLKOVAS et al., 2015).

Um animal apresentou apneia e hipotensão (< 60 mmHg) após intubação, e outro animal apresentou BAV de 2º grau e hipotensão após indução, sendo associado a uma sensibilidade individual ao sevoflurano, em concentrações mais altas. Ambos animais apresentaram valores normais de pressão arterial, FC e f após a estabilização do paciente no 3º estágio do III plano da anestesia segundo Guedel. Três animais do GN apresentaram sialorreia excessiva na recuperação, após o procedimento de OH, podendo essa estar associado a infusão de nalbufina. Todos os animais tiveram uma recuperação anestésica suave, sem presença de sinais de desconforto ou dor, visto que foi realizada epidural para realização do procedimento de OH, atestando a eficácia no protocolo anestésico adotado, com fármacos que não foram utilizados neste estudo. Desta forma e com base nos resultados obtidos, pode-se tecer algumas

considerações relativas à infusão contínua de nalbufina em cães anestesiados pelo sevoflurano.

Neste sentido, após administração de butorfanol em cães, pode haver diminuição da FC, onde este evento relaciona-se a um aumento da atividade vagal (GREENE et al., 1990; QUANDT et al., 1994; SANTOS et al. 2011), efeito este que pode ser mais pronunciado com a administração intravenosa do fármaco. Do mesmo modo, esse efeito cronotrópico negativo é observado com a administração de nalbufina IV em ratos Wistar, em doses equivalentes ao presente estudo (JEGGER et al., 2017), o que difere dos resultados encontrados. Por outro lado, estudos mostram que a redução da FC após administração de opioides agonista κ é mínima, não havendo uma repercussão hemodinâmica importante (GIRARD et al.; 2010; GOMES et al., 2018). No estudo em tela houve mínima redução da FC no GN e sem diferença significativa, corroborando os achados de Barbosa et al. (2015), onde não foi encontrado diferença nos valores de FC em cães submetidos a infusão contínua de butorfanol e anestesiados com propofol. Adicionalmente, as FC observadas permaneceram dentro do intervalo considerado normal para a espécie (70 bpm a 180 bpm) (PADDLEFORD, 2001), o que permite afirmar que se constatou estabilidade da FC ao longo do tempo em ambos os grupos.

A pressão arterial é consequência da relação entre o volume sanguíneo e a capacidade volumétrica sanguínea, onde o volume de sangue arterial é determinado pelo DC e resistência vascular sistêmica (RVS). Desse modo, a pressão arterial acaba sendo um marcador primário da perfusão cerebral e coronariana (HASKINS, 2015). A PAS é estabelecida por volume de ejeção e complacência arterial, enquanto a PAD é determinada pela RVS e FC. Já a PAM é a pressão média: metade da área da onda de pressão do pulso e reflete os valores de perfusão tecidual (HASKINS, 2015). Tendo isso em vista, a monitoração da pressão arterial juntamente com o DC é extremamente importante para a avaliação hemodinâmica do paciente. Ao se analisar as pressões arteriais, nota-se que não houve variação significativa dos valores entre os grupos ou entre os momentos. Alguns autores relatam hipotensão em cães tratados com butorfanol e anestesiados com sevoflurano (CLARK; MASSONE; BEIER, 2005), desflurano (SANTOS et al., 2011) e propofol (BARBOSA et al. 2015), relacionando esse efeito com a ação central do opioide, que atua reduzindo a resistência vascular periférica e a interação direta do opioide com o halogenado ou anestésico intravenoso.

Outros estudos utilizando a nalbufina também relataram a redução da PAM, independente da associação com outros fármacos como a acepromazina (GOMES et al., 2018), ou da dose utilizada (JEGGER et al., 2017).

Isso posto, os achados do presente estudo vão de encontro ao reportado na literatura a respeito do uso de opioides agonista κ , mostrando estabilidade das pressões arteriais com o uso da infusão contínua de nalbufina. Vale ressaltar que, não houve variação no IRVP, colaborando para a manutenção das pressões arteriais.

A monitoração do DC tem como objetivo manter adequada perfusão tecidual, promovendo uma excelente perspectiva global da função cardiovascular (BESSA JUNIOR; LEÃO, 2010; LEBLANC; SCOLLAN; STIEGER-VANEGAS, 2017). O DC é um parâmetro de fluxo e pode estar baixo mesmo quando a pressão arterial está normal. O DC em cães normais e acordados é de $4,42 \pm 1,24$ L/min/m² e costuma ser reduzido com o emprego de anestésicos gerais (HASKINS, 2015). Para permitir a comparação do DC entre indivíduos de pesos diferentes, divide-se o valor do DC pela área de superfície corpórea (ASC), expressa em metros quadrados. Esse indicador da função cardíaca tem mais significado que o DC e é chamado de IC (BESSA JUNIOR; LEÃO, 2010). Estudos mostram redução do DC em cães submetidos a infusão contínua de butorfanol (SEDERBERG et al; 1981; BARBOSA et al. 2015), porém correlacionam esse achado a um cronotropismo negativo, fato esse não observado no presente estudo. Tendo isto em vista, não houve diferença significativa nos valores de ICD entre os grupos ou momentos, corroborando os estudos cujos valores obtidos do DC em cães que receberam tratamento com butorfanol e foram anestesiados com isoflurano (TYNER et al., 1989), halotano (GREENE et al., 1990) e desflurano (SANTOS et al., 2011). A manutenção do ICD nesse caso, está possivelmente relacionada à redução dos valores encontrados da FC do GN, sem comprometimento do trabalho cardíaco, visto que o índice de ejeção doppler (IED) apresentou valores significativamente maiores após a infusão do opioide, que também poderia influenciar a variável. Observa-se valores de ICD desses cães anestesiados com sevoflurano muito próximos aos valores de cães acordados, demonstrando dessa forma a estabilidade hemodinâmica com o emprego da nalbufina.

No que se refere ao IED, o mesmo está correlacionado com o índice sistólico (IS), e é calculado baseado nos dados coletados pelo ecocardiograma (VTI e AVA), dividido pela ASC. Na literatura consultada não foram encontradas diferença

significativa dos valores do IS ou VS de cães tratados com butorfanol e anestesiados com isoflurano (TYNER et al., 1989), halotano (GREENE et al., 1990), desflurano (SANTOS et al., 2011) e propofol (BARBOSA et al. 2015). Os achados do presente estudo vão de encontro a esses relatos, já que foram observados valores significativamente maiores no GN após infusão de nalbufina, podendo estar diretamente relacionado há um aumento da contratilidade cardíaca, da pré-carga ou redução da pós-carga (GREENE et al., 1990). O DLG é uma medida realizada para verificar a deformação do músculo cardíaco, e sua avaliação tem uma boa correlação com a contratilidade. Marques et al. (2020) não observaram diferenças significativas nos valores de deformação do miocárdio avaliados pelo método *speckle tracking* em cães submetidos a infusão contínua de nalbufina e anestesiados com sevoflurano, corroborando com os dados apresentados. Não houve diferença significativa nos valores de IRVP encontrados neste estudo, achado já esperado, visto que não houve variação nos valores de PAM e ICD, mesmo havendo aumento do IED. Esse fato também é observado em outros estudos que avaliam o tratamento com butorfanol em cães (SEDERBERG et al; 1981; TYNER et al., 1989; GREENE et al., 1990). Com as variáveis estudadas, observa-se valores normais de contratilidade (DLG) e como a pré-carga não foi avaliada, sugere-se que o aumento do IED possa ter correlação com uma pequena diminuição da pós-carga, visto que os valores de IRVP foram menores a partir do M_{20} se comparados ao M_B do GN, assim como a FC, o que pode levar ao aumento do IED.

Vale ressaltar que não foram encontrados estudos hemodinâmicos específicos para a nalbufina, e apesar dos opioides agonista κ terem ações semelhantes, pequenas variações podem ser encontradas entre os diferentes fármacos.

No que se refere a f , não foram observadas alterações significativas em ambos os grupos, havendo clinicamente um aumento na média da f em alguns momentos. O sevoflurano pode causar certo grau de depressão respiratória (MARTINS et al., 2003) e sua associação com opioides pode exacerbar esse quadro, visto que opioides causam inibição neuronal no bulbo respiratório (BODNAR; KLEIN, 2004). Jeger et al. (2017), observaram certo grau de hipoventilação com o uso de infusão contínua de nalbufina em ratos. Já Dias et al. (2014) não observou diminuição da f em cavalos submetidos a infusão contínua de butorfanol. Vale ressaltar que opioides promovem redução significativa da CAM de diversos fármacos halogenados (DIFAZIO et al.,

1981; NUNES et al., 2001; ILKIW et al., 2002) e tal fato pode levar a menor depressão do sistema respiratório, sugerindo que possa ser o caso do presente estudo. Além disso, Lefèvre et al. (1992), compararam o uso da infusão de fentanil com nalbufina, determinando que o fármaco agonista μ causou maior depressão respiratória do que a nalbufina, demonstrando que os fármacos κ agonista possuem maior capacidade de manter a função respiratória do que outros opioides.

Relativamente à ETCO_2 , a mesma permite ao anestesista avaliar se a ventilação está adequada, estimando os valores de EtCO_2 , que costumam ser de 2 a 4 mmHg menor que a PaCO_2 (HASKINS, 2015). No presente estudo foi observado valores significativamente menores de EtCO_2 em ambos os grupos, comparados com o M_B dentro de cada grupo. Nesse sentido, a EtCO_2 possui estreita relação com a f e, sendo inversamente proporcional a esta, esperar-se-ia uma diminuição da f em resposta aos níveis de EtCO_2 observados. Dessa maneira, com os resultados obtidos, sugere-se que não houve diminuição da resposta dos barorreceptores nos centros respiratórios, característica comumente observada com o uso de opioides μ (BODNAR; KLEIN, 2004; KUKANICH; WIESE, 2015). Ressalta-se a importância da avaliação desses dados em conjunto com os valores de f e PaCO_2 para melhor interpretação e conclusão.

O V_{TE} corresponde a quantidade de ar que sai do pulmão a cada ciclo respiratório, tendo valores normais em torno de 6 a 15 mL/kg. Por outro lado, o V_{ME} corresponde a quantidade total de ar que sai das vias respiratórias a cada minuto e é o produto da $V_{TE} \times f$, seus valores normais variam 150 a 250 mL/kg/minuto (HASKINS, 2015). Os resultados observados neste estudo, encontram-se dentro dos valores de normalidade para espécie, sem alterações significativas ou clinicamente importantes, demonstrando que o sevoflurano associado com a nalbufina não atuou de maneira depressora no centro respiratório, não sendo observado depressão respiratória neste estudo.

Em relação a SpO_2 , embora a mesma não represente a quantidade de oxigênio disponível para os diversos tecidos, permite medir a percentagem de saturação por oxigênio pela hemoglobina e está relacionada com a PaO_2 por meio da curva de dissociação da oxihemoglobina, mostrando a habilidade pulmonar de carrear oxigênio ao sangue (HASKINS, 2015). Com isso, ela pode ser empregada como indicativo de distúrbios que possam representar situação de risco para os animais (SANTOS et al.,

2007). Nesse sentido, os achados relativos à variável, em ambos os grupos, não apresentaram alterações significativas, mantendo as médias estáveis e dentro da faixa de normalidade para a espécie (HASKINS, 1996; MARTINS et al., 2003; SANTOS et al., 2007).

A PaCO_2 , é uma medida do estado ventilatório do paciente e normalmente varia entre 35 a 45 mmHg, podendo ser relativamente maior em animais de pequeno porte anestesiados (HASKINS, 2015). Martins et al. (2003), observaram valores normais de PaCO_2 em cães anestesiados com sevoflurano. Já Santos et al. (2011), observaram aumento dos valores de PaCO_2 em cães anestesiados com desflurano onde receberam uma aplicação de butorfanol pela via IM, bem como Jeger et al. (2017), que avaliaram a infusão contínua de nalbufina em diferentes doses em ratos, o que condiz com outros relatos da literatura, onde a administração de opioides podem aumentar os valores de PaCO_2 , devido a hipoventilação. No presente estudo, foi observado valores clinicamente normais de PaCO_2 em ambos os grupos, com redução estatisticamente significativa apenas no GC, diferindo dos trabalhos acima citados. Sugere-se que o fato de não ser observado depressão respiratória no presente estudo, pode ser explicado devido à mínima alteração sobre a dinâmica ventilatória causada pelo opioide empregado, que proporcionou estabilidade nos parâmetros ventilatórios avaliados.

Em relação a PaO_2 , pelos seus valores podemos medir a tensão de oxigênio no plasma, independente da sua concentração na hemoglobina, mostrando de maneira eficiente a oxigenação nos pulmões (HASKINS, 2015). A PaO_2 em um animal com uma FiO_2 de 100%, comparada com uma FiO_2 de 21%, estará muito elevada, chegando muitas vezes até a 500 mmHg em pequenos animais (HASKINS, 2015). No presente estudo, houve aumento significativo dos valores em ambos os grupos, o que é perfeitamente justificável, já que ambos os grupos receberam uma FiO_2 de 100% durante todo o experimento, e todos os animais foram considerados saudáveis, não sendo observado nenhum caso de hipoxemia, corroborando com diversos trabalhos na literatura corrente (MARTINS et al., 2003; SANTOS et al., 2007; SANTOS et al., 2011; DIAS et al., 2014).

Em relação ao pH, houve um aumento gradual nos valores do GC, o que está estritamente ligado a diminuição dos valores encontrados de PaCO_2 do mesmo grupo, já que o pH sanguíneo é determinado pela concentração de íons H^+ no sangue, e a

sua variação depende da concentração de dióxido de carbono encontrada. (O'FLAHERTY, 1994 apud SOUZA et al., 2005). Ainda assim, para análise do equilíbrio ácido-básico, pela abordagem de Boston, é necessário a avaliação do HCO_3^- e da PaCO_2 , onde os valores de HCO_3^- se encontram dentro do normal para a espécie no presente estudo (HASKINS, 2015). Pode-se seguir também a abordagem de Copenhagen, onde o BE é analisado. No presente estudo, os valores de BE também se encontram dentro da normalidade para a espécie (HASKINS, 2015), onde podemos concluir que, o aumento nos valores de pH está relacionado com a diminuição da PaCO_2 . Importante ressaltar que, mesmo sendo encontrado diferença estatística nesses valores, todos encontram-se dentro dos valores normais para espécie, não sendo observado alcalose respiratória em nenhum animal estudado. Estes resultados diferem de outros estudos (SANTOS et al., 2007; JEGER et al., 2017), porém é importante relatar que nesses trabalhos, houve aumento da PaCO_2 . Vale ressaltar que mesmo com a diferença nos valores destes trabalhos, não foi observado acidose metabólica, o que corrobora os achados do presente estudo, demonstrando a segurança dos fármacos opioides κ para a espécie canina nas circunstâncias empregadas neste estudo. Por fim, é importante lembrar que todos esses parâmetros devem ser analisados em conjunto e de maneira dinâmica, para a melhor avaliação do equilíbrio ácido básico do paciente.

A diminuição da temperatura corporal durante a anestesia é comum e pode estar associada à diminuição da atividade muscular, redução do metabolismo basal, vasodilatação periférica e mecanismos termostáticos do hipotálamo (NUNES et al., 1995; HASKINS, 2015). Segundo Monteiro et al. (2009), opioides também possuem efeitos no sistema termorregulador, corroborando com os achados de Santos et al. (2011) e Gomes et al. (2018), que avaliaram os efeitos da administração de butorfanol e nalbufina. Este estudo corrobora a literatura encontrada, onde foi observada alteração significativa na TC em ambos os grupos, observando-se redução gradativa durante o período de infusão. É importante ressaltar que apesar da diminuição gradativa da TC, a mesma não foi inferior a 36 °C, não sendo prejudicial aos animais deste estudo, demonstrando que os dispositivos empregados para aquecimento dos pacientes são efetivos para a sua manutenção.

No que se refere ao EtSEVO, existem relatos na literatura de que a infusão contínua de opioides, devido a sua ação analgésica, podem reduzir o requerimento

anestésico de sevofluorano, (ABREU et al., 2012; MAHIDOL et al., 2014; SUAREZ et al., 2017; MURAHATA et al., 2018; THENGCHAI SRI; MAHIDOL, 2019). Neste estudo, observou-se o mesmo efeito, tendo sido observado valores menores no GN se comparado ao GC. Deve-se observar que a maioria dos trabalhos citados avaliaram a redução do requerimento anestésico com infusão de opioides em cães, porém em sua maioria, são opioides agonistas de receptor μ . Abreu et al. (2012), avaliaram a infusão de doses altas de butorfanol em ratos, observando também, uma diminuição do requerimento anestésico nessa espécie, corroborando os achados do presente estudo, onde podemos observar diminuição do EtSEVO com o uso da nalbufina.

Como principal limitação deste estudo, pode-se levar em consideração as diferenças dos modelos experimentais (em relação a raça, tamanho, idade), levando a variações nos valores obtidos e o mesmo animal não participar dos dois grupos estudados, já que todos os animais participantes foram provenientes de campanha de castração e possuíam tutores. Porém é importante ressaltar que o estudo foi delineado de maneira mais homogênea possível. Destaca-se também o fato de que numa rotina clínica, não há uniformidade dos pacientes nessa espécie, sendo importante considerar essas variações no estudo experimental. Salienta-se também o fato de que mais estudos devem ser realizados, para averiguar a eficácia analgésica da nalbufina em procedimentos dolorosos e/ou em animais com alguma enfermidade.

6 CONCLUSÃO

Com base na análise dos resultados obtidos frente a metodologia proposta, pode-se concluir que, a infusão contínua de nalbufina na dose de 0,4 mg/kg/hora em cães anestesiados com sevoflurano, do ponto de vista hemodinâmico, respiratório e hemogasométrico, não promove alterações clinicamente importantes em cães hígidos, podendo então, ser usada com segurança nessas condições clínicas para a espécie. Além disso, a infusão contínua de nalbufina demonstrou potencial para diminuição do requerimento anestésico inalatório do sevoflurano nos animais deste estudo, sugerindo benefício na sua associação com o anestésico inalatório.

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA



CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "**Efeitos hemodinâmicos, respiratórios e hemogasométricos da infusão contínua de nalbuphina em cadelas anestesiadas com sevoflurano**", Processo FOA nº 00385-2018, sob responsabilidade de Paulo Sérgio Patto dos Santos apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 18 de Setembro de 2018.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 18 de Dezembro de 2020.

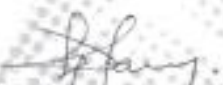
DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 18 Janeiro de 2021.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled "**Hemodynamic, respiratory and hemogasometric effects of continuous infusion of nalbuphine in dogs anesthetized with sevoflurane**", Protocol FOA nº 00385-2018, under the supervision of Paulo Sérgio Patto dos Santos presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on September 18, 2018.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: December 18, 2020.

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


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

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

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Efeitos hemodinâmicos, respiratórios e hemogasométricos da infusão contínua de nalbufina em cadelas anestesiadas com sevofluorano

Pesquisador Principal: Prof. Dr. Paulo Sergio Patto dos Santos

Razão Social e CIAEP instituição da CEUA que aprovou: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Araçatuba; CIAEP/CONCEA nº 01.0217.2014.

Objetivos do estudo: Avaliar a atuação da infusão contínua de nalbufina sobre as variáveis hemodinâmicas, respiratórias e hemogasométricas em cães submetidos a anestesia pelo sevofluorano.

Procedimentos a serem realizados com o animal: A cadela será contida fisicamente para realização da tricotomia na região torácica para realização do exame ecocardiográfico; na região da artéria metatarsiana dorsal para avaliação da pressão arterial pelo método invasivo e coleta das amostras hemogasométricas; e da região da veia cefálica, onde será introduzido um cateter na veia cefálica, e ocluído com adaptador, para posterior infusão do fármaco. Previamente ao protocolo experimental, o animal será condicionado ao local de realização do estudo. O animal será induzido à anestesia por meio de máscara de ventilação facial com sevofluorano e será intubada com sonda endotraqueal e mantido sob anestesia inalatória com sevofluorano e ventilação espontânea. Será canulada a artéria e então, a cadela será posicionada em decúbito lateral direito, e será coberta com manta térmica, onde permanecerá durante todo o período experimental. Será realizada a infusão de nalbufina e coletado as variáveis estudadas durante 80 minutos. O animal será anestesiado apenas uma vez, evitando-se procedimentos desnecessários, sendo o procedimento de OSH realizado logo após o experimento. Para este procedimento, o animal será mantido sob anestesia inalatória com sevofluorano, e será realizado epidural para analgesia transoperatória. Será realizada analgesia pós-operatória imediatamente após o término da cirurgia e o animal será devolvido ao responsável assim que estiver totalmente recuperado da anestesia. Será entregue ao responsável a prescrição com os medicamentos, recomendações e cuidados pós-operatórios, e marcado retorno após 10 dias para retirada dos pontos cirúrgicos e avaliação pós-operatória.

Potenciais riscos para o animal: eventos adversos como reações anafiláticas aos fármacos utilizados, infecções decorrentes do procedimento e óbito.

Cronograma: Será dividido em três ocasiões:

Dia 1- o animal será atendido em consulta de triagem previamente marcada para inclusão no experimento, será realizado exame físico, anamnese e coleta dos exames laboratoriais.

Dia 2- o animal será levado ao laboratório experimental para realização do projeto e esterilização.

Dia 3 – o animal retornará para retirada dos pontos e avaliação pós-operatória.

Benefícios: Avaliação sistêmica do animal (exame físico, hemograma, bioquímico e sorologia) e esterilização. Os resultados promoverão maiores conhecimentos sobre o opioide a ser utilizado, colaborando para o seu uso na analgesia veterinária. Além disso o projeto contribuirá com a sociedade com o controle populacional de cães.

Esclarecimento para o proprietário

Sua autorização para inclusão do seu animal nesse estudo é voluntária. Seu animal poderá ser retirado do estudo, a qualquer momento, sem que isso cause prejuízo a ele.

A confidencialidade dos seus dados será preservada. Os membros da CEUA ou as autoridades regulatórias poderão solicitar suas informações, e nesse caso, elas serão dirigidas especificamente para fins de inspeções regulares.

O médico veterinário responsável pelo seu animal será o M.V. Carlos Eduardo de Siqueira, inscrito no CRMV sob o nº xx.xxx. Além dele, a equipe do Pesquisador Principal Prof. Dr. Paulo Sergio Patto dos Santos também se responsabilizará pelo bem-estar do seu animal durante e após o período do estudo. Salientamos ainda que não haverá nenhum custo em relação ao procedimento. Você poderá entrar em contato com o Pesquisador Principal ou com sua equipe pelos contatos:

Tel. de emergência: (xx) xxxxx-xxxx

Equipe: Carlos Eduardo de Siqueira; Marcel Gambin Marques; Bárbara Claudina Rodrigues da Silveira; Stephano Pamboukian de Oliveira; Élen Almeida Pedreira de Sousa; Izabella Pazzoto Alves.

Endereço: Rua Clóvis Pestana, 793 – Dona Amélia, Araçatuba/SP

Telefone: (xx) xxx-xxxx

Declaração de Consentimento

Fui devidamente esclarecido (a) sobre todos os procedimentos deste estudo, seus riscos e benefícios ao animal pelo qual sou responsável. Fui também informado que posso retirar meu animal do estudo a qualquer momento. Declaro também estar ciente da necessidade do uso do colar protetor ou roupa cirúrgica, bem como do repouso pós-operatório e do uso das medicações nos horários que forem prescritos e que o não cumprimento dessas medidas pode comprometer o sucesso da cirurgia. Por fim, comprometo-me a retornar com o paciente quando me for solicitado para avaliação pós-operatória. Ao assinar esse Termo de Consentimento, declaro que autorizo a participação do meu animal identificado, a seguir, neste projeto. Este documento será assinado em duas vias, sendo que uma via ficará comigo e outra com o pesquisador.

Araçatuba/SP, ____ de _____ 201__.

Assinatura do Responsável

Assinatura do Pesquisador

Nome do Responsável: _____

Documento de Identidade: _____

Nome do Animal: _____

Número de identificação: _____

Espécie: _____

Raça: _____

ANEXO C – CÁLCULO ALOMÉTRICO BASEADO NA TME

m = massa corporal (em kg)

k = grupo constante (para mamíferos placentários = 70)

TME = Taxa metabólica específica

TME do animal referência (TME_{ref})

$$- \text{TME}_{\text{ref}} = k \times m^{-0,25} = 70 \times 0,416^{-0,25} = 87,16$$

TME do animal alvo (TME_{alvo})

$$- \text{TME}_{\text{alvo}} = k \times m^{-0,25} = 70 \times 10^{-0,25} = 39,36$$

Fator dose_(ref) = dose fármaco_(ref)/ TME_{ref}

$$- \text{Fator dose} = 1/ 87,16 = 0,011$$

Dose alvo = Fator dose_{ref} x TME_{alvo}

$$- \text{Dose alvo} = 0,011 \times 39,36 = 0,4 \text{ mg/kg/h}$$