JENIFER DE SANTANA MARQUES

**Efeitos da nalbufina e do tramadol após infusão contínua
com fentanil em cães submetidos a Osteotomia de
Nivelamento de Platô Tibial (TPLO)**

São Paulo
2015

JENIFER DE SANTANA MARQUES

Efeitos da nalbufina e do tramadol após infusão contínua com fentanil em cães submetidos a osteotomia de nivelamento de platô tibial (TPLO)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientador:

Prof.^a Dr.^a Denise Tabacchi Fantoni

São Paulo

2015

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virgínia Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.3184
FMVZ

Marques, Jenifer de Santana
Efeitos da nalbufina e do tramadol após infusão contínua com fentanil em cães
submetidos a Osteotomia de Nivelamento de Platô Tibial (TPLO) / Jenifer de Santana
Marques. -- 2015.
112 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia. Departamento Cirurgia, São Paulo, 2015.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Denise Tabacchi Fantoni.

1. Analgésicos. 2. Opioides. 3. Cães. 4. Dor. 5. Cirurgia. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Efeitos na nalbufina e do tramadol após infusão contínua com fentanil em cães submetidos a osteotomia de nivelamento de platô tibial (TPLO)", protocolado sob o nº 2899/2013, utilizando 36 (trinta e seis) cães, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 10/4/2013.

São Paulo, 10 de junho de 2015.

Alice Maria Melville Paiva Della Libera
Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

NOME: MARQUES, Jenifer de Santana

Título: Efeitos da nalbufina e do tramadol após infusão contínua com fentanil
em cães submetidos a osteotomia de nivelamento de platô tibial (TPLO).

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica
Veterinária da Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Data: ____/____/____

Banca examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

EPIGRAFE

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram
conquistadas do que parecia impossível. “*

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Agradeço à professora Denise Fantoni, por ter me dado a chance de conhecer um mundo novo. Que viu em mim alguém melhor do que poderei ser e a quem dedico o que ainda serei. Obrigada por ter me recebido nesta instituição e ter contribuído, com seus ensinamentos, para o enriquecimento dos meus conhecimentos, pelo carinho e amizade.

A André Correa, pela coorientação e ajuda imensurável na execução do projeto, além das conversas longas sobre projetos de pesquisa e de vida

Aos meus pais, Mario e Cássia Marques, por me permitir buscar meus objetivos, suportando a saudade e os momentos de ausência.

Ao meu namorado Leandro Alves, por toda paciência, carinho e incentivo durante o mestrado.

A professora Aline Ambrósio e professora Silvia Cortopassi por todo auxílio e amizade em assuntos diversos.

A amiga Camila Bibiano, pelo auxílio na parte prática do projeto além da amizade verdadeira nos momentos bons e ruins.

Aos pós-graduandos do LOTC, em especial ao professor Cássio Ferrigno pelo apoio e confiança com relação a seus pacientes.

As amigas Larissa Cardozo, Thais Rosseto, Lara Mott, Fernanda Devito, Jaqueline França, Daniela Godoi, Alessandro Martins, Eutálio Pimenta, Felipe Andrade, Geni Patricio, Marcia Kahvegian e Patricia Flor, pela companhia em momentos dentro e fora da USP.

As parceiras de todos os dias Isis Dal B.O e Rafaela Coeti, por me proporcionarem uma excelente convivência com muitos momentos maravilhosos, transformando nosso "apartamento estudantil" em um lar.

A todos os funcionários e enfermeiros do Hovet-USP, em especial aos enfermeiros Otávio e Jesus, que de alguma maneira ajudaram no avanço desse estudo.

Aos secretários do VCI, Ney e Livia, por todo auxílio durante o mestrado.

RESUMO

MARQUES, J. S. **Efeitos da nalbufina e do tramadol após infusão contínua com fentanil em cães submetidos a osteotomia de nivelamento de plato tibial (TPLO)**. [Effects of nalbuphine and tramadol after continuous infusion of fentanyl in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy (TPLO)]. 2015. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Objetivou-se comparar os efeitos de duas doses de nalbufina em relação ao tramadol após infusão contínua de fentanil durante cirurgia de osteotomia de nivelamento de platô tibial. Realizou-se estudo clínico encoberto com 28 cães (idade $5,6 \pm 1,2$ anos e peso $34,7 \pm 4,2$ kg), pré-medicadas com acepromazina (0,03 mg/kg, IM), induzidas com propofol (4 mg/kg, IV), mantidas com isoflurano (EtISO 1,3 V%) e fentanil (bólus de 3 μ g/kg, seguido por 0,3 μ g/kg/min, IV), randomizados ao final da cirurgia nos grupos: NAL 0,1: 0,1 mg/kg de nalbufina (n=9), NAL0,3: 0,3 mg/kg de nalbufina (n=9) ou TRA: 3 mg/kg de tramadol, (n=10). Avaliou-se os parâmetros fisiológicos, escores de sedação e de dor (Colorado, Glasgow e VAS) a cada 30 minutos após a administração dos tratamentos, por seis horas ou até o resgate (tramadol 4 mg/kg e dipirona 30 mg/kg, quando VAS ≥ 4 , Glasgow ≥ 5 e/ ou Colorado ≥ 2). Coletas de sangue para mensuração para gasometria arterial foram realizadas. Avaliou-se ainda os tempos de extubação (TE), recuperação da respiração espontânea (TRE) e decúbito esternal (TDE). Os tempos de recuperação foram avaliados por meio de ANOVA, com pós-teste de Tukey, enquanto as escalas foram avaliadas pelos testes de Friedman e Kruskal-Wallis, seguidos por pós-teste de Dunn quando necessário, com nível de significância de 95%. Os animais que receberam tramadol apresentaram maior grau de sedação em todos os momentos avaliados ($p < 0,05$), além de maior TE, TRE e TDE que NAL0,1 e NAL0,3 ($p < 0,001$). Quando comparado ao momento basal, o grupo TRA apresentou redução significativa do pH do HCO_3 e elevação da PaCO_2 em T 30. Na comparação entre grupos, o grupo TRA apresentou menor pH em T30 quando comparado a NAL 0,1 e NAL 0,3. Na escala de avaliação de dor de Glasgow, Colorado e na EAV, o grupo NAL 0,1 apresentou média $\pm$ DP significativamente mais alta do que NAL 0,3 ($p < 0,05$) e TRA ($p < 0,001$) em T60, T120 e T180. O tempo para administração do resgate foi de 133 ± 50 minutos no grupo NAL0,1, 220 ± 30 minutos no NAL0,3 e 360 minutos no grupo TRA. Com os dados obtidos conclui-se que a administração de nalbufina

reduz o tempo de recuperação anestésica, necessitando, porém, de resgate analgésico mais precocemente que o tramadol.

Palavras-chave: Analgésicos, Opioides, Cães, Dor, Cirurgia

ABSTRACT

MARQUES, J. S. **Effects of nalbuphine and tramadol after continuous infusion of fentanyl in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy (TPLO)** [Efeitos da nalbufina e do tramadol após infusão contínua com fentanil em cães submetidos à osteotomia de nivelamento de plato tibial (TPLO)]. 2015. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

The aim of this study was to compare the effects of two nalbuphine doses versus tramadol after fentanyl continuous infusion during tibial plateau leveling osteotomy surgery. A clinical study with 28 dogs (5.6 ± 1.2 years old and 34.7 ± 4.2 kg), pre-medicated with acepromazine (0.03 mg/kg, IM), followed by propofol induction (4 mg/kg, IV), isoflurane (EtISO 1.3 V%) and fentanyl (bolus of 3 μ g/kg, following 0,3 μ g/kg/min, IV) maintenance; were randomized distributed in the following groups: NAL0.1: 0.1 mg/kg of nalbuphine (n=9), NAL0.3: 0.3 mg/kg of nalbuphine (n=9) or TRA: 3 mg/kg of tramadol (n=10). Physiological parameters, sedation and pain scale (Colorado, Glasgow and VAS) were evaluated every 30 minutes after treatment administration, during six hours, or until rescue medication (tramadol 4 mg/kg and dipyrone 30 mg/kg, when VAS ≥ 4 , Glasgow ≥ 5 and/or Colorado ≥ 2). Arterial blood gas sampling were collected. Furthermore, time of extubation (TE), spontaneous respiration recovery (TRE) and sternal decubitus (TDE) were registered. Recovery periods were analyzed using ANOVA, followed by Tukey test, while the pain scales were evaluated using Friedman and Kruskal-Wallis, followed by Dunn's test, when necessary, with significance level of 95%. Animals that received tramadol exhibited higher sedation score in all evaluated moments ($p < 0.05$), and also higher TE, TRE and TDE than NAL0.1 and NAL0.3 ($p < 0.001$). TRA group showed significant pH of HCO_3^- reduction when comparing to baseline and PaCO_2 elevation in T30. When comparing between groups, TRA showed significant smaller pH in T30 than NAL0.1 e NAL0.3. Considering Glasgow, Colorado and EAV pain scale, NAL0.1 group produced average $\pm$ SD significant higher than NAL0.3 ($p < 0.05$) and TRA ($p < 0.001$) in T60, T120 and T180. Rescue pain medication time was 133 ± 50 minutes in NAL0.1 group, 220 ± 30 minutes in NAL0.3 group and 360 minutes in TRA group. The results of this investigation shows that nalbuphine administration decreases anesthesia recovery time, requiring, however, early rescue pain medication than tramadol.

Keywords: Analgesic, Opioids, Dogs, Pain, Surgery

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 -	Frequência cardíaca - batimentos por minuto (FC - bpm), dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014.....	52
Gráfico 2 -	Pressão arterial sistólica (PAS-mmHG), dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014.....	54
Gráfico 3 -	Grau de sedação dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014.....	56
Gráfico 4 -	Tempos de recuperação da respiração espontânea (TRE), de extubação (TE) e decúbito esternal (TDE) dos animais nos diferentes grupos e momentos – FMVZ – São Paulo – 2014.....	57
Gráfico 5 -	Escore de dor obtido por VAS nos momentos de avaliação – FMVZ – São Paulo – 2014.....	59
Gráfico 6 -	Escore de dor avaliados por escala de Glasgow modificada nos momentos de avaliação – FMVZ – São Paulo – 2014.....	61
Quadro 1 -	Classificação dos opioides de acordo com a interação em receptores opioides.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Média e desvio-padrão das idades dos animais (n=28) nos diferentes grupos do estudo – FMVZ – São Paulo – 2014.....	49
Tabela 2 -	Média e desvio-padrão dos pesos dos animais (n=28) nos diferentes grupos do estudo – FMVZ – São Paulo – 2014.....	50
Tabela 3 -	Distribuição de sexo por número absoluto e de porcentagem dentro dos diferentes grupos estudados – FMVZ – São Paulo – 2014	50
Tabela 4 -	Raças dos animais incluídos no estudo e sua incidência (%) – FMVZ – São Paulo – 2014.....	50
Tabela 5 -	Tempo de cirurgia (média /desvio padrão) dos diferentes grupos – FMVZ – São Paulo – 2014.....	51
Tabela 6 -	Frequência cardíaca - batimentos por minuto (FC - bpm), frequência respiratória movimentos por minuto (FR - mpm), pressão arterial sistólica (PAS - mmHg), dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014.....	54
Tabela 7 -	Tempos de recuperação da respiração espontânea (TRE), de extubação (TE) e decúbito esternal (TDE) dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014.....	56
Tabela 8 -	Tempos de analgesia até a medicação resgate dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014.....	58
Tabela 9 -	Número de animais nos diferentes momentos da medicação resgate nos diferentes grupos – FMVZ – São Paulo – 2014.....	58
Tabela 10 -	Escores de avaliação de dor aguda na escala da Universidade do Colorado apresentados em mediana (menor-maior valor encontrado) nos diferentes grupos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2015	60

Tabela 11 - Valores médios e desvio -padrão dos valores do pH, PaCO ₂ e HCO ₃ dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014	62
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANOVA	Análise de variância para medidas repetidas
ASA	<i>American Society of Anesthesiology</i>
bpm	Batimentos por minuto
CAM	Concentração alveolar mínima
cmH ₂ O	Centímetros de água
EAV	Escala análoga visual
EtCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado
EtIso	Fração expirada de isoflurano
FC	Frequência cardíaca
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
HCO ₃	Bicarbonato plasmático arterial
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
kg	Quilograma
mg	Mililitro
mL	Miligramma
mmHg	Milímetros de mercúrio
MPA	Medicação pré-anestésica
pH	Potencial hidrogeniônico
SaO ₂	Saturação de oxigênio arterial
SC	Subcutânea
SNC	Sistema nervoso central
SRD	Sem raça definida
TDE	Tempo para decúbito esternal
TE	Tempo para extubação

TPLO	<i>Tibial plateau leveling osteotomy</i>
USP	Universidade de São Paulo
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão Parcial de oxigênio Arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
VCI	Departamento de Cirurgia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	22
2.1	ANESTESIA BALANCEADA.....	22
2.2	OPIOIDES	23
2.2.1	Fentanil	25
2.2.2	Nalbufina	26
2.2.3	Tramadol.....	28
2.3	DOR.....	29
2.3.1	Dor nos animais	29
2.3.2	Escala analógica visual (EAV)	30
2.3.3	Escala de medida composta de dor de Glasgow (Glasgow Composite Measure Pain Scale).....	31
2.3.4	Escala da <i>Colorado State University</i> para avaliação da dor aguda em cães (<i>Canine Acute Pain Scale</i>).....	31
3	OBJETIVOS	34
4	JUSTIFICATIVA	36
5	HIPÓTESE.....	38
6	MATERIAL E MÉTODO	40
6.1	ANIMAIS	40
6.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	40
6.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	41
6.4	AVALIAÇÃO PRÉ ANESTÉSICA	41
6.5	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	41
6.6	TEMPOS DE AVALIAÇÃO:	43
6.7	PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	44
6.8	AVALIAÇÃO DA DOR.....	44
6.9	FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) E RITMO CARDÍACO	44
6.10	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD), PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) E PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS).	44
6.11	FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (F), ETCO ₂	45

6.12	PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÊNIO ARTERIAL (PAO ₂), PRESSÃO PARCIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO ARTERIAL (PACO ₂), PH ARTERIAL (PHA), BICARBONATO PLASMÁTICO ARTERIAL (HCO ₃), SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO ARTERIAL (SAO ₂).	45
6.13	AVALIAÇÃO DO TEMPO E DA RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA.....	45
6.14	MEDICAÇÃO RESGATE	46
6.15	EFEITOS ADVERSOS.....	47
6.16	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
7	RESULTADOS	49
7.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	49
7.1	Idade, peso, sexo e raças dos animais incluídos no estudo	49
7.2	TEMPOS CIRÚRGICO E DE INFUSÃO CONTÍNUA DE FENTANIL	51
7.3	PARÂMETROS CARDIOVASCULARES E RESPIRATÓRIOS	51
7.3.1	Frequência cardíaca	51
7.3.2	Frequência respiratória	53
7.3.3	Pressão arterial sistólica.....	53
7.4	GRAU DE SEDAÇÃO.....	55
7.5	RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA	56
7.6	ANALGESIA ATÉ A MEDICAÇÃO RESGATE	57
7.7	ESCALA ANALÓGICA VISUAL (EAV).....	58
7.8	ESCALAS DE COLORADO.....	59
7.9	ESCALA COMPOSTA MODIFICADA DE GLASGOW	60
7.10	PARAMETROS HEMOGASOMÉTRICOS.....	61
8	DISCUSSÃO	64
8.1	ESCOLHA DOS FÁRMACOS E DOSES.....	64
8.2	RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA E GASOMETRIA	66
8.3	ANALGESIA PÓS OPERATÓRIA	67
8.4	MEDICAÇÃO RESGATE E ANÁLISE ESTATÍSTICA	70
9	CONCLUSÕES	72
	REFERÊNCIAS	74
	APÊNDICES	84
	ANEXOS.....	105

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O tratamento da dor aguda é uma das etapas mais importantes do protocolo anestésico e influencia diretamente a qualidade da recuperação do paciente. Sabe-se que a presença de dor desencadeia respostas no organismo que podem ser indesejáveis ao paciente, pois é associada a alterações metabólicas e nos sistemas imune e neuroendócrino. A transmissão da dor ocorre mesmo em um paciente inconsciente, entretanto, não é percebida nesta situação, como por exemplo, na anestesia. Porém quando o indivíduo desperta, em casos que o bloqueio da condução dos estímulos dolorosos não foi evitado, a dor torna-se presente. Sabe-se que o bloqueio incompleto das vias sensitivas, com o uso exclusivo de anestésicos gerais, é responsável pelo aumento da intensidade da dor e do consumo de analgésicos no período pós-operatório. Dessa forma, tem sido empregada, em Medicina Veterinária, a associação de fármacos com propriedades analgésicas a fim de bloquear a dor por diferentes mecanismos. As classes farmacológicas mais comumente utilizadas para seu tratamento são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os opioides. Os opioides são analgésicos potentes que promovem analgesia e sedação, possuem diferentes vias de administração sendo que cada fármaco da classe tem sua farmacodinâmica específica.

Analgesia multimodal com infusão contínua de fentanil é utilizada com frequência no trans-operatório por sua estabilidade hemodinâmica, diminuição da concentração alveolar mínima dos agentes inalatórios, recuperação relativamente precoce e eficiência no tratamento da dor aguda. Entretanto, o fentanil é fármaco com características lipofílicas e que apresenta efeito cumulativo sendo que, alguns pacientes submetidos a essa técnica anestésica apresentam depressão respiratória e sedação intensa ao final da cirurgia, requerendo seu antagonismo. Dois tipos de agentes podem ser empregados para esse fim, os antagonistas como a naloxona e os agonistas-antagonistas como a nalbufina. Acredita-se que a nalbufina promova analgesia de 6 a 8 horas, sendo capaz de reverter de forma efetiva os efeitos indesejáveis do fentanil, como a depressão respiratória, fato não verificado com outros agentes da mesma classe, como por exemplo o butorfanol. Entretanto na Medicina Veterinária, há poucos estudos que avaliaram o emprego da nalbufina o que justifica a realização desta pesquisa.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura encontra-se dividida como se segue:

2.1 ANESTESIA BALANCEADA

Apesar de todos os esforços para o desenvolvimento de agentes inalatórios com perfil farmacológico favorável, até o presente momento não existe um único anestésico volátil capaz de produzir anestesia geral de boa qualidade e ao mesmo tempo ser isento de efeitos adversos. A anestesia ideal envolve a produção de um estado reversível de inconsciência, relaxamento muscular, amnésia e analgesia, associado à manutenção das funções autonômicas e estabilidade cardiorrespiratória. Dentro desse perfil descrito para o anestésico ideal, os anestésicos gerais inalatórios proporcionam principalmente o componente hipnótico (inconsciência com consequente amnésia) e em menor grau, o miorelaxamento. O perfil farmacocinético de anestésicos inalatórios como o isoflurano possibilita a manutenção da anestesia por períodos prolongados sem o acúmulo do agente halogenado no organismo, o que na prática se traduz em rápida reversibilidade de seus efeitos ao término da anestesia (STEFFEY et al., 1993). No entanto, o emprego isolado de anestésicos voláteis como agentes de manutenção anestésica não é indicado, uma vez que esses fármacos não proporcionam ação analgésica específica (EBERT; SCHMID, 2004). A não utilização de fármacos com efeito analgésico preemptivo em pacientes submetidos a estímulo cirúrgico pode resultar em sensibilização periférica e central, os quais podem ser manifestados sob a forma de hiperalgesia durante o período pós-operatório (LAMONT; MATHEWS, 2007). Outra desvantagem do uso isolado de agentes voláteis para manutenção da anestesia é a necessidade de doses elevadas desses fármacos para se abolirem as respostas cardiovasculares e motoras ao estímulo cirúrgico (ILKIW, 1999). Visto que todos os agentes halogenados produzem depressão cardiorrespiratória dose-dependente, o uso de concentrações elevadas desses fármacos pode resultar em depressão cardiopulmonar expressiva (STEFFEY et al.,

1996). Como os efeitos adversos são dose-dependentes, a possibilidade de inalação de concentrações reduzidas desses agentes é benéfica, uma vez que resulta em menor depressão respiratória e cardiovascular, aumentando a segurança durante o ato anestésico. Diante disso, os anestésicos inalatórios passaram a ser administrados conjuntamente aos agentes injetáveis, tais como opioides e anestésicos locais, em uma técnica denominada anestesia balanceada (EBERT; SCHMID, 2004). Na anestesia balanceada, devido ao sinergismo obtido com as associações dos fármacos e técnicas anestésicas, são utilizadas doses reduzidas de cada fármaco de forma que os efeitos benéficos individuais de cada agente são otimizados. Além dessa característica, os efeitos adversos dos fármacos, os quais são mais evidentes com o uso de doses elevadas destes, são reduzidos em sua intensidade uma vez que o seu emprego na forma de associações possibilita a redução de suas doses individuais (ILKIW, 1999). Devido à falta de ação analgésica específica dos agentes inalatórios, os opioides são frequentemente associados com o objetivo de proporcionar este importante componente das técnicas de anestesia balanceada. Os opioides também potencializam os efeitos depressores centrais dos agentes voláteis, característica essa em parte atribuída à ação analgésica (VALVERDE et al., 2003). A redução do requerimento de anestésico volátil pelos opioides pode ainda resultar em uma melhora global da função hemodinâmica (VALVERDE et al., 1991).

2.2 OPIOIDES

Dentre os analgésicos utilizados em medicina veterinária, os derivados do ópio tem sido uma alternativa bastante viável devido a sua eficiência no controle da dor (PAPICH, 1997). Eles produzem analgesia por mimetizar a ação de opioides endógenos sobre receptores específicos e agem por meio do bloqueio da transmissão dos estímulos dolorosos atuando sobre receptores pré e pós sinápticos dos gânglios da raiz dorsal, inibindo a transmissão desses impulsos para a medula espinhal e para centros superiores (GIUBLIN, 2002).

Seus efeitos são mediados pela ligação a receptores específicos e quatro tipos de receptores corpóreos para opioides são descritos. O receptor OP3 (μ -mi) é

responsável pela analgesia, depressão respiratória, euforia, dependência física e sedação. O receptor OP2 (κ -kappa) media a analgesia espinhal e seu estímulo produz sedação e disforia. Os receptores OP1 (δ -delta) desencadeiam atividade psicomimética, analgesia espinhal, alucinação, estímulo vasomotor e respiratório e modulam atividade de receptores OP3 (PAPICH, 1997).

Eles são classificados conforme sua afinidade e atividade pelos receptores e são divididos em agonistas puros, agonistas parciais, agonistas-antagonistas e antagonistas (Quadro 1) (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002). Os agonistas puros ligam-se rapidamente a receptores e são capazes de induzir resposta máxima; agonistas parciais possuem afinidade por apenas alguns receptores e possuem atividade significativa de acordo com os receptores que interagem, apresentando efeito teto; os agonistas-antagonistas possuem afinidade por todos os receptores, porém desencadeiam mais atividade em um receptor e pouca ou nenhuma em outro, sendo capazes de reverter alguns efeitos farmacológicos de agonistas puros, como depressão respiratória e ainda produzir analgesia. Os antagonistas se ligam a receptores, sem promover efeito farmacológico, mas pelo deslocamento competitivo de um agonista (BRANKSON; GROSS, 2001).

Quadro 1 - Classificação dos opioides de acordo com a interação em receptores opioides

	OP3 (μ -mi)	OP2 (κ -kappa)	OP1 (δ -delta)
Morfina	Agonista	Agonista	Agonista
Naloxona	Antagonista	Antagonista	Antagonista
Nalbufina	Antagonista	Agonista	
Fentanil	Agonista	Agonista	Agonista
Tramadol	Agonista	Agonista	Agonista

Fonte: Helley et al. (1996).

Devido à ação antagonista nos receptores μ e agonista nos receptores κ , se espera que os opioides agonistas-antagonistas apresentem segurança tanto do ponto de vista cardiovascular quanto respiratório, uma vez que a depressão respiratória é limitada pelo efeito teto e em doses terapêuticas o sistema cardiovascular é pouco afetado (OTERO, 2005).

Os opioides vem sendo extensivamente utilizados na anestesiologia humana e veterinária em associação aos anestésicos injetáveis e inalatórios como parte de uma técnica anestésica balanceada para produzir analgesia trans-operatória e diminuir o requerimento desses anestésicos (HALL; CLARKE; TRIM, 2001; CODA, 2004).

2.2.1 Fentanil

O citrato de fentanila é um opióide agonista de receptores opioides do tipo μ (BODNAR; KLEIN, 2004), apresenta alta lipossolubilidade, potencia analgésica cerca de 100 vezes maior que a da morfina (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2002) e 500 vezes mais potente que a meperidina (LUMB; JONES, 1984). Por isso é comumente utilizado no período trans operatório, como componente analgésico principal e associado a outros agentes em protocolos de analgesia multimodal e espinhal. Quando administrado pela via intravenosa, seus efeitos têm início em 1 a 5 minutos (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 1996) apresentando pico de efeito entre 3 e 5 minutos e meia-vida plasmática de cerca de 45 minutos. Este fármaco atinge rapidamente o SNC e sua eliminação é de 3 a 12 horas, sendo biotransformado no fígado e eliminado pelos rins (PASERO, 2005). A administração intravenosa do fentanil diminui a concentração alveolar mínima dos anestésicos inalatórios em humanos, cães e porcos (MCEWAN et al., 1993; MOON et al., 1995). A dose bólus empregada em cães varia de 2 a 40 $\mu\text{g/kg}$ e, em infusão contínua, pode variar de 0,1 a 5 $\mu\text{g/kg/min}$ (VALADÃO et al., 1982; CAFIERO; MASTRONARDI, 2000; MASSONE, 2003).

Em associação com o isoflurano, em cães, o fentanil, na velocidade de 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$, possibilita reduzir em até 42% a CAM do anestésico sem causar instabilidade cardiovascular (GREMIÃO et al., 2003). Pode produzir depressão respiratória, devido à inibição dos neurônios do bulbo respiratório, alterando o volume minuto, com diminuição da resposta ventilatória a hipercapnia e a hipóxia (BODNAR; KLEIN, 2004). A diminuição do volume minuto é significativa após a indução anestésica (MUIR, 2002; LAMONT; MATHEWS, 2007), o que parece estar relacionada com a redução da complacência torácica após a administração de grandes doses de fentanil intravenoso (GRANDY; STEFFEY, 1985). Natalini (2007)

relacionou a rigidez torácica em cães ao efeito depressor desse fármaco sobre os receptores de distensão da parede torácica. Apesar de seu curto período de ação, apnéia ocasional pode ocorrer durante a recuperação, devido à redistribuição do fármaco presente no tecido adiposo (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 1996).

Outros efeitos do fentanil são salivação e relaxamento do esfíncter anal, com ocasional defecação (SOMA; SHIELDS, 1964; LAMONT; MATHEWS, 2007). Sobre o sistema cardiovascular, o fentanil produz bradicardia (BOVILL et al., 1984), além de propiciar o aparecimento de arritmias em consequência do aumento da atividade vagal, como bloqueios atrioventriculares de 2º grau, contrações ventriculares e supraventriculares características de ritmo de escape (HENDRIX; ROBINSON; RAFFE, 1995; ROSS et al., 1998). A bradicardia é desencadeada por estimulação vagal, não alterando a pressão arterial, nem o débito cardíaco o que explica a manutenção da perfusão capilar dos animais menor ou igual a 2 segundos (LAMONT; MATHEWS, 2007).

2.2.2 Nalbufina

Os relatos sobre a nalbufina na medicina humana datam do final da década de setenta, início da década de oitenta do século XX. Em 1981, Ward et al. chamaram atenção para o surgimento de dois novos potentes fármacos analgésicos (nalbufina e butorfanol), indicados no tratamento da dor moderada a grave. Schmidt et al. (1985) publicaram uma ampla revisão sobre a nalbufina abordando principalmente o ponto de vista farmacológico, discutindo desde a ação desse fármaco nos receptores opioides até os seus efeitos clínicos. No mesmo ano Pallasch e Gill (1985) propuseram uma comparação farmacológica entre a nalbufina e o butorfanol, concluindo que esses fármacos possuem uma série de similaridades e algumas diferenças significativas, apresentando-se como analgésicos seguros e eficazes.

O cloridrato de nalbufina é um opioide agonista-antagonista, com atividade agonista em receptores kappa (OP2) e antagonista em receptores mu (OP3), possui propriedades analgésicas equivalentes as da morfina e estrutura semelhante a oximorfona, sendo utilizada no tratamento da dor leve a moderada (ERRICK; HEEL, 1983; MOLINARI et al., 1990) bem como na reversão da depressão respiratória

causada por opioides puros em seres humanos (MILLER, 1980; JAFFE; MARTIN, 2001). Esse agente foi desenvolvido para o mercado humano na tentativa de induzir analgesia com menor depressão respiratória e dependência física. Em decorrência da afinidade com o receptor opioide, os efeitos adversos induzidos por essas substâncias apresentam o chamado efeito teto, segundo o qual o aumento nas doses aplicadas não produz respostas adversas adicionais. Infelizmente, o efeito teto não limita somente os efeitos depressores respiratórios, mas reduz também a eficácia analgésica e a potencialização dos anestésicos (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2013). Provavelmente, por sua propriedade antagonista μ , a nalbufina produz menos efeitos colaterais mediados por esse receptor, tais como: depressão respiratória, prurido, náusea e vômitos (FOURNIER et al., 2000).

Estudos em humanos já demonstraram que a nalbufina reverte apropriadamente a depressão respiratória induzida pelo fentanil em doses moderadas (TABATABAI et al., 1984; BAILEY et al., 1987). Promove analgesia satisfatória entre três e seis horas após ser utilizada no pré ou pós operatório (SILVA et al., 1985; ADMIRAAL; WOZNIAK, 1989; FOURNIER et al., 2000), com rápida recuperação e menor necessidade de suporte respiratório (ERRICK; HEEL, 1983), promovendo mínimas alterações hemodinâmicas (LAKE et al., 1982), não alterando a PAM e tendo efeito benéfico, tanto no fluxo sanguíneo, quanto na circulação periférica (SAWYER; ANDERSON; SCOTT, 1982).

Sabe-se que em crianças a dose de 0,3 mg/kg de nalbufina é equipotente a 3 mg/Kg de tramadol (BARSOUM, 1995) e que uma dose intramuscular de 10 mg⁻¹ de nalbufina provoca analgesia equivalente a administração de 10 mg⁻¹ de morfina (JAFFE; MARTIN, 2001).

Em cães sua propriedade agonista-antagonista é responsável pelo efeito sedativo inferior quando comparada a morfina (OTERO, 2005). Já foi demonstrado que baixas doses de nalbufina reverte a depressão respiratória, mas não altera a analgesia produzida pela administração intra-espinhal de morfina (PAQUERON et al., 1997). A mesma foi empregada em associações anestésicas em diferentes espécies, como equinos (BRUNSON; MAJORS, 1987); ovelhas (O'HAIR et al., 1988); e cães (SAWYER; ANDERSON; SCOTT, 1982; MOLINARI et al., 1990; CHU et al., 2003) e alguns estudos (FLECKNELL et al., 1991; HELLEBREKERS; KEMME; VANWANDELEN, 1994) demonstraram especificamente as propriedades analgésicas nos cães, porém o seu uso na espécie ainda é controverso. Valadão; Almeida e

Oleskovicz (2001) concluíram que ela não promoveu analgesia nem sedação em cães, já Lester et al. (2003) demonstrou que doses elevadas podem produzir excitação, porém não são registrados efeitos colaterais de importância com o uso da nalbufina, necessitando de estudos complementares que avaliem a dose que promova analgesia com reversão dos efeitos indesejáveis do fentanil nessa espécie.

2.2.3 Tramadol

O tramadol é um analógico sintético da codeína com ação monoaminérgica associada ao efeito opióide, resultando em inibição da captação de norepinefrina e serotonina, além da estimulação de alfa-2 adrenérgicos (GUTSTEIN; AKIL, 2001; LAMONT; MATHEWS, 2007; VETTORATO et al., 2010; FANTONI; GAROFALO, 2011). Possui alta seletividade mas baixa afinidade por receptores OP3 (μ -mi), cerca de 6.000 vezes menor que a da morfina. Apesar desse fato, possui analgesia comparada à produzida pela morfina quando administrado em doses equipotentes, pela ação de seu metabólito mono-O-desmetiltramadol, resultante da metabolização hepática do fármaco e que possui alta afinidade ao receptor opióide (VETTORATO et al., 2010).

Na dose de 2 mg/kg por via intravenosa, administrada antes do estímulo cirúrgico, o tramadol demonstrou promover analgesia semelhante à produzida pela morfina (dose de 0,2 mg/kg) em cães. Ambos os agentes reduziram as concentrações de isoflurano expirado e modularam a resposta neuroendócrina à dor, reduzindo os níveis plasmáticos de catecolaminas e cortisol (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; MASTROCINQUE et al., 2012). Côrtes (2006) relatou que o tramadol, administrado pela via intravenosa na dose de 1 mg/kg, promoveu analgesia em 83% das cadelas submetidas à ovarioossalpingohisterectomia (OSH) com duração de até 150 minutos, enquanto a dose de 4 mg/kg produziu efeito semelhante por até 240 minutos.

Por se tratar de um opióide atípico não é completamente revertido pela naloxona. Além disso a administração de iomibina é capaz de reverter os efeitos antinociceptivos do tramadol sugerindo o papel dos receptores alfa-2 na antinocicepção pela via monoaminérgica (FANTONI; GAROFALO, 2011).

2.3 DOR

De acordo com o a Associação internacional para o estudo da dor (IASP, 1997) a dor pode ser definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a um dano tecidual real ou potencial. É considerada o quinto sinal vital juntamente com a pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f) e temperatura (MUIR, 2002; ALMEIDA et al., 2006). É classificada de acordo com sua origem em somática e visceral, com a sua ocorrência em aguda ou crônica e com relação a sua intensidade em leve, moderada e grave (JOHNSON, 1991).

A persistência do estímulo doloroso em função da permanência da dor aguda resulta na formação de um círculo vicioso com progressivo aumento das disfunções orgânicas e dos efeitos prejudiciais ao paciente como hipoventilação, diminuição da perfusão sanguínea periférica e contração muscular reflexa (CALIL; PIMENTA, 2005). Além dessas alterações, os processos dolorosos acarretam várias outras modificações fisiológicas que podem ser deletérias. A diminuição na ingestão de água e comida resulta em perda de peso, catabolismo proteico e até desidratação. A dor ainda causa várias interferências no eixo neuroendócrino com aumento nos níveis de aldosterona, cortisol (levando à hiperglicemia), catecolaminas e citocinas (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002; KUO et al., 2006).

A avaliação da dor deve ser realizada de forma subjetiva através de escalas numéricas ou descritivas e de forma objetiva por meio da mensuração dos parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca, respiratória e pressão arterial por exemplo) (POSSO, 1994).

2.3.1 Dor nos animais

A avaliação de dor em pequenos animais é difícil e subjetiva, pois ao contrário do homem, os animais não comunicam objetivamente a sensação de dor (SACKMAN, 1991). Atualmente, sabe-se que os mecanismos de percepção e resposta aos

estímulos dolorosos nos animais são bem semelhantes aos dos homens. Devido à impossibilidade de se mensurar a variável emocional nos animais, conceituou-se que os mesmos apresentam nocicepção, ou seja, uma sensação intensa e desagradável originária de um estímulo nocivo excessivo (VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007; FLECKNELL, 2008).

Não existe método objetivo para avaliar o grau de dor em cães e gatos no pós-operatório, sendo que seu tratamento depende exclusivamente do nível de conhecimento dos médicos veterinários (BERGMANN; NOLTE; KRAMER, 2007). Alguns sinais clínicos auxiliam na detecção e quantificação da dor nesses pacientes, como vocalização, agitação, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e frequência respiratória. Sutis mudanças comportamentais como hiporexia, insônia, resistência ao manuseio e postura anormal, são muito comuns nos animais com dor e podem ser mais significativos do que as alterações das funções vitais (SHAFFRAN, 2008).

O uso de escalas para avaliar a presença e a severidade da dor é apropriado, pois somente as variáveis fisiológicas não são suficientes para detecção da dor (HASKINS, 1987). As alterações comportamentais observadas no pós-operatório podem ser transferidas para escalas descritiva ou numérica para avaliar a dor e o grau de sedação (LASCELLES; BUTTERWORTH; WATERMAN, 1994; HELLYER; GAYNOR, 1998; CAMBRIDGE et al., 2000). Com o objetivo de graduar, quantificar e diminuir a subjetividade da dor varias escalas foram propostas:

2.3.2 Escala analógica visual (EAV)

Escala utilizada para quantificar a dor de maneira subjetiva, representada por uma linha horizontal que varia de 0 a 10 cm, em que 0 indica ausência de dor e 10, dor insuportável. O avaliador deve marcar um ponto nessa linha que corresponda a intensidade da dor observada (LLOYD-THOMAS, 1990; MICH et al., 2010).

2.3.3 Escala de medida composta de dor de Glasgow (*Glasgow Composite Measure Pain Scale*)

Escala baseada em sinais observados à distância, além de postura, comportamento e reação ao toque, em que as respostas são convertidas em números, método conhecido como “escalamento”, quantificando os atributos da escala, em que a máxima pontuação é 10. Ao final da avaliação, é realizada a soma dos valores, que foram definidos por análise estatística do peso e importância do parâmetro observado (MORTON et al., 2005). Os sinais e seus valores correspondentes podem ser observados no anexo B.

Após teste com 80 animais com diferentes graus de dor, resultante de cirurgias ortopédicas, de tecidos moles ou de alguma afecção clínica, os autores sugeriram que o uso da escala consegue refletir a diferença nos graus de dor. Em dor ortopédica pós-operatória, o maior valor foi encontrado duas horas após o trauma cirúrgico, com sequente queda gradual nos escores. A escala foi idealizada para que os descritores fossem de fácil entendimento, podendo ser utilizada até por pessoas leigas em avaliações de dor, para que se incremente o diagnóstico e tratamento analgésico. A mesma foi testada quanto à sua validade, sensibilidade e confiabilidade. Nesta escala a interpretação e a variabilidade por parte do observador está mais limitada promovendo um aumento da sua precisão, isto é, o observador é questionado no sentido de verificar se determinado comportamento se encontra ou não presente no momento da avaliação do paciente (MORTON et al., 2005).

2.3.4 Escala da *Colorado State University* para avaliação da dor aguda em cães (*Canine Acute Pain Scale*)

Escala que varia de zero a quatro e baseia-se em sinais avaliados no pós-operatório após observação de comportamento, atitude e resposta a palpação, em que zero representa animal confortável, feliz, sem resposta a palpação e corresponde a mínima dor, enquanto o máximo escore é definido quando o animal apresenta-se

vocalizando, pode estar agressivo e até morder, sem movimentar-se. A recomendação é que avaliações que resultem em escore igual ou maior que dois indicam dor moderada a severa, sendo necessário resgate analgésico (MICH; HELLYER, 2008).

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Avaliar comparativamente a ação analgésica e a recuperação anestésica de duas doses de nalbufina com uma dose de tramadol em cães submetidos a TPLO, por meio da avaliação de parâmetros objetivos e subjetivos, bem como sua capacidade de antagonizar os efeitos advindos da administração em infusão contínua de fentanil.

JUSTIFICATIVA

4 JUSTIFICATIVA

A literatura veterinária é escassa no que diz respeito a estudos que avaliem a analgesia em cães utilizando nalbufina, bem como na sua ação e dose que antagonize a depressão por opioides puros. Sendo assim, faz-se necessária a avaliação pormenorizada da sua ação nesses casos. O presente estudo pretende esclarecer resultados contraditórios na literatura a respeito das propriedades analgésicas da administração de nalbufina bem como seu efeito na depressão respiratória em cães. Dessa forma, justifica-se a avaliação dos efeitos analgésicos e sedativos da nalbufina, podendo vir a ser parte de um manejo mais eficiente da dor e recuperação pós-operatória.

HIPÓTESE

5 HIPÓTESE

A hipótese do estudo é que a nalbufina possui ação analgésica semelhante ao tramadol com recuperação anestésica mais precoce em cães.

MATERIAL E MÉTODO

6 MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho foi desenvolvido após avaliação da Comissão de Ética no uso de animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP), com protocolo nº 2899/2013. Os proprietários eram informados sobre o protocolo anestésico e cirúrgico ao qual seus animais seriam submetidos, autorizando por escrito a inclusão dos mesmos no estudo conforme o termo de ciência e autorização (anexo C), podendo optar pela retirada do animal do estudo a qualquer momento.

O estudo clínico foi realizado de forma comparativa, aleatória, de maneira encoberta, com animais encaminhados ao Serviço de Anestesia do Departamento de Cirurgia (VCI) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

6.1 ANIMAIS

Foram incluídos no estudo 28 cães, de idades e pesos variados, sem padrão racial estabelecido, classificados - de acordo com a ASA (*American Society of Anesthesiology*) - como risco anestésico I e II. Todos os animais foram submetidos a exame clínico completo, eletrocardiograma e coleta de sangue para realização de hemograma, contagem de plaquetas, proteína total, albumina e dosagem sérica de uréia, creatinina, alanina-transferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) no período pré-operatório.

6.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos animais submetidos a osteotomias corretivas em casos de luxação de patela (grau IV) ou ruptura de ligamento cruzado, para readequação do

platô tibial e que apresentavam grau leve de dor, segundo relatos dos proprietários, avaliação dos ortopedistas e escore nas escalas de dor.

6.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Animais com alterações cardiológicas, hematológicas, indicadores de insuficiência renal e/ou hepática, além daqueles apresentando alterações como êmese e diarreia eram devidamente excluídos. Ainda, presença de dor moderada a grave e de duração maior que 15 dias, doenças crônicas ou uso concomitante de outros fármacos analgésicos foram considerados fatores de exclusão.

6.4 AVALIAÇÃO PRÉ ANESTÉSICA

Os animais encaminhados ao Serviço de Anestesia do Departamento de Cirurgia (VCI) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo foram submetidos a avaliação pré-anestésica na qual se aferiu a frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial não invasiva, tempo de preenchimento capilar, grau de hidratação, coloração das mucosas e temperatura. Todos os cães foram submetidos a jejum alimentar de, no mínimo, oito horas e hídrico de, no mínimo, duas horas.

6.5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

A avaliação pré-anestésica foi realizada no tempo basal (TB), onde foram obtidos os parâmetros fisiológicos. Os animais eram então pré-medicados com acepromazina (0,03mg/kg) pela via intramuscular. Decorridos quinze minutos da medicação pré-anestésica, a indução foi realizada mediante administração

intravenosa de propofol (4mg/kg) e a manutenção anestésica realizada com isoflurano. A fração expirada de isoflurano (ETIso) foi mantida em 1,3% (CAM), com 100% de oxigênio, em circuito de anestesia com reinalação e ventilação controlada. Caso ocorresse depressão respiratória ($\text{EtCo}_2 > \text{que } 45\text{mmHg}$) a ventilação mecânica controlada por pressão (10-12 cmH₂O) era ajustada a fim de manter normocapnia (35-45 mmHg). Atropina na dose de 0,01 mg/Kg IV e 0.02 mg/kg IM era aplicada com intuito de evitar bradicardia. Logo após estabilização da anestesia um bólus de 3 μ g/kg fentanil foi administrado em três minutos pela via intravenosa, seguido por infusão contínua em bomba na velocidade de 0,3 μ g/kg/min, durante todo o procedimento cirúrgico em todos os pacientes. Somente ao final da cirurgia, a infusão de fentanil foi interrompida (TF). Os animais então foram randomizados nos grupos: NAL0,1 (0,1 mg/kg de nalbufina), NAL0,3 (0,3 mg/kg de nalbufina) ou TRA (3 mg/kg de tramadol), que recebiam a medicação pela via intravenosa, diluída em solução fisiológica em um volume total de 10 ml e administrados em 5 minutos (T0), sempre pelo mesmo indivíduo não envolvido com as avaliações de dor e recuperação pós-operatória. Avaliou-se os parâmetros fisiológicos, escores de sedação e de dor (Colorado, Glasgow e VAS) a cada 30 minutos após a administração dos tratamentos, por seis horas ou até o resgate (dipirona 30mg/kg associado ao tramadol 4mg/kg, IV).

Mensurou-se pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2), pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2), pH arterial (pHa), bicarbonato plasmático arterial (HCO_3), saturação de oxigênio arterial (SaO_2), com objetivo de determinar a influência do tratamento. Avaliou-se ainda os tempos de extubação (TE), recuperação da respiração espontânea (TRE) e decúbito esternal (TDE), que estão descritos no tópico 7.13:

Todos os animais foram mantidos em uma taxa de fluidoterapia com ringer lactato (5ml/kg/hora), com colchão térmico para manutenção da temperatura fisiológica e receberam antiinflamatório protetivo (carprofeno na dose de 2,2mg/kg, pela via intravenosa) imediatamente antes da incisão cirúrgica.

6.6 TEMPOS DE AVALIAÇÃO

As avaliações (parâmetros fisiológicos e escores de dor) foram realizadas nos seguintes momentos:

1. TB: basal, antes da aplicação da medicação pré-anestésica
2. TI: início da infusão contínua de fentanil e do procedimento cirúrgico
3. TF: final da infusão contínua de fentanil e do procedimento cirúrgico
4. T0: aplicação da medicação analgésica, imediatamente após a TF
5. T10: dez minutos após aplicação da medicação analgésica pós operatória
6. T30: trinta minutos após aplicação da medicação analgésica pós operatória
7. T60: sessenta minutos após aplicação da medicação analgésica pós operatória
8. T120: cento e vinte minutos após aplicação da medicação analgésica pós operatória
9. T180: cento e oitenta minutos após aplicação da medicação analgésica pós operatória
10. T240: duzentos e quarenta minutos após aplicação da medicação analgésica pós operatória
11. T300: trezentos minutos após aplicação da medicação analgésica pós operatória
12. T360: trezentos e sessenta minutos após aplicação da medicação analgésica pós operatória.

6.7 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Foi realizada a mesma técnica (*Tibial Plateau Leveling Osteotomy*) para readequação do platô tibial em todos os pacientes. As intervenções cirúrgicas foram realizadas sempre pela mesma equipe cirúrgica e com técnica comumente aplicada na rotina do Laboratório de Ortopedia e Traumatologia Comparada do VCI.

6.8 AVALIAÇÃO DA DOR

Avaliou-se a dor de maneira subjetiva através de escalas numéricas (Escala visual analógica, escala do Colorado (Anexo 1) e escala de Glasgow modificada (Anexo 2) e de forma objetiva: através dos parâmetros fisiológicos (FC, PAS, PAM, PAD).

6.9 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) E RITMO CARDÍACO

Esses parâmetros foram avaliados nos momentos TB e T1 à T6 por meio da ausculta com estetoscópio para mensuração da frequência cardíaca nos períodos pré e pós-operatórios. Durante o período trans-operatório a monitorização foi realizada por meio de monitor multiparamétrico (DX 2020, Dixtal, São Paulo, SP, Brasil).

6.10 PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD), PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) E PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)

A pressão arterial foi mensurada em TB e T1 a T6 pelo método não invasivo através de doppler (Parks, 811-B, São Paulo, SP, Brasil) cujo manguito foi conectado

acima da articulação úmero-rádio-ulnar dos animais para mensuração da pressão arterial sistólica (PAS), e após o início da cirurgia pelo método direto com cateterização da artéria podal possibilitando a visualização das ondas e valores de pressão através do monitor multiparamétrico (DX 2020, Dixtal, São Paulo, SP, Brasil).

6.11 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (f), ETCO_2

A f foi avaliada por meio da observação dos movimentos torácicos em TB e T1 a T6. Durante a anestesia tanto a f quanto o ETCO_2 foram monitorados pelo módulo de capnografia/ventilometria do monitor multiparamétrico (DX 2020, Dixtal, São Paulo, SP, Brasil).

6.12 PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÊNIO ARTERIAL (PaO_2), PRESSÃO PARCIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO ARTERIAL (PaCO_2), pH ARTERIAL (pHA), BICARBONATO PLASMÁTICO ARTERIAL (HCO_3), SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO ARTERIAL (SaO_2)

Amostras de 1ml foram coletadas em TB através de punção da artéria femoral, e nos momentos TI, TF, T30 e T60 através do cateter fixado na artéria femoral em seringas próprias para hemogasometria já heparinizadas e imediatamente analisadas.

Comparou-se então as amostras de TI com TF ($\text{FiO}_2 = 100\%$), e as amostras TB, T30 e T60 ($\text{FiO}_2 = 21\%$).

6.13 AVALIAÇÃO DO TEMPO E DA RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA

Avaliou-se o tempo e qualidade de recuperação anestésica a partir da administração do tratamento proposto por meio dos seguintes parâmetros:

A: Momento do primeiro movimento respiratório espontâneo (TRE): Foram registrados os minutos transcorridos entre a aplicação da medicação analgésica pós operatória e o primeiro movimento respiratório do paciente. A frequência respiratória neste momento foi ajustada para 8 movimentos respiratórios por minuto.

B: Tempo necessário até a extubação (TE): Foram registrados os minutos transcorridos entre a aplicação da medicação analgésica pós operatória, ao término do procedimento cirúrgico e a rejeição espontânea da sonda orotraqueal pelo paciente.

C: Tempo para decúbito externo (TDE): Foram registrados os minutos transcorridos entre a aplicação da medicação analgésica pós operatória e o decúbito externo espontâneo do paciente.

D: Sedação pós-operatória: Avaliou-se o grau de sedação que o paciente apresentava, nos momentos TB, TF, T10, T30 a T360 segundo a escala descrita por Lester et al. (2003) onde:

0: Animal totalmente alerta, se levanta e já fica em estação, não apresenta déficit motor.

1: Animal levemente sedado, se levanta ou fica em estação facilmente, mas está ligeiramente atáxico.

2: Animal se mantém em decúbito externo; se levanta ou fica em estação com esforço e está atáxico, pode levantar a cabeça e a manter erguida.

3: Animal é responsivo, mantém decúbito externo e tenta se levantar sem sucesso.

4: Animal é responsivo, prefere decúbito lateral; pode levantar cabeça, mas não consegue mantê-la erguida, pode abrir os olhos.

5: Animal não é responsivo, muito sedado, incapaz de levantar a cabeça, mantém os olhos fechados, não olha, nem se move.

6.14 MEDICAÇÃO RESGATE

Aqueles com avaliação de dor EAV ≥ 4 , Escala de Glasgow modificada ≥ 5 ou Colorado *Canine Acute Pain Scale* ≥ 2 receberam medicação resgate, constituída pela administração de dipirona 30mg/kg associada ao tramadol 4 mg/kg IV.

6.15 EFEITOS ADVERSOS

A ocorrência de efeitos adversos foi avaliada durante todo o período de observação. Episódios como emese, náusea, salivação, midríase, tremores, excitação, vocalização e disforia foram registrados na ficha de avaliação.

6.16 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados com o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. As análises estatísticas foram realizadas por meio de software Sigma Plot v11.0 (Systat Software, Chicago, EUA). Os tempos de recuperação foram avaliados por meio de ANOVA, com pós-teste de Tukey, enquanto as escalas foram avaliadas pelos testes de Friedman e Kruskal-Wallis, seguidos por pós-teste de Dunn quando necessário ($p < 0,05$). Estabeleceu-se como nível de significância 95% ($p < 0,05$) para os testes realizados.

RESULTADOS

7 RESULTADOS

Os resultados serão abordados conforme os tópicos abaixo.

7.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

7.1.1 Idade, peso, sexo e raças dos animais incluídos no estudo

Foram incluídos no estudo 28 animais. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p < 0,05$) com relação a idade, peso e sexo (Tabelas 1, 2 e 3, respectivamente). Houve maior incidência de animais fêmeas, totalizando 15 animais (53,6%), enquanto o número de machos foi de 13 animais (46,4%). A raça mais frequente foi a de animais SRD – sem raça definida - (35,71 %), seguida da raça labrador (14,28%) e das raças pit bull e buldogue inglês (10,71%) (Tabela 4), não havendo, entretanto, diferença significativa da incidência de uma determinada raça nos grupos estudados.

Tabela 1 - Média e desvio-padrão das idades dos animais (n=28) nos diferentes grupos do estudo – FMVZ – São Paulo – 2014

Grupo	Número	Média (anos)	Desvio-padrão
TRA	10	6,9	3,4
NAL0,1	9	5,3	2,0
NAL0,3	9	4,5	1,7

Fonte: Marques, J. S. (2014)

Nota: A tabela com os dados de todos os animais encontra-se no apêndice A, B e C.

RESULTADOS

Tabela 2 - Média e desvio-padrão dos pesos dos animais (n=28) nos diferentes grupos do estudo – FMVZ – São Paulo – 2014

Grupo	N	Média (kg)	Desvio-padrão
TRA	10	30,7	8,4
NAL0,1	9	34,2	15,8
NAL0,3	9	39,1	11,8

Fonte: Marques, J. S. (2014)

Nota: A tabela com os dados de todos os animais encontra-se no apêndice A, B e C.

Tabela 3 - Distribuição de sexo por número absoluto e de porcentagem dentro dos diferentes grupos estudados – FMVZ – São Paulo – 2014

Grupo	Machos		Fêmeas	
	Total	%	Total	%
TRA	6	60	4	40
NAL0,1	3	33	6	67
NAL0,3	4	44	5	56
Total	13		15	

Fonte: Marques, J. S. (2014)

Tabela 4 - Raças dos animais incluídos no estudo e sua incidência (%) – FMVZ – São Paulo – 2014
(Continua)

Raça	TRA	NAL 0,1	NAL 0,3	Total	%
American Staff.	-	1	-	1	3,57
Bulldogue Inglês	-	1	2	3	10,71
Cane Corso	-	-	1	1	3,57
Dogo argentino	1	-	1	2	7,14
Fila brasileiro	-	1	-	1	3,57
Labrador	2	1	1	4	14,28
Pit Bull	2	-	1	3	10,71

RESULTADOS

					(Conclusão)
Raça	TRA	NAL 0,1	NAL 0,3	Total	%
Rottweiler	1	-	1	2	7,14
Schnauzer gigante	-	1	-	1	3,57
SRD	4	4	2	10	35,71

Fonte: Marques, J. S. (2014)

7.2 TEMPOS CIRÚRGICO E DE INFUSÃO CONTÍNUA DE FENTANIL

Não houve diferença estatística entre os tempos de duração dos procedimentos cirúrgicos entre os grupos avaliados (Tabela 5).

Tabela 5 - Tempo de cirurgia (média /desvio padrão) dos diferentes grupos – FMVZ – São Paulo – 2014

Grupo	Tempo de cirurgia (média ± DP min)
TRA	95, 3 ± 17,4
NAL0,1	98, 2 ± 15,2
NAL0,3	98, 5 ± 12,8

Fonte: Marques, J. S. (2014)

7.3 PARÂMETROS CARDIOVASCULARES E RESPIRATÓRIOS

7.3.1 Frequência cardíaca

Com relação aos valores de frequência cardíaca, houve efeito de tempo nos três grupos, observando-se redução significativa ($p < 0,001$) no momento TF quando

comparado ao momento basal. O grupo TRA, além de TF, também apresentou essa redução em relação ao basal em T30. Quando comparados a TF houve um aumento significativo desse parâmetro no grupo NAL 0,1 nos momentos T30, T60, T120, T180 e no grupo NAL 0,3 em T30.

Com relação aos tratamentos empregados, quando comparados ao grupo TRA, o grupo NAL 0,1 apresentou maiores valores ($p < 0,05$) em todos os momentos e o grupo NAL 0,3 em T30. Entre os grupos NAL 0,1 e NAL 0,3 houve diferença significativa em T120 e T180. Os valores são apresentados como médias e desvios-padrão no gráfico 1 e na tabela 6.

Gráfico 1- Frequência cardíaca - batimentos por minuto (FC - bpm), dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014

Fonte: Marques, J. S. (2014)

Legenda: * Difere estatisticamente em relação a TB,

& Difere estatisticamente em relação a TF,

• Difere estatisticamente em relação a TRA,

† Difere estatisticamente em relação a NAL0,3. Fonte: MARQUES, J. S. (2014).

Nota: A tabela com os dados de todos os animais encontra-se em apêndices D, E e F.

7.3.2 Frequência respiratória

Com relação aos valores de frequência respiratória, houve efeito de tempo onde observou-se redução significativa ($p < 0,001$), no momento TF nos três grupos, em T30, T60, T120, T180 no grupo TRA, em T30, T60, T120 no grupo NAL 0,3 e em T30 no grupo NAL0,1 quando comparados ao momento basal. Contudo, entre os tratamentos empregados só houve diferença estatística no grupo TRA em relação ao grupo NAL 0,1 em T120 ($p < 0,05$) (Tabela 6).

7.3.3 Pressão arterial sistólica

Os valores mantiveram-se dentro dos parâmetros aceitáveis nas condições avaliadas e estão demonstrados em médias e desvios-padrão na tabela 6 e no gráfico 2. Quando comparados ao momento basal, houve efeito de tempo, onde observou-se redução significativa ($p < 0,001$) no momento TF nos três grupos e em T30 no grupo TRA. Observou-se um aumento significativo, também em relação a TB no grupo NAL 0,1 em T180.

Quando comparado a TF, houve um aumento significativo ($p < 0,001$) no grupo NAL 0,1 e NAL 0,3 em T30, T60, T120 e T180, e no grupo TRA ($p < 0,05$) nos momentos T120 e T180.

O grupo NAL 0,1 apresentou valores estatisticamente maiores desse parâmetro em T30, T60, T120 e T180 com relação ao grupo TRA, e em T180 quando comparado ao grupo NAL 0,3.

RESULTADOS

Gráfico 2 - Pressão arterial sistólica (PAS-mmHg), dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014

Fonte: Marques, J. S. (2014)

Legenda: * Difere estatisticamente em relação a TB,

& Difere estatisticamente em relação a TF,

• Difere estatisticamente em relação a TRA,

† Difere estatisticamente em relação a NAL0,3. Fonte: Marques, J. S. (2014).

Nota: A tabela com os dados de todos os animais encontra-se em apêndices D, E e F.

Tabela 6 - Frequência cardíaca - batimentos por minuto (FC - bpm), frequência respiratória movimentos por minuto (FR - mpm), pressão arterial sistólica (PAS - mmHg), dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014

(continua)

		Tempo (Minutos)					
		TB	TF	T30	T60	T120	T180
FC	TRA	119 $\pm$ 26	78 $\pm$ 18*	88 $\pm$ 23*	93 $\pm$ 31	98 $\pm$ 19	93 $\pm$ 21
	NAL0,1	117 $\pm$ 27	76 $\pm$ 15*	138 $\pm$ 23 ^{&•}	134 $\pm$ 18 ^{&•}	140 $\pm$ 26 ^{&•†}	141 $\pm$ 19 ^{&•†}
	NAL0,3	123 $\pm$ 29	82 $\pm$ 28*	129 $\pm$ 28 ^{&•}	109 $\pm$ 29	104 $\pm$ 24	98 $\pm$ 26
FR	TRA	52 $\pm$ 13	11 $\pm$ 1*	20 $\pm$ 9*	20 $\pm$ 8*	25 $\pm$ 11*	30 $\pm$ 12 ^{*&}
	NAL0,1	47 $\pm$ 14	11 $\pm$ 2*	30 $\pm$ 10 ^{*&}	34 $\pm$ 27 ^{&}	45 $\pm$ 18 ^{&•}	35 $\pm$ 17 ^{&}
	NAL0,3	49 $\pm$ 19	10 $\pm$ 2*	25 $\pm$ 8*	28 $\pm$ 12 ^{*#}	31 $\pm$ 14 ^{*&}	42 $\pm$ 15 ^{&}
PAS	TRA	141 $\pm$ 18	99 $\pm$ 13*	112 $\pm$ 19*	121 $\pm$ 20	123 $\pm$ 18 ^{&}	123 $\pm$ 18 ^{&}

	(conclusão)					
	Tempo (Minutos)		T30	T60	T120	T180
	TB	TF				
NAL0,1	133±26	90±2*	129±23 ^{&}	153±36 ^{&*}	145±30 ^{&*}	162±26 ^{*&†}
NAL0,3	130±22	91±13*	125±15 ^{&}	135±9 ^{&}	142±16 ^{&}	132±23 ^{&}

Fonte: Marques, J. S. (2014)

Legenda: * Difere estatisticamente em relação a TB,
 & Difere estatisticamente em relação a TF,
 • Difere estatisticamente em relação a TRA,
 † Difere estatisticamente em relação a NAL0,3. Fonte: Marques, J. S. (2014).
 Nota: A tabela com os dados de todos os animais encontra-se em apêndices.

7.4 GRAU DE SEDAÇÃO

Os valores de grau de sedação apresentados pelos animais dos grupos estudados estão demonstrados no gráfico 3. No momento TF não foi realizada avaliação da sedação, visto que os animais estavam sob anestesia geral (inconscientes). Houve diferença estatística significativa entre os grupos. Observou-se que o grupo TRA apresentou maior grau de sedação que NAL 0,1 e NAL 0,3 em todos os momentos avaliados. NAL 0,3 apresentou maior grau de sedação que NAL 0,1 em T 120 e T240. Todos os grupos tiveram menor grau de sedação em todos os tempos, quando comparados a T10.

Gráfico 3 - Grau de sedação dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014

• Difere estatisticamente em relação a TRA,

† Difere estatisticamente em relação a NAL0,3. Fonte: Marques, J. S. (2014)

Nota: A tabela com os dados de todos os animais encontra-se nos apêndices Z a Bb.

7.5 RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA

Os animais que receberam tramadol apresentaram tempos de extubação (TE), recuperação da respiração espontânea (TRE) e decúbito esternal (TDE) significativamente maiores que os grupos NAL0,1 e NAL0,3 ($p < 0,001$). Os valores em médias e desvios-padrão estão demonstrados na tabela 7 e no gráfico 4.

Tabela 7 - Tempos de recuperação da respiração espontânea (TRE), de extubação (TE) e decúbito esternal (TDE) dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014

Grupo	TRE (seg)	TE (min)	TDE (min)
TRA	535,8 $\pm$ 141,6	20,3 $\pm$ 7,2	29,2 $\pm$ 16,4
NAL0,1	94,4 $\pm$ 74,8 •	5,3 $\pm$ 2,4 •	7,9 $\pm$ 3,1 •
NAL0,3	115,3 $\pm$ 53,4 •	4,6 $\pm$ 2,2 •	6,1 $\pm$ 2,7 •

Fonte: Marques, J. S. (2014)

Legenda: • Difere estatisticamente em relação a TRA.

Gráfico 4 - Tempos de recuperação da respiração espontânea (TRE), de extubação (TE) e decúbito esternal (TDE) dos animais nos diferentes grupos e momentos – FMVZ – São Paulo – 2014

Fonte: Marques, J. S. (2014)

Legenda: • Difere estatisticamente em relação a TRA.

7.6 ANALGESIA ATÉ A MEDICAÇÃO RESGATE

O grupo TRA apresentou maior tempo para analgesia resgate (360 ± 0), seguido por NAL 0,3 (220 ± 30) e NAL 0,1 (133 ± 50). No grupo NAL 0,1 dois animais foram resgatados com 60 minutos, três com 120 minutos e quatro com 180 minutos. No

grupo NAL 0,3 três animais receberam resgate com 180 minutos e seis animais com 240 minutos. No grupo TRA nenhum animal necessitou de resgate. Porém o mesmo foi realizado após o último tempo de avaliação (T 360) para conforto do paciente que seria liberado. Os valores em médias e desvios-padrão estão demonstrados na tabelas 8 e 9.

Tabela 8 - Tempos de analgesia até a medicação resgate dos animais nos diferentes grupos e momentos (média $\pm$ desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014

Grupo	Tempo de analgesia (média $\pm$ DP min)
TRA	360 $\pm$ 0
NAL0,1	133 $\pm$ 50 •†
NAL0,3	220 $\pm$ 30•

Fonte: Marques, J. S. (2014)

Legenda: • Difere estatisticamente em relação a TRA.

†Difere estatisticamente em relação a NAL0,3

Tabela 9 - Número de animais nos diferentes momentos da medicação resgate nos diferentes grupos – FMVZ – São Paulo – 2014

	T60	T120	T180	T240	T300	T360
TRA	-	-	-	-	-	10
NAL0,1	-	-	3	6	-	-
NAL0,3	2	3	4	-	-	-

Fonte: Marques, J. S. (2014)

7.7 ESCALA ANALÓGICA VISUAL (EAV)

No momento TF não foi realizada avaliação da EAV, visto que os animais estavam sob anestesia geral (inconscientes). Em relação a T30 observou-se aumento

significativo no escore de dor no momento T120, T180, T240, T300 e T360 no grupo TRA, nos momentos T60, T180 e T240 no grupo NAL 0,1 e nos momentos T180 e T240 no grupo NAL 0,3.

O grupo NAL 0,1 apresentou média $\pm$ DP significativamente mais alta do que NAL 0,3 ($p<0,005$) e TRA ($p<0,001$) em T60, T120 e T180. O grupo NAL 0,3 apresentou valores estatisticamente mais altos que TRA em T180. Os valores em médias e desvios-padrão estão demonstrados no gráfico 5.

Gráfico 5 - Escores de dor obtido por VAS nos momentos de avaliação – FMVZ – São Paulo – 2014

Fonte: Marques, J. S. (2014)

7.8 ESCALAS DE COLORADO

O grupo NAL 0,1 apresentou média $\pm$ DP significativamente mais alta do que TRA ($p<0,001$) em T60, T120 e T180, tendo notas mais altas que NAL 0,3 em T120 e

T180 ($p<0,05$). Na comparação com T 30, o grupo NAL 0,1 apresentou maiores valores em T 180 e T240. E o grupo NAL 0,3 em apenas em T240. Os valores são apresentados em mediana e os menores e maiores valores de escore observados no grupo, entre parênteses, na tabela 10:

Tabela 10 - Escores de avaliação de dor aguda na escala da Universidade do Colorado apresentados em mediana (menor-maior valor encontrado) nos diferentes grupos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2015

	TB	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
TRA	0 (0-0)	0(0-1)	0(0-1) [#]	0(0-1) [#]	1(0-1) [#]	1(1-1)	1(1-1)	2(2-1) [*]
NAL0,1	0 (0-0)	1(0-1)	1(0-2)	1(1-2) [*]	2,5(2-3) [*]	-	-	-
NAL0,3	0 (0-0)	0(0-1)	1(1-0)	1(1-0) [#]	1(1-2) [#]	2(1-2) [*]	-	-

Fonte: Marques, J. S. (2014)

Legenda: * Difere estatisticamente em relação NAL 0,1.

Difere estatisticamente em relação a T30.

Nota: A tabela com os dados de todos os animais encontra-se no apêndice U, V e Y.

7.9 ESCALA COMPOSTA MODIFICADA DE GLASGOW

Na escala de avaliação de dor de Glasgow, o grupo NAL 0,1 apresentou média $\pm$ DP significativamente mais alta do que NAL 0,3 ($p<0,05$) e TRA ($p<0,001$) em T60, T120 e T180. Em T180 o grupo NAL 0,3 também apresentou valores significativamente mais altos que o grupo TRA ($p<0,05$).

Em relação a T30 observou-se aumento significativo no momento T60,T120, T180 no grupo NAL 0,1, e em T180 no grupo NAL 0,3. Os valores estão demonstrados no gráfico 4.

Gráfico 6 - Escores de dor avaliados por escala de Glasgow modificada nos momentos de avaliação – FMVZ – São Paulo – 2014

Fonte: Marques, J. S. (2014)

7.10 PARAMETROS HEMOGASOMÉTRICOS

Não houve diferença estatística entre os tempos e entre os grupos quanto a PaO_2 , PaCO_2 , pH, HCO_3 e SaO_2 quando comparamos TI à TF (FiO_2 100%).

Quando comparado ao momento basal (FiO_2 21%), o grupo tramadol apresentou redução significativa do pH, do HCO_3 e elevação da PaCO_2 em T 30 . Na comparação entre grupos, o grupo TRA apresentou menor pH em T30 quando comparado a NAL 0,1 e NAL 0,3. TRA também teve valores significativamente maiores de PaCO_2 em T30 e T60 que NAL 0,3.

RESULTADOS

Tabela 11 - Valores médios e desvio -padrão dos valores do pH, PaCO₂ e HCO₃ dos animais nos diferentes grupos e momentos (FiO₂ 21%), (média ±desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2014

		Tempo (minutos)		
		TB	T30	T60
pH	TRA	7,37±0,02	7,29±0,06*	7,35±0,02
	NAL0,1	7,37±0,02	7,38±0,05•	7,38±0,03
	NAL0,3	7,37±0,02	7,37±0,040•	7,38±0,03
PaCO ₂	TRA	41,01±3,41	43,91±7,61*	41,31±4,02
	NAL0,1	37,22±2,90	40,56±4,82	37,67±4,12
	NAL0,3	37,00±3,84	37,33±3,28•	35,44±2,19•
HCO ₃	TRA	21,00±2,66	14,26±17,90*	21,04±2,98
	NAL0,1	20,56±3,74	22,56±2,60	21,22±2,81
	NAL0,3	19,78±1,48	20,44±1,54	19,00±2,35

Fonte: Marques, J. S. (2014)

Legenda: * Difere estatisticamente em relação a TB

• Difere estatisticamente em relação a TRA,

Nota: A tabela com os dados de todos os animais encontra-se do apêndice Ff ao apêndice Pp.

DISCUSSÃO

8 DISCUSSÃO

8.1 ESCOLHA DOS FÁRMACOS E DOSES

O tratamento correto da dor em cirurgias ortopédicas é importante, pois pode levar a efeitos deletérios na recuperação e reabilitação do paciente quando não é tratada de forma adequada (ROSENBERG, 2006). O presente estudo demonstrou que o tramadol e a nalbufina promoveram controle da dor pós operatória imediata de forma satisfatória em cães submetidos à TPLO. Frente ao emprego dos diferentes tratamentos, não foi observado qualquer efeito adverso, e todos os animais receberam alta hospitalar no dia da cirurgia, com volta as funções usuais no mesmo dia (movimentação, ingestão de alimentos, defecação e micção). Ainda, não houve atraso na cicatrização das feridas e retirada de pontos, concluindo a alta em período normalmente observado (7 dias após o procedimento).

Sabe-se que os anestésicos inalatórios, além de promoverem os fatores essenciais para realização de anestesia cirúrgica, como hipnose, bloqueio dos reflexos autonômicos e relaxamento muscular, produzem efeitos indesejáveis, como depressão do sistema circulatório e respiratório, os quais são associados a complicações transoperatórias (JOHNSON, 1991). E que é possível reduzir seus efeitos adversos utilizando protocolos multimodais. Devido a sua grande eficácia analgésica, os opioides agonistas μ totais como o fentanil, são fármacos de primeira linha no tratamento da dor moderada a grave no período peri-operatório (PASCOE, 2000), justificando sua escolha no presente estudo. É importante ressaltar que os animais se mantiveram com os parâmetros cardiovasculares, ventilatórios e hemogasométricos estáveis durante a infusão contínua de fentanil. Em cães sua associação com o isoflurano, na velocidade de 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$, possibilita reduzir em até 42 % a CAM do anestésico sem causar instabilidade cardiovascular (GREMIÃO et al., 2003). Porém os opioides de maneira geral podem causar alguns efeitos adversos com diferentes respostas aos mesmos, dependendo da espécie animal observada. Depressão do SNC, geralmente é observada em cães e humanos, enquanto estimulação central (excitação, aumento da atividade

locomotora espontânea) ocorre geralmente em gatos e cavalos, estando provavelmente relacionada à distribuição dos receptores no SNC (PAPICH, 1997; LAMONT; MATHEWS, 2007). O fentanil especificamente pode produzir depressão respiratória em cães, devido à inibição dos neurônios do bulbo respiratório, alterando o volume minuto, com diminuição da resposta ventilatória a hipercapnia e a hipóxia (BODNAR; KLEIN, 2004). Devido a esses efeitos colaterais dos opioides, que alguns indivíduos apresentam após a sua administração pela via intravenosa, epidural, oral ou intramuscular, muitas vezes necessita-se de um fármaco que associe analgesia suficiente para procedimentos cirurgicos considerados de dor intensa, com reversão desses efeitos indesejáveis. Dois tipos de agentes podem ser empregados para esse fim, os antagonistas como a naloxona e os agonistas-antagonistas como a nalbufina (BRANKSON; GROSS, 2001). A vantagem da nalbufina é o fato de ser um fármaco que fornece analgesia pós-operatória devido a sua ação em receptores kappa (κ 2) (MOLINARI et al., 1990), diferente da naloxona que por reverter todos os efeitos dos opioides, inclusive os analgésicos, não é indicada para o pós cirurgico.

Apesar do uso clínico rotineiro da nalbufina, segundo a literatura consultada, não há trabalhos específicos avaliando dose, tempo analgésico e a ação na depressão respiratória do emprego de opioides agonistas antagonistas após infusão de opioides puros em cães, mas acredita-se que o efeito seja semelhante ao observado em humanos, fato que justificou a escolha desse fármaco e dessa forma de administração no presente estudo. Em crianças, a nalbufina foi usada em bólus na dose de 0,1 a 0,15 mg/Kg para controlar dor moderada, sem efeitos secundários significativos (LEJUS et al., 1996). A princípio a ideia inicial era fazer uma curva dose resposta da nalbufina, porém doses acima de 0,5 mg/Kg levaram a efeitos adversos como disforia, salivação, excitação e hipertensão previamente relatados (LESTER et al., 2003). Então após estudo piloto, estabeleceu-se a comparação de duas doses, com um fármaco com o qual a nalbufina poderia ser comparada, em doses consideradas equipotentes: o tramadol.

A inclusão do grupo controle (sem tratamento analgésico) não foi realizado neste estudo pela dificuldade ética em justificar a sua inclusão no estudo de dor, pois se acredita ser desnecessário alocar animais em um grupo que não recebe medicação analgésica em cirurgias em que o grau de dor é alto. É muito discutida a questão da ética no uso de grupo sem tratamento em estudos controlados, quando

se há uma opção disponível. Assim sendo, o tramadol, cujos efeitos analgésicos e farmacocinética em cães são bem definidos (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; MCMILLAN et al., 2008; VETTORATO et al., 2010), foi escolhido como o fármaco com o qual a nalbufina poderia ser comparada, em doses consideradas equipotentes, caracterizando um controle positivo (BARSOUM, 1995; MOYAO-GARCIA et al., 2009).

8.2 RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA E GASOMETRIA

Durante a intervenção cirúrgica (TI à TF) a pressão parcial de oxigênio (PaO₂) manteve-se dentro de valores normais para a espécie. A pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), o potencial hidrogênionico (pH), o bicarbonato (HCO₃) e o excesso de base (BE) no sangue arterial não apresentaram diferenças estatísticas em relação ao basal e entre os grupos. Desta maneira, pode-se afirmar que durante o procedimento cirúrgico não houve depressão respiratória, fato esperado frente ao uso de ventilação controlada.

Sano et al. (2006) observaram em cães uma meia vida de 20 minutos após o término da infusão de fentanil. Já em seres humanos, a administração de uma dose intravenosa resulta em meia vida de 30 a 60 minutos, devido distribuição rápida para compartimentos periféricos. Quando administrado por tempo prolongado resulta em acúmulo nestes compartimentos e em tecido adiposo (MENCÍA; LÓPEZ-HERCE; FREDDI, 2007), acreditando que este fármaco possa ter efeitos residuais mesmo após término de sua infusão.

Os animais que receberam tramadol apresentaram maior grau de sedação que NAL0,1 e NAL0,3 em todos os momentos avaliados ($p < 0,05$), além de maior tempo de recuperação da respiração espontânea, de extubação e decúbito esternal ($p < 0,001$), concluindo que a administração de nalbufina reduz o tempo de recuperação anestésica e reverte adequadamente os efeitos sedativos do fentanil.

Estudos com tramadol administrado pela via intravenosa afirmam que há pouca depressão respiratória. O tramadol, na dose de 2 mg/kg por via intravenosa, não resultou em alterações significativas do pH e PCO₂, mantendo os valores dentro dos valores normais, tanto durante anestesia geral como no pós-operatório

(MASTROCINQUE; FANTONI, 2003). Associa-se assim a depressão respiratória encontrada neste grupo no presente trabalho em T30, ao uso do fentanil. Visto que o grupo nalbufina não apresentou queda do pH nem aumento da PCO_2 , acredita-se que a mesma tenha revertido a depressão respiratória causada pelo fentanil. Dessa forma, pode ter havido diminuição da resposta dos barorreceptores nos centros respiratórios, ao aumento da concentração de dióxido de carbono no sangue, o que é uma característica observada com o uso dos opioides, como o fentanil (BODNAR; KLEIN, 2004) e que estavam-se mantendo em normocapnia devido a ventilação controlada no trans operatório. Um estudo realizado em cães conscientes (HELLEBREKERS; KEMME; VANWANDELEN, 1994), sugere que a elevação na $PaCO_2$ após administração de opioides é devida ao efeito depressor sobre a respiração, enquanto a diminuição no déficit de bases é atribuída à diminuição na perfusão tecidual periférica. Outros estudos são necessários para identificar um possível efeito da nalbufina nos parâmetros hemogasométricos.

8.3 ANALGESIA PÓS OPERATÓRIA

A nalbufina na dose de 0,1 mg/kg apresentou um tempo analgésico médio de 133 minutos, enquanto que a dose de 0,3 mg/kg apresentou um tempo de analgesia médio de 220 minutos. No grupo NAL 0,1 dois animais foram resgatados com 60 minutos, três com 120 minutos e quatro com 180 minutos. No grupo NAL 0,3 a grande maioria dos animais receberam resgate com 240 minutos. Em humanos descreve-se duração semelhante, de 180 a 360 minutos (GAL; DIFAZIO; MOSCICKI, 1982). Sabe-se também que em decorrência da afinidade com o receptor opioide, a nalbufina apresenta o chamado efeito teto, segundo o qual o aumento nas doses aplicadas não produz respostas adversas adicionais. Infelizmente, o efeito teto não limita somente os efeitos depressores respiratórios, mas reduz também a eficácia analgésica e a potencialização dos anestésicos (TRANQUILLI; THURMON; GRIMM, 2013). Porém no nosso estudo a maior dose, apresentou maior tempo com maior qualidade analgésica quando comparada a menor dose, fato esse que pode ser relacionado a dose de 0,3 mg/kg não corresponder ao efeito teto deste fármaco.

O tramadol na espécie canina quando administrado pela via intravenosa também apresenta meia-vida em torno de uma a duas horas (KUKANICH; PAPICH, 2004; MCMILLAN et al., 2008), mas na prática clínica observa-se efeito analgésico por pelo menos 6 horas, sendo preconizada a administração a cada 6-8 horas (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002). Cardozo et al. (2014) verificou que a dose de 4 mg/kg de tramadol promoveu analgesia 4 a 6 horas, também após cirurgia de TPLO em cães, corroborando com os dados do nosso trabalho, onde o tramadol apresentou tempo analgésico médio de 6 horas.

A analgesia dos grupos NAL 0,1 e NAL 0,3 foram menores do que a do grupo TRA o que vai ao encontro do estudo realizado por Moyao-Garcia et al. (2009), onde comparou-se a analgesia pós operatória em crianças da infusão contínua de tramadol (bólus de 1,0 mg/kg seguido de IC 2,0 µg/kg/min) com a da nalbufina (bólus de 0,1mg/Kg seguido de I.C. de 0,2 µg/kg/min) por 72 horas, e constatou que o tramadol promove melhor controle da dor pós-operatória e necessita de menor resgate analgésico que a nalbufina nas primeiras 12 horas de pós operatório.

Da mesma forma quando associa-se baixas doses de nalbufina a morfina, pela via intravenosa, em infusão contínua, observa-se que a nalbufina diminui efeitos colaterais da morfina comuns em humanos, como sedação, náuseas e prurido, mas não afeta a analgesia nem o requerimento de analgésicos nestes pacientes (YEH et al., 2009).

Por outro lado, estudos que comparam a eficácia analgésica e sedação da nalbufina com o tramadol em crianças, demonstram que o tramadol tem uma maior potência analgésica, apresentando menor efeito sedativo e duração semelhante a nalbufina (BARSOUM, 1995; VAN DEN BERG et al., 1999). Neste trabalho, o tramadol também apresentou maior potência analgésica, porem a sedação e a duração da analgesia também foram maiores quando comparadas a nalbufina. Esses resultados podem estar associados a sedação pela infusão contínua do fentanil. Acredita-se que a nalbufina tenha revertido os efeitos sedativos do fentanil enquanto o tramadol somatizou-os. Visto que já foi descrito acúmulo em compartimentos periféricos e em tecido adiposo com redistribuição do fentanil após sua infusão contínua (MENCÍA; LÓPEZ-HERCE; FREDDI, 2007).

A dor é um processo multifatorial e não pode ser estudada através de um único método de avaliação; portanto, foram empregadas três escalas diferentes para a avaliação da analgesia neste estudo (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 2001).

As avaliações dos escores de dor foram realizadas pela utilização de escala análoga visual (EAV). Apesar desse tipo de escala ser largamente utilizada para tal avaliação, ainda não há um consenso sobre qual escala é mais adequada (PRICE et al., 2008), principalmente em Medicina Veterinária, em que a falta de comunicação do paciente é um fator que dificulta a correta avaliação e diagnóstico. Por isso, novas escalas têm sido desenvolvidas para avaliação de dor em animais, como a escala de dor composta de Glasgow e a escala de dor aguda em cães da Universidade do Colorado. Aparentemente as três escalas apresentaram resultados semelhantes, porém a avaliação na escala de Glasgow foi a que mais se assemelhou ao estado clínico do paciente. Provavelmente, isso se deve a descrição detalhada dos comportamentos observados que constam na tabela, assim como a transcrição destes em número, tornando mais objetivo o resultado final da avaliação. Além disso, os números atribuídos na escala são resultado de estudo estatístico, em que o devido peso foi dado ao parâmetro observado, fazendo com que não haja diferenças entre um intervalo e outro da escala (MORTON et al., 2005).

No estudo apresentado, houve aumento do escore de dor em todas as escalas após o procedimento cirúrgico nos três grupos, conforme esperado em decorrência do estímulo cirúrgico. Foi possível observar valores semelhantes no escore das escalas nos grupos NAL 0,1 e NAL 0,3, e escores com valores menores no grupo TRA. Houve também diferença significativa entre os grupos e entre os momentos na avaliação da frequência cardíaca, da PAS e da frequência respiratória. Com relação aos tratamentos empregados, quando comparado ao grupo TRA, o grupo NAL 0,1 apresentou maiores valores de FC e de PAS em todos os momentos, indicando que a dose de 0,1 mg/Kg de nalbufina apesar de promover recuperação anestésica precoce, promove analgesia pós cirúrgica de curta duração e muito inferior à do tramadol.

Sabe-se que a dose de 0,1 mg/kg de nalbufina equivale a 1mg/kg de tramadol, sendo considerada por alguns autores como uma baixa dose quando utilizada no pós cirúrgico. Observou-se que com a dose de 0,3 mg/kg de nalbufina as variações na PAS, FC e *f* foram discretas e com valores dentro da normalidade fisiológica por até 180 minutos. Desta forma, a nalbufina na dose de 0,3 mg/kg aparenta ser um analgésico seguro para o controle da dor pós-operatória com relação aos seus efeitos sobre o sistema cardiorrespiratório.

8.4 MEDICAÇÃO RESGATE E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Avaliou-se os parâmetros fisiológicos, escores de sedação e de dor (Colorado, Glasgow e VAS) a cada 30 minutos após a administração dos tratamentos, por seis horas ou até o resgate. O resgate foi realizado com 4mg/kg de tramadol e 30 mg/kg de dipirona, quando VAS ≥ 4 , Glasgow ≥ 5 e/ ou Colorado ≥ 2 . O tramadol foi escolhido por ser um fármaco com ação monoaminérgica associada ao efeito opióide, além da estimulação de alfa-2 adrenérgicos, (GUTSTEIN; AKIL, 2001; LAMONT; MATHEWS, 2007), Sua associação com a dipirona tem efeitos analgésicos conhecidos em cães (FLÔR et al., 2013), principalmente na dor pós operatória (IMAGAWA et al., 2011; TEIXEIRA et al., 2013). Após o resgate continuava-se a avaliação apenas para verificar se o resgate havia sido efetivo no controle da dor. Frente aos resultados obtidos, a grande limitação do trabalho foi o baixo número de animais por grupo. O tamanho da amostra está diretamente relacionado à capacidade dos resultados em fornecer uma resposta confiável para a hipótese clínica. Portanto, estudos com um número muito pequeno de pacientes pode não produzir uma resposta definitiva e permitir que diferenças importantes passem despercebidas. Entretanto, por ser um trabalho clínico, que depende da casuística da instituição. Contudo, os ensaios clínicos retratam de forma mais fidedigna a realidade da prática, principalmente em relação à avaliação da dor e analgesia, em que os modelos experimentais não são capazes de refletir a intensidade e o tipo de dor causada por determinado procedimento cirúrgico. Outra limitação foi que os dados mensurados após medicação resgate não puderam entrar para comparação estatística, visto que a avaliação passa a ser do analgésico aplicado no resgate. Finalizando, este trabalho abriu uma linha de pesquisa clínica, que em conjunto com novos dados científicos poderão auxiliar na reversão de opioides e no tratamento da dor pós operatória em cães.

CONCLUSÕES

9 CONCLUSÕES

Frente aos resultados observados, pode -se concluir que:

- A administração de nalbufina reduz efetivamente o tempo de recuperação anestésica com reestabelecimento mais precoce dos parâmetros fisiológicos. Porém em relação a analgesia requer um resgate analgésico mais precoce que o tramadol em ambas as doses empregadas.
- A recuperação anestésica é semelhante entre as doses de 0,1 mg/kg e 0,3 mg/kg de nalbufina.
- A dose de 0,3 mg/kg de nalbufina promove melhor analgesia com maior tempo analgésico do que a dose de 0,1 mg/kg.
- O tramadol promove melhor analgesia que a nalbufina nas duas doses estudadas.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ADMIRAAL, P. V.; WOZNIAK, S. Comparison of intramuscular nalbuphine and nicomorphine in the treatment of post-operative pain. **Acta Anaesthesiologica Belgica**, v. 40, n. 1, p. 59–64, 1989.
- ALMEIDA, T. P.; MAIA, J. Z.; FISCHER, C. D. B.; PINTO, V. M.; PULZ, R. S.; RODRIGUES, P. R. C. Classificação dos processos dolorosos em medicina veterinária – revisão de literatura. **Veterinária em Foco**, v. 3, n. 2, p. 107–118, 2006.
- BAILEY, P. L.; CLARK, N. J.; PACE, N. L.; STANLEY, T. H.; EAST, K. A.; VAN VREESWIJK, H.; VAN DE POL, P.; CLISSOLD, M. A.; ROZENDAAL, W. Antagonism of postoperative opioid-induced respiratory depression: nalbuphine versus naloxone. **Anesthesia and Analgesia**, v. 66, n. 11, p. 1109–1114, 1987.
- BARSOUM, M. W. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Tramadol, Pethidine and Nalbuphine in Children with Postoperative Pain. **Clinical Drug Investigation**, v. 9, n. 4, p. 183–190, 1995.
- BERGMANN, H. M.; NOLTE, I.; KRAMER, S. Comparison of analgesic efficacy of preoperative or postoperative carprofen with or without preincisional mepivacaine epidural anesthesia in canine pelvic or femoral fracture repair. **Veterinary Surgery**, v. 36, n. 7, p. 623–632, 2007.
- BODNAR, R. J.; KLEIN, G. E. Endogenous opiates and behavior: 2003. **Peptides**, v. 25, n. 12, p. 2205–2256, 2004.
- BOVILL, J. G.; WARREN, P. J.; SCHULLER, J. L.; VAN WEZEL, H. B.; HOENEVELD, M. H. Comparison of fentanyl, sufentanil, and alfentanil anesthesia in patients undergoing valvular heart surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 63, n. 12, p. 1081–1086, 1984.
- BRANKSON, K. R.; GROSS, M. E. Agonistas e antagonistas opioides. In: ADAMS, H. R. (Ed.). **Farmacologia e terapêutica veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 224–248.
- BRUNSON, D. B.; MAJORS, L. J. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. **American Journal of Veterinary Research**, v. 48, n. 7, p. 1087–1091, 1987.
- CAFIERO, T.; MASTRONARDI, P. Sufentanyl in balanced anesthesia for neurosurgery. Comparative study with fentanyl. **Minerva Anestesiologica**, v. 66, n. 11, p. 787–791, 2000.
- CALIL, A. M.; PIMENTA, C. A. de M. Intensidade da dor e adequação de analgesia. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 5, p. 692–699, 2005.

- CAMBRIDGE, A. J.; TOBIAS, K. M.; NEWBERRY, R. C.; SARKAR, D. K. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 5, p. 685–690, 2000.
- CARDOZO, L. B.; COTES, L. C.; KAHVEGIAN, M. A. P.; RIZZO, M.; OTSUKI, D. A.; FERRIGNO, C. R. A.; FANTONI, D. T. Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 1, p. 194, 2014.
- CHU, K.-S.; WANG, J.-J.; HU, O. Y.-P.; HO, S.-T.; CHEN, Y.-W. The antinociceptive effect of nalbuphine and its long-acting esters in rats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 97, n. 3, p. 806–809, 2003.
- CODA, B. A. Opióides. In: BARASH, P. G.; CULLEN, B. F.; STOELTING, R. K. (Ed.). **Anestesia clínica**. São Paulo: Manole, 2004. p. 345–375.
- CÔRTEZ, Lucas de Angelis. Avaliação do perfil analgésico do tramadol através da verificação temporal de sua concentração plasmática em cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia. 2006. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental e Comparada) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
- EBERT, T. J.; SCHMID, P. G. Anestesia inalatória. In: BARASH, P. G.; CULLEN, B. F.; STOELTING, R. K. (Ed.). **Anestesia clínica**. São Paulo: Manole, 2004. p. 377–417.
- ERRICK, J. K.; HEEL, R. C. Nalbuphine. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. **Drugs**, v. 26, n. 3, p. 191–211, 1983.
- FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Ed.). **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 117–128.
- FANTONI, D. T.; GAROFALO, N. A. Farmacos analgésicos opioides. In: FANTONI, D. (Ed.). **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. São Paulo: Elsevier, 2011. p. 109–126.
- FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. (Ed.). **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p. 322–336.
- FLECKNELL, P. Analgesia from a veterinary perspective. **British Journal of Anaesthesia**, v. 101, n. 1, p. 121–124, 2008.
- FLECKNELL, P. A.; KIRK, A. J.; LILES, J. H.; HAYES, P. H.; DARK, J. H. Post-operative analgesia following thoracotomy in the dog: an evaluation of the effects of bupivacaine intercostal nerve block and nalbuphine on respiratory function. **Laboratory Animals**, v. 25, n. 4, p. 319–324, 1991.

- FLÔR, P. B.; YAZBEK, K. V.; IDA, K. K.; FANTONI, D. T. Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 3, p. 316–327, 2013.
- FOURNIER, R.; VAN GESSEL, E.; MACKSAY, M.; GAMULIN, Z. Onset and offset of intrathecal morphine versus nalbuphine for postoperative pain relief after total hip replacement. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 44, n. 8, p. 940–945, 2000.
- GAL, T. J.; DIFAZIO, C. A.; MOSCICKI, J. Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine. **Anesthesiology**, v. 57, n. 5, p. 367–374, 1982.
- GIUBLIN, M. L. Tratamento farmacológico. In: CONSENSO NACIONAL DE DOR ONCOLÓGICA, 1., 2002, São Paulo. **Anais...** São Paulo: Editora de Projetos Médicos, p. 51-65, 2002.
- GRANDY, J. L.; STEFFEY, E. P. Anesthesia and respiratory system. In: SLATTER, D. H. (Ed.). **Textbook of small animal surgery**. Philadelphia: Saunders, 1985. p. 2621–2673.
- GREMIÃO, I. D. F.; JR, A. N.; SOARES, J. H. N.; ASCOLI, F. O.; FILHO, F. M. Redução da concentração alveolar mínima (CAM) em cães anestesiados com isoflurano associado a fentanila. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 31, n. 1, p. 13–19, 2003.
- GUTSTEIN, H. B.; AKIL, H. Opioid analgesics. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. (Ed.). **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 569–620.
- HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. General pharmacology of the inhalation anaesthetics. In: HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. (Ed.). **Veterinary anaesthesia**. 10. ed. London: W. B. Saunders, 2001. p. 133–147.
- HASKINS, S. C. Use of analgesics postoperatively and in a small animal intensive care setting. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 10, p. 1266–1268, 1987.
- HELLEBREKERS, L. J.; KEMME, R. M. F. J.; VANWANDELEN, R. W. Nalbuphine as a post-operative analgesic in the dog: a comparison with buprenorphine. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, p. 21–40, 1994.
- HELLYER, P. W.; GAYNOR, J. S. Acute postsurgical pain in dogs and cats. **Compendium for Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 20, n. 2, p. 145–150, 1998.
- HENDRIX, P. K.; ROBINSON, E. P.; RAFFE, M. R. Methoctramine, a cardioselective muscarinic cholinergic antagonist, prevents fentanyl-induced bradycardia in the dog. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 18, n. 2, p. 87–93, 1995.

- ILKIW, J. E. Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 14, n. 1, p. 27–37, 1999.
- IMAGAWA, V. H.; FANTONI, D. T.; TATARUNAS, A. C.; MASTROCINQUE, S.; ALMEIDA, T. F.; FERREIRA, F.; POSSO, I. P. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 4, p. 385–393, 2011.
- JAFFE, J. H.; MARTIN, W. R. Opioid analgesics and antagonists. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. (Ed.). **Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 491–531.
- JOHNSON, J. M. The Veterinarian's Responsibility: Assessing and Managing Acute Pain in Dogs and Cats. Part I'. **Compendium for Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 13, n. 5, p. 804–807, 1991.
- KUKANICH, B.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyiltramadol in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 4, p. 239–246, 2004.
- KUO, C. P.; JAO, S. W.; CHEN, K. M.; WONG, C. S.; YEH, C. C.; SHEEN, M. J.; WU, C. T. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 97, n. 5, p. 640–646, 2006.
- LAKE, C. L.; DUCKWORTH, E. N.; DIFAZIO, C. A.; DURBIN, C. G.; MAGRUDER, M. R. Cardiovascular effects of nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease. **Anesthesiology**, v. 57, n. 6, p. 498–503, 1982.
- LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (Ed.). **Lumb & Jones veterinary anesthesia**. 4. ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2007. p. 241–227.
- LASCELLES, B. D.; BUTTERWORTH, S. J.; WATERMAN, A. E. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. **The Veterinary Record**, v. 134, n. 8, p. 187–191, 1994.
- LEJUS, C.; DELILE, L.; PLATTNER, V.; BARON, M.; GUILLOU, S.; HÉLOURY, Y.; SOURON, R. Randomized, single-blinded trial of laparoscopic versus open appendectomy in children: effects on postoperative analgesia. **Anesthesiology**, v. 84, n. 4, p. 801–806, 1996.
- LESTER, P. A.; GAYNOR, J. S.; HELLYER, P. W.; MAMA, K.; WAGNER, A. E. The sedative and behavioral effects of nalbuphine in dogs. **Contemporary Topics in Laboratory Animal Science / American Association for Laboratory Animal Science**, v. 42, n. 4, p. 27–31, 2003.

- LLOYD-THOMAS, A. R. Pain management in paediatric patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 64, n. 1, p. 85–104, 1990.
- LUMB, W. V.; JONES, E. . Preanesthetic Agents. In: LUMB, W. V.; JONES, E. . (Ed.). **Veterinary anesthesia**. 2. ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1984. p. 65–197.
- MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- MASTROCINQUE, S.; ALMEIDA, T. F.; TATARUNAS, A. C.; IMAGAWA, V. H.; OTSUKI, D. A.; MATERA, J. M.; FANTONI, D. T. Comparison of Epidural and Systemic Tramadol for Analgesia Following Ovariohysterectomy. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, n. 5, p. 310–319, 2012.
- MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 4, p. 220–228, 2003.
- MCEWAN, A. I.; SMITH, C.; DYAR, O.; GOODMAN, D.; SMITH, L. R.; GLASS, P. S. Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. **Anesthesiology**, v. 78, n. 5, p. 864–869, 1993.
- MCMILLAN, C. J.; LIVINGSTON, A.; CLARK, C. R.; DOWLING, P. M.; TAYLOR, S. M.; DUKE, T.; TERLINDEN, R. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 4, p. 325–331, 2008.
- MENCÍA, S. B.; LÓPEZ-HERCE, J. C.; FREDDI, N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 2 Suppl, p. S71–S82, 2007.
- MICH, P. M., P. HELLYER : Objective, Categorical Methods for Assessing Pain and Analgesia. In: GAYNOR, J. S., W. W. MUIR III, (Ed) **Handbook of Veterinary Pain Management**, 2 ed. Mosby. St. Louis., 2008. p. 78-109
- MICH, P. M.; HELLYER, P. W.; KOGAN, L.; SCHOENFELD-TACHER, R. Effects of a pilot training program on veterinary students' pain knowledge, attitude, and assessment skills. **Journal of Veterinary Medical Education**, v. 37, n. 4, p. 358–368, 2010.
- MILLER, R. R. Evaluation of nalbuphine hydrochloride. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 37, n. 7, p. 942–949, 1980.
- MOLINARI, C. E.; BELÁ, M.; GONZÁLEZ, F.; SCHIAFFI, A. El clorhidrato de nalbufina. Su utilización en la anestesia general de los caninos. **Revista Veterinaria Argentina**, v. 7, n. 67, p. 456–463, 1990.
- MOON, P. F.; SCARLETT, J. M.; LUDDERS, J. W.; CONWAY, T. A.; LAMB, S. V. Effect of fentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in swine. **Anesthesiology**, v. 83, n. 3, p. 535–542, 1995.

- MORTON, C. M.; REID, J.; SCOTT, E. M.; HOLTON, L. L.; NOLAN, A. M. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 12, p. 2154–2166, 2005.
- MOYAO-GARCIA, D.; HERNÁNDEZ-PALACIOS, J. C.; RAMÍREZ-MORA, J. C.; NAVA-OCAMPO, A. A. A pilot study of nalbuphine versus tramadol administered through continuous intravenous infusion for postoperative pain control in children. **Acta Biomedica de l'Ateneo Parmense**, v. 80, n. 2, p. 124–130, 2009.
- MUIR, W. W. Drugs used to treat pain. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. (Ed.). **Handbook of Veterinary Pain Management**. St Louis: Mosby Elsevier, 2002. p. 142–163.
- NATALINI, C. C. **Teoria e técnicas em anestesiologia veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- O'HAIR, K. C.; DODD, K. T.; PHILLIPS, Y. Y.; BEATTIE, R. J. Cardiopulmonary effects of nalbuphine hydrochloride and butorphanol tartrate in sheep. **Laboratory Animal Science**, v. 38, n. 1, p. 58–61, 1988.
- OTERO, P. E. Drogas Analgésicas. In: OTERO, P. E. (Ed.). **Dor - avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Paulo: Interbook, 2005. p. 96–110.
- PALLASCH, T. J.; GILL, C. J. Butorphanol and nalbuphine: a pharmacologic comparison. **Oral Surgery, Oral Medicine, And Oral Pathology**, v. 59, n. 1, p. 15–20, 1985.
- PAPICH, M. G. Principles of analgesic drug therapy. **Seminars In Veterinary Medicine And Surgery (small animal)**, v. 12, n. 2, p. 80–93, 1997.
- PASCOE, P. J. Opioid analgesics. **The Veterinary Clinics Of North America. Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 757–772, 2000.
- PASERO, C. Fentanyl for acute pain management. **Journal of Perianesthesia Nursing**, v. 20, n. 4, p. 279–284, 2005.
- POSSO, I. P. **Avaliação clínica da dor pós-operatória**. São Paulo: Roche, 1994.
- PRICE, D. D.; PATEL, R.; ROBINSON, M. E.; STAUD, R. Characteristics of electronic visual analogue and numerical scales for ratings of experimental pain in healthy subjects and fibromyalgia patients. **Pain**, v. 140, n. 1, p. 158–166, 2008.
- ROSENBERG, A. G. Anesthesia and analgesia protocols for total knee arthroplasty. **American Journal of Orthopedics**, v. 35, n. 7 Suppl, p. 23–6, 2006.
- ROSS, S.; MUÑOZ, H.; PIRIOU, V.; RYDER, W. A.; FOËX, P. A comparison of the effects of fentanyl and propofol on left ventricular contractility during myocardial stunning. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 42, n. 1, p. 23–31, 1998.

- SACKMAN, J. E. Pain: its perception and alleviation in dogs and cats. Part I. The physiology of pain. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 13, n. 1, p. 71–75, 1991.
- SANO, T.; NISHIMURA, R.; KANAZAWA, H.; IGARASHI, E.; NAGATA, Y.; MOCHIZUKI, M.; SASAKI, N. Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 4, p. 266–273, 2006.
- SAWYER, D. C.; ANDERSON, D. L.; SCOTT, J. B. Cardiovascular effects and clinical use of nalbuphine in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 10, n. S1, p. 215–216, 1982.
- SCHMIDT, W. K.; TAM, S. W.; SHOTZBERGER, G. S.; SMITH JR., D. H.; CLARK, R.; VERNIER, V. G. Nalbuphine. **Drug Alcohol Depend**, v. 14, n. 3-4, p. 339–362, 1985.
- SHAFFRAN, N. Pain Management: The Veterinary Technician's Perspective. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1415–1428, 2008.
- SILVA, J. M. C. da; SARAIVA, R. A.; COSTA FILHO, A. C.; VIEIRA, A. E. G. Anestesia pela nalbufina e enflurano. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 35, n. 5, p. 347–355, 1985.
- SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. **The Veterinary Record**, v. 148, n. 14, p. 441–444, 2001.
- SOMA, L. R.; SHIELDS, D. R. Neuroleptanalgesia produced by fentanyl and droperidol. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 145, n. 9, p. 897–902, 1964.
- STEFFEY, E. P.; EISELE, J. H.; BAGGOT, J. D.; WOLINER, M. J.; JARVIS, K. A.; ELLIOTT, A. R. Inhalation anesthetics. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. (Ed.). **Lumb & Jones veterinary anesthesia**. 3. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996. p. 297–329.
- STEFFEY, E. P.; EISELE, J. H.; BAGGOT, J. D.; WOLINER, M. J.; JARVIS, K. A.; ELLIOTT, A. R. Influence of inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine. **Anesthesia and Analgesia**, v. 77, n. 2, p. 346–351, 1993.
- TABATABAI, M.; JAVADI, P.; TADJZIECHY, M.; MAZLOOMDOOST, M. Effect of Nalbuphine Hydrochloride on Fentanyl-Induced Respiratory Depression and Analgesia. **Anesthesiology**, v. 61, n. Supplement, p. A475, 1984.
- TEIXEIRA, R. C. R.; MONTEIRO, E. R.; CAMPAGNOL, D.; COELHO, K.; BRESSAN, T. F.; MONTEIRO, B. S. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing

unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 6, p. 641–649, 2013.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Injectable anesthetics. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. (Ed.). **Lumb & Jones veterinary anesthesia**. 3. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996. p. 210–240.

TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. Opióides, Anti-inflamatórios não Esteroidais e Analgésicos Adjuvantes. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (Ed.). **Lumb & Jones anestesiologia e analgesia veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 270–304.

VALADÃO, C. A. A. et al. Associação do cloridrato de cetamina e citrato de fentanila na anestesia geral em cães. In: ENCONTRO DE PESQUISAS VETERINARIAS, 7. Ed., Jaboticabal. **Anais...** Jaboticabal: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 1982.

VALADÃO, C. A. A.; ALMEIDA, P. E.; OLESKOVICZ, N. Estudo da associação da nalbufina com acepromazina ou midazolam, em cães. **Ars Veterinaria**, v. 17, n. 2, p. 93–97, 2001.

VALVERDE, A.; DYSON, D. H.; COCKSHUTT, J. R.; MCDONELL, W. N.; VALLIANT, A. E. Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 3, p. 505–509, 1991.

VALVERDE, A.; MOREY, T. E.; HERNÁNDEZ, J.; DAVIES, W. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 8, p. 957–962, 2003.

VAN DEN BERG, A. A.; MONTOYA-PELAEZ, L. F.; HALLIDAY, E. M.; HASSAN, I.; BALOCH, M. S. Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults: A comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 16, n. 3, p. 186–194, 1999.

VETTORATO, E.; ZONCA, A.; ISOLA, M.; VILLA, R.; GALLO, M.; RAVASIO, G.; BECCAGLIA, M.; MONTESISSA, C.; CAGNARDI, P. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. **Veterinary Journal**, v. 183, n. 3, p. 310–315, 2010.

VIÑUELA-FERNÁNDEZ, I.; JONES, E.; WELSH, E. M.; FLEETWOOD-WALKER, S. M. Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. **Veterinary Journal**, v. 174, n. 2, p. 227–239, 2007.

WARD, C. F. Butorphanol and Nalbuphine: Two New Potent Analgesic Agents. **The Western Journal of Medicine**, v. 135, n. 5, p. 395–396, 1981.

YEH, Y. C.; LIN, T. F.; CHANG, H. C.; CHAN, W. S.; WANG, Y. P.; LIN, C. J.; SUN, W. Z. Combination of Low-dose Nalbuphine and Morphine in Patient-controlled Analgesia Decreases Incidence of Opioid-related Side Effects. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 108, n. 7, p. 548–553, 2009.

APÊNDICES

APÊNDICES

APÊNDICE A: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DA IDADE E PESO DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL

	IDADE	PESO
	2,32	44,0
	8,71	23,8
	6,30	37,7
	7,79	33,8
	2,00	23,0
	4,92	39,5
	12,10	26,5
	9,63	33,0
	10,46	28,7
	4,80	17,2
MÉDIA	6,90	30,7
DESV	3,41	8,4

APÊNDICE B: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DA IDADE E PESO DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1

	IDADE	PESO
	3,88	62,0
	2,41	27,0
	6,48	60,0
	8,93	31,6
	5,97	21,0
	3,56	30,3
	8,15	22,7
	3,83	20,8
	5,20	32,3
MÉDIA	5,38	34,2
DESV	2,07	15,8

APÊNDICE C: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DA IDADE E PESO DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3.

	IDADE	PESO
	6,1	26,0
	5,2	23,9
	2,8	31,0
	7,2	32,0
	4,5	46,5
	2,0	35,0
	4,1	7,1
	3,0	44,0
	5,8	16,1
MÉDIA	4,5	29,1
DESV	1,7	11,8

APÊNDICE D: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL

	TB	TF	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	88	84	89	69	80	82	110	104	78
	136	34	42	48	80	60	68	72	76
	160	74	80	72	84	76	100		104
	136	90	100	104	80	86	76	78	82
	128	72	90	100	140	100	100	100	120
	140	78	88	92	98	88	92	98	160
	104	107	72	96	100	100	100	100	120
	120	80	92	98	100	100	112	100	100
	108	85	96	80	100	94	98	96	94
	74	73	135	168	120	142	128	132	132
MÉDIA	119	78	88	93	98	93	98	98	107
DESV	26	19	23	32	20	21	17	17	27

APÊNDICE E: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1

	TB	TF	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	100	61	132	138	180	180			
	100	66	122	132	142	148			
	120	75	150	120	130	128			
	82	70	180	130	144				
	163	83	136	158					
	110	73	140	160					
	98	82	100	124	148				
	160	62	120	100	98	110			
	120	110	160	144					
MÉDIA	117	76	138	134	140	142			
DESV	28	15	24	19	27	30			

APÊNDICE F: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3.

	TB	TF	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	124	84	100	90	80	88	110		
	160	86	90	136	140	140	180		
	110	62	120	128	98	98	99		
	96	70	132	138	136	140			
	104	93	140	113	80	86			
	120	83	160	100	100	60	60		
	180	76	160	76	80	86	98		
	120	145	160	142	130	92			
	92	42	100	60	90	92	80		
MÉDIA	123	82	129	109	104	98	105		
DESV	29	28	28	30	25	26	41		

APÊNDICE G: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL.

	TB	TF	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	150	110	120	100	110	100	120	120	110
	110	90	110	100	110	110	120	110	120
	140	130	160	160	140	130	140	140	160
	160	90	100	120	110	130	120	130	130
	150	97	110	150	150	120	120	140	140
	150	100	110	120	140	150	130	150	160
	160	94	110	110	120	130	130	140	140
	150	95	100	120	100	110	100	120	140
	120	90	90	110	110	100	110	120	110
	120	90	110	120	140	150	140	140	160
MÉDIA	141	99	112	121	123	123	123	131	137
DESV	18	13	19	20	18	18	13	12	19

APÊNDICE H: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1.

	TB	TF	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	110	90	131	200	150	200			
	180	90	110	120	130	140			
	150	90	120	140	140	160			
	140	90	140	130	190				
	140	95	180	200					
	120	90	140	190					
	150	88	120	140	160				
	100	90	110	100	100	150			
	110	90	110	160					
MÉDIA	133	90	129	153	145	163			
DESV	25	2	23	36	30	26			

APÊNDICE I: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3.

	TB	TF	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	120	87	130	120	136	90	130		
	150	63	120	140	150	140	150		
	110	90	100	140	120	140	160		
	100	90	140	140	150	150			
	140	110	140	120	120	120			
	150	90	107	140	160	150	160		
	150	100	140	140	160	150	170		
	150	90	130	140	130	100			
	100	100	120	140	150	150	150		
MÉDIA	130	91	125	136	142	132	153		
DESVP	22	13	15	9	16	23	14		

APÊNDICE J: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (F) NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL.

	TB	TF	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	60	10	10	13	18	20	22	18	20
	42	14	15	12	20	28	28	32	36
	60	10	20	20	16	36	24	36	38
	52	10	42	38	40	48	60	42	38
	60	10	22	24	38	42	46	42	60
	60	10	16	20	42	48	48	48	52
	54	12	22	22	22	24	28	32	56
	60	12	24	20	24	26	26	32	28
	18	12	20	26	24	20	22	28	24
	60	12	12	12	10	12	22	22	24
MÉDIA	53	11	20	21	25	30	33	33	38
DESVP	14	1	9	8	11	13	14	9	14

APÊNDICE K: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (F) NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1.

	TB	TF	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	32	10	24	24	24	18			
	60	12	36	36	60	60			
	40	12	36	20	20	32			
	60	12	42	28	60				
	60	14	42	36					
	28	12	14	14					
	52	8	34	104	60				
	32	8	25	20	32	32			
	60	12	20	28	60				
MÉDIA	47	11	30	34	45	36			
DESV	14	2	10	27	19	18			

APÊNDICE L: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (F) NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3.

	TB	TF	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	82	10	18	16	32	56	20		
	60	10	22	50	50	60	60		
	60	8	28	20	20	32	36		
	60	14	36	46	38	60			
	24	8	14	20	22	22			
	64	8	32	24	16	48	42		
	28	9	32	26	56	42	26		
	36	12	18	22	22	32			
	32	10	22	28	24	26	26		
MÉDIA	50	10	25	28	31	42	35		
DESV	20	2	8	12	14	15	15		

APÊNDICE M: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DAS TEMPERATURAS NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL.

	TB	TF	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	38,9	36,1	35,5	36,9	37,8	38,2	38,2	38,4	38,5
	38,4	34,9	36,1	37,2	38,2	38,4	38,4	38,6	38,6
	39,2	35,4	35,3	36,6	36,6	37,2	37,8	37,9	38,1
	38,7	36,6	36,4	36,5	37,8	38,1	38,3	38,5	38,5
	40,1	35,0	36,0	35,6	36,6	38,1	38,7	38,8	38,8
	39,9	35,8	36,8	37,4	38,0	38,0	38,2	38,4	38,4
	38,7	35,3	35,5	35,9	37,1	38,1	38,5	38,5	38,5
	39,1	35,5	35,4	35,9	37,1	37,3	38,3	38,6	38,5
	38,5	35,5	36,2	37,0	38,6	38,4	38,4	38,3	38,5
	38,5	36,7	36,6	36,5	36,9	37,7	38,4	38,4	38,4
MÉDIA	39,0	35,7	36,0	36,6	37,5	38,0	38,3	38,4	38,5
DESV	0,6	0,6	0,5	0,6	0,7	0,4	0,2	0,2	0,2

APÊNDICE N: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DAS TEMPERATURAS NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1.

	TB	TF	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	39,2	36,6	35,6	36,2	37,2	38,3			
	39,0	35,9	36,1	37,2	38,2	38,8			
	39,2	35,8	37,2	37,5	37,5	37,5			
	38,8	35,2	35,2	36,6	38,1				
	38,5	35,9	36,2	37,5					
	38,6	36,1	35,7	35,7					
	38,6	36,4	37,2	38,1	38,4				
	39,2	34,8	35,3	38,8	38,3	38,8			
	38,1	36,6	37,2	37,8	38,0				
MÉDIA	38,8	35,9	36,2	37,3	38,0	38,4			
DESV	0,38	0,6	0,8	1,0	0,4	0,6			

APÊNDICE O: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DAS TEMPERATURAS NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3.

	TB	TF	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	38,4	36,2	38,0	38,3	38,2	38,0	38,3		
	39,8	35,7	35,7	38,1	37,6	38,1	38,3		
	38,9	35,5	34,7	36,0	37,5	38,0	38,5		
	39,5	36,7	36,9	37,4	37,8	38,1			
	38,5	35,3	35,4	35,7	37,5	38,0			
	39,1	37,2	37,2	36,8	37,6	37,5	37,7		
	38,7	35,7	35,7	35,9	37,9	37,8	37,9		
	39,1	36,3	37,4	37,4	38,1	38,2			
	39	35,3	35,6	35,7	36,5	37,2	38,0		
MÉDIA	39	36,0	36,3	36,8	37,6	37,9	38,1		
DESV	0,4	0,7	1,1	1,0	0,5	0,3	0,3		

APÊNDICE P: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DOS VALORES OBTIDOS NA ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL.

	TB	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	0	0,0	0,5	0,6	0,8	2,3	2,0	2,0
	0	0,0	0,8	0,8	1,5	1,6	1,7	1,8
	0	0,2	0,3	0,5	0,5	3,6	3,9	3,9
	0	0,8	0,6	0,7	0,8	1,5	1,6	1,8
	0	0,2	0,5	1,4	2,5	2,6	3,8	3,8
	0	0,5	0,2	2,0	1,0	2,1	2,7	3,1
	0	0,3	0,4	1,0	1,2	2,3	3,2	4,8
	0	0,5	0,6	2,1	2,4	2,5	2,4	3,7
	0	1,0	1,6	2,5	1,5	3,4	3,2	4,4
	0	0,5	1,4	1,7	2,5	2,8	3,0	3,7
MÉDIA	0	0,4	0,7	1,3	1,5	2,5	2,8	3,3
DESV	0	0,3	0,5	0,7	0,8	0,7	0,8	1,1

APÊNDICE Q: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DOS VALORES OBTIDOS NA ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1.

	TB	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	0	0,2	0,3	1,5	4,8			
	0	2,8	3,3	3,7	6,8			
	0	1,7	2,5	2,5	5,3			
	0	1,8	1,9	5,6				
	0	1,6	5,0					
	0	1,9	5,2					
	0	1,8	2,2	5,4				
	0	0,6	1,5	1,4	1,4			
	0	2,3	3,9	5,2				
MÉDIA	0	1,6	2,9	3,6	4,6			
DESV	0	0,8	1,6	1,8	2,3			

APÊNDICE R: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DOS VALORES OBTIDOS NA ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3.

	TB	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	0	0,2	0,4	0,4	1,7	4,2		
	0	0,5	0,9	1,8	2,5	5,0		
	0	0,7	1,0	2,1	2,2	3,9		
	0	2,0	2,5	3,9	5,5			
	0	1,0	1,5	2,0	5,6			
	0	0,8	1,1	1,2	1,4	5,4		
	0	0,5	1,4	3,6	3,8	5,7		
	0	2,2	2,5	2,9	5,5			
	0	0,4	0,6	0,8	1,3	5,1		
MÉDIA	0	0,9	1,3	2,1	3,3	4,9		
DESV	0	0,7	0,8	1,2	1,8	0,7		

APÊNDICE S: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DOS VALORES OBTIDOS NA ESCALA DE GLASGOW NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL

	TB	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	0	2,43	0,87	1,68	3,38	2,00	3,38	3,38
	0	2,43	0,87	0,87	0,87	2,57	2,57	2,57
	0	2,43	1,74	1,74	2,83	2,33	4,31	7,36
	0	2,43	2,43	2,00	2,43	1,74	1,74	1,74
	0	1,74	1,74	1,74	0,95	0,95	1,20	2,35
	0	0,08	0,08	0,08	0,95	3,24	3,26	5,05
	0	1,70	1,70	1,70	3,24	3,26	3,26	7,10
	0	2,43	2,57	2,57	2,57	1,70	2,57	7,10
	0	1,68	1,68	1,68	4,00	4,88	4,88	6,05
	0	2,43	1,74	0,95	1,80	2,57	4,88	5,71
MÉDIA	0	2,43	1,54	1,50	2,30	2,52	3,21	4,84
DESV	0	0,751	0,75	0,69	1,12	1,09	1,24	2,16

APÊNDICE T: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DOS VALORES OBTIDOS NA ESCALA DE GLASGOW NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1.

	TB	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	0	0,87	0,87	3,38	6,32			
	0	1,74	1,74	2,33	4,31			
	0	2,43	3,24	2,55	5,52			
	0	1,96	2,83	4,10				
	0	3,77	6,31					
	0	2,66	7,73					
	0	5,97	5,97	5,97				
	0	1,74	1,74	1,74	2,86			
	0	4,20	4,58	5,75				
MÉDIA	0	2,82	3,89	3,69	4,75			
DESV	0	1,57	2,38	1,67	1,51			

APÊNDICE U: VALORES INDIVIDUAIS, MÉDIAS E DESVIO PADRÃO DOS VALORES OBTIDOS NA ESCALA DE GLASGOW NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3.

	TB	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	0	1,74	2,00	1,74	2,61	7,63		
	0	0,87	0,87	1,94	4,31	5,48		
	0	0,87	1,74	2,57	4,01	5,18		
	0	2,90	4,58	4,88	5,27			
	0	1,74	1,74	1,74	2,57			
	0	1,74	1,74	0,87	1,70	3,38		
	0	1,74	1,74	2,90	4,58	6,31		
	0	2,57	2,57	4,01	7,17			
	0	0,87	0,87	0,87	2,64	7,00		
MÉDIA	0	1,67	1,98	2,39	3,87	5,83		
DESV	0	0,72	1,10	1,35	1,69	1,50		

APÊNDICE V: VALORES INDIVIDUAIS E MEDIANAS DOS VALORES OBTIDOS NA ESCALA DO COLORADO NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL.

	TB	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	0	0	0	0	1	1	1	1
	0	0	0	0	1	1	1	1
	0	0	0	0	1	1	1	2
	0	0	0	0	0	1	1	1
	0	0	0	0	1	1	1	1
	0	0	1	1	1	1	1	2
	0	1	0	1	1	1	1	2
	0	0	1	1	1	1	1	2
	0	0	0	0	1	1	1	2
	0	1	1	1	1	1	1	2
MÉDIA	0	0	0	0	1	1	1	2

APÊNDICE X: VALORES INDIVIDUAIS E MEDIANAS DOS VALORES OBTIDOS NA ESCALA DO COLORADO NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1.

	TB	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	0	0	0	1	3			
	0	1	1	1	3			
	0	1	1	1	2			
	0	1	1	2				
	0	1	2					
	0	0	2					
	0	1	1	1				
	0	0	0	1	2			
	0	1	1	2				
MÉDIA	0	1	1	1	2,5			

APÊNDICE Y: VALORES INDIVIDUAIS E MEDIANAS E DOS VALORES OBTIDOS NA ESCALA DO COLORADO NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3.

	TB	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	0	0	0	0	1	1		
	0	1	1	1	1	2		
	0	0	1	1	1	2		
	0	1	1	1	2			
	0	0	0	1	2			
	0	0	0	0	1	2		
	0	0	0	1	1	2		
	0	1	1	1	2			
	0	0	1	1	1	2		
MEDIANA	0	0	1	1	1	2		

APÊNDICE Z: VALORES INDIVIDUAIS E MEDIANAS DOS VALORES OBTIDOS NA ESCALA DE SEDAÇÃO NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL.

	TB	T10	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	0	5	5	4	3	3	2	2	1
	0	5	5	4	2	2	2	1	0
	0	5	4	4	3	2	2	1	0
	0	5	3	3	2	2	2	2	1
	0	5	4	3	2	1	1	0	0
	0	5	4	3	1	1	0	0	0
	0	5	4	3	2	2	1	1	0
	0	5	5	4	3	2	1	0	0
	0	5	4	3	3	3	1	1	0
	0	5	4	4	3	2	1	0	0
MÉDIA	0	5	4	3,5	2,5	2	1	1	0

APÊNDICE AA: VALORES INDIVIDUAIS E MEDIANAS DOS VALORES OBTIDOS NA ESCALA DE SEDAÇÃO NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1.

	TB	T10	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	0	4	3	2	1	0			
	0	4	3	2	1	0			
	0	4	3	2	2	1			
	0	4	2	2	0				
	0	3	3	1					
	0	3	2	1					
	0	4	3	2	1				
	0	4	2	1	1	0			
	0	4	3	2	1				
MÉDIA	0	4	3	2	1	0			

APÊNDICE BB: VALORES INDIVIDUAIS E MEDIANAS E DOS VALORES OBTIDOS NA ESCALA DE SEDAÇÃO NOS DIFERENTES MOMENTOS DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3.

	TB	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
	0	0	0	0	1	1		
	0	1	1	1	1	2		
	0	0	1	1	1	2		
	0	1	1	1	2			
	0	0	0	1	2			
	0	0	0	0	1	2		
	0	0	0	1	1	2		
	0	1	1	1	2			
	0	0	1	1	1	2		
MEDIANA	0	0	1	1	1	2		

APÊNDICE CC: VALORES INDIVIDUAIS, MEDIAS E DESVIO PADRÃO DOS TEMPOS DE EXTUBAÇÃO (TE), RECUPERAÇÃO DA RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA (TRE) E DECÚBITO ESTERNAL (TDE) DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL.

	TRE (segundos)	TE (minutos)	TDE (minutos)
	600,0	25,00	28,00
	840,0	28,27	52,00
	600,0	12,10	13,00
	432,0	26,24	28,00
	546,0	17,00	18,00
	426,0	9,08	10,52
	600,0	29,12	44,50
	372,0	24,01	57,13
	378,0	13,36	21,02
	564,0	18,47	20,00
MEDIA	535,8	20,27	29,22
DESV	141,6	7,21	16,42

APÊNDICE DD: VALORES INDIVIDUAIS, MEDIAS E DESVIO PADRÃO DOS TEMPOS DE EXTUBAÇÃO (TE), RECUPERAÇÃO DA RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA (TRE) E DECÚBITO ESTERNAL (TDE) DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1.

	TRE (segundos)	TE (minutos)	TDE (minutos)
	140,0	7,0	9,0
	120,0	4,0	4,0
	100,0	6,0	7,0
	240,0	6,0	7,0
	120,0	3,2	5,5
	31,0	9,4	10,6
	6,0	2,0	13,0
	89,4	3,1	4,4
	3,1	6,6	10,2
MEDIA	94,4	5,3	7,9
DESV	74,8	2,4	3,1

APÊNDICE EE: VALORES INDIVIDUAIS, MEDIAS E DESVIO PADRÃO DOS TEMPOS DE EXTUBAÇÃO (TE), RECUPERAÇÃO DA RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA (TRE) E DECÚBITO ESTERNAL (TDE) DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3.

	TRE (segundos)	TE (minutos)	TDE (minutos)
	180,0	4,0	5,3
	10,0	4,3	5,0
	88,2	2,1	2,4
	123,0	4,4	4,7
	93,6	4,3	7,3
	120,0	4,5	6,6
	153,0	4,3	7,1
	90,0	3,4	4,6
	180,0	10,0	12,0
MEDIA	115,3	4,6	6,1
DESV	53,4	2,2	2,7

APÊNDICE FF: VALORES INDIVIDUAIS, MEDIAS E DESVIO PADRÃO DA GASOMETRIA ARTERIAL DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3 EM TB (FIO2=21%)

	pO2	pCo2	HCO3	SO2	Base Excess	PH
	96,00	37,00	20,00	100,00	-3,00	7,37
	92,00	36,00	18,00	100,00	-4,00	7,39
	100,00	42,00	21,00	99,00	-6,00	7,40
	88,00	36,00	22,00	98,00	-2,00	7,40
	93,00	44,00	21,00	98,00	-4,00	7,38
	112,00	36,00	20,00	98,00	-4,00	7,35
	105,00	32,00	18,00	99,00	-5,00	7,36
	107,00	33,00	18,00	98,00	-6,00	7,36
	114,00	37,00	20,00	98,00	-5,00	7,35
MED	100,78	37,00	19,78	98,67	-4,33	7,37
DESV	9,23	3,84	1,48	0,87	1,32	0,02

APÊNDICE GG: VALORES INDIVIDUAIS, MEDIAS E DESVIO PADRÃO DA GASOMETRIA ARTERIAL DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1 EM TB (FIO2=21%)

	pO2	pCo2	HCO3	SO2	Base Excess	pH
	101,00	37,00	18,00	98,00	-4,00	7,37
	100,00	36,00	17,00	99,00	-6,00	7,36
	83,00	35,00	23,00	96,00	0,00	7,37
	105,00	40,00	29,00	95,00	0,00	7,35
	91,00	39,00	20,00	97,00	-2,00	7,38
	105,00	35,00	18,00	99,00	-2,00	7,35
	107,00	34,00	18,00	98,00	-4,00	7,37
	93,00	36,00	20,00	99,00	0,00	7,42
	91,00	43,00	22,00	98,00	-3,00	7,35
MED	97,33	37,22	20,56	97,67	-2,33	7,37
DESV	8,18	2,90	3,74	1,41	2,12	0,02

APÊNDICE HH VALORES INDIVIDUAIS, MEDIAS E DESVIO PADRÃO DA GASOMETRIA ARTERIAL DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL EM TB (FIO2=21%)

	pO2	pCo2	HCO3	SO2	Base Excess	pH
	105,00	36,00	18,00	100,00	-5,00	7,35
	92,00	43,00	18,00	100,00	-7,00	7,38
	98,00	42,00	22,00	100,00	-2,00	7,35
	80,00	45,00	23,00	96,00	-2,00	7,35
	90,60	39,10	22,00	96,20	-4,40	7,40
	100,00	38,00	18,00	97,00	-6,00	7,36
	82,00	36,00	24,00	96,00	-1,00	7,38
	88,00	45,00	24,00	93,00	-1,00	7,36
	106,00	44,00	23,00	98,00	-2,00	7,35
	86,00	42,00	18,00	97,00	-13,00	7,40
MED	92,76	41,01	21,00	97,32	-4,34	7,37
DESV	9,17	3,48	2,66	2,25	3,71	0,02

APÊNDICE II: VALORES INDIVIDUAIS, MEDIAS E DESVIO PADRÃO DA GASOMETRIA ARTERIAL DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3 EM T30 (FIO2=21%)

	pO2	pCo2	HCO3	SO2	Base Excess	pH
	100,00	39,00	21,00	98,00	-4,00	7,35
	97,00	42,00	20,00	96,00	-7,00	7,39
	110,00	34,00	22,00	99,00	-2,00	7,42
	105,00	35,00	21,00	98,00	-3,00	7,40
	119,00	37,00	21,00	99,00	-1,00	7,43
	97,00	33,00	18,00	97,00	-7,00	7,33
	122,00	40,00	21,00	100,00	-5,00	7,33
	106,00	35,00	19,00	92,00	-6,00	7,35
	108,00	41,00	21,00	98,00	-4,00	7,33
MED	107,11	37,33	20,44	97,44	-4,33	7,37
DESV	8,89	3,28	1,24	2,35	2,12	0,04

APÊNDICE LL: VALORES INDIVIDUAIS, MEDIAS E DESVIO PADRÃO DA GASOMETRIA ARTERIAL DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1 EM T30 (FIO2=21%)

	pO2	pCo2	HCO3	SO2	Base Excess	pH
	88,00	41,00	21	97,00	-5,00	7,32
	92,00	46,00	18	99,00	-11,00	7,36
	80,00	41,00	26	97,00	-1,00	7,35
	95,00	42,00	23	97,00	-2,00	7,36
	99,00	49,00	23	97,00	-3,00	7,35
	100,00	38,00	20	98,00	-2,00	7,4
	105,00	35,00	23	98,00	-1,00	7,42
	91,00	39,00	23	97,00	-2,00	7,39
	91,00	34,00	26	98,00	3,00	7,49
MED	93,44	40,56	23	97,56	-2,67	7,38
DESV	7,36	4,82	2,60	0,72	3,77	0,05

APÊNDICE MM: VALORES INDIVIDUAIS, MEDIAS E DESVIO PADRÃO DA GASOMETRIA ARTERIAL DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL EM T30 (FIO2=21%)

	pO2	pCo2	HCO3	SO2	Base Excess	pH
	100,00	52,00	22,00	100,00	-6,00	7,23
	91,00	38,00	22,00	100,00	-3,00	7,37
	94,00	49,00	-20,00	100,00	-9,00	7,21
	83,00	53,10	22,60	99,90	-5,30	7,24
	80,00	41,00	-19,00	100,00	-7,00	7,29
	87,00	52,00	24,00	96,00	-5,00	7,25
	80,00	43,00	26,00	92,00	-2,00	7,30
	76,00	45,00	25,00	93,00	-1,00	7,36
	87,00	35,00	20,00	97,00	-5,00	7,36
	92,00	31,00	20,00	98,00	-4,00	7,32
MED	87,00	43,91	14,26	97,59	-4,73	7,29
DESV	7,41	7,69	17,90	3,05	2,37	0,06

APÊNDICE NN: VALORES INDIVIDUAIS, MEDIAS E DESVIO PADRÃO DA GASOMETRIA ARTERIAL DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,3 EM T60 (FIO2=21%)

	pO2	pCo2	HCO3	SO2	Base Excess	pH
	96,00	37,00	20,00	96,00	-3,00	7,37
	98,00	31,00	18,00	97,00	-5,00	7,40
	100,00	36,00	14,00	99,00	-10,00	7,45
	88,00	36,00	22,00	96,00	-2,00	7,40
	93,00	35,00	21,00	98,00	-3,00	7,38
	112,00	36,00	20,00	98,00	-4,00	7,37
	100,00	38,00	18,00	99,00	-4,00	7,35
	107,00	33,00	18,00	98,00	-6,00	7,39
	100,00	37,00	20,00	98,00	-5,00	7,35
MED	99,33	35,44	19,00	97,67	-4,67	7,38
DESV	7,09	2,19	2,35	1,12	2,35	0,03

APÊNDICE OO: VALORES INDIVIDUAIS, MEDIAS E DESVIO PADRÃO DA GASOMETRIA ARTERIAL DOS ANIMAIS TRATADOS COM NALBUFINA 0,1 EM T60 (FIO2=21%)

	pO2	pCo2	HCO3	SO2	Base Excess	pH
	83,00	45,00	26,00	96,00	-5,00	7,37
	76,00	34,00	23,00	95,00	3,00	7,44
	101,00	37,00	21,00	98,00	-4,00	7,37
	91,00	39,00	22,00	97,00	-2,00	7,38
	100,00	38,00	18,00	99,00	-3,00	7,36
	107,00	34,00	19,00	98,00	-4,00	7,37
	93,00	36,00	23,00	97,00	2,00	7,42
	100,00	33,00	17,00	99,00	-6,00	7,36
	91,00	43,00	22,00	93,00	-3,00	7,34
MED	93,56	37,67	21,22	96,89	-2,44	7,38
DESV	9,69	4,12	2,81	1,96	3,04	0,03

APÊNDICE PP: VALORES INDIVIDUAIS, MEDIAS E DESVIO PADRÃO DA GASOMETRIA ARTERIAL DOS ANIMAIS TRATADOS COM TRAMADOL EM T60 (FIO2=21%)

	pO2	pCo2	HCO3	SO2	Base Excess	pH
	100,00	40,00	18,00	100,00	-5,00	7,32
	94,00	42,00	20,00	100,00	-5,00	7,35
	98,00	40,00	18,00	100,00	-3,00	7,35
	86,00	42,00	24,00	97,00	-4,00	7,40
	91,00	39,10	21,00	96,00	-4,40	7,34
	100,00	32,00	17,00	97,00	-6,00	7,36
	82,00	41,00	24,00	98,00	-1,00	7,34
	66,00	45,00	25,00	97,00	-1,00	7,36
	106,00	44,00	23,00	98,00	-2,00	7,35
	80,00	48,00	24,00	99,00	-2,00	7,34
MEDIA	90,30	41,31	21,40	98,20	-3,34	7,35
DESV	11,98	4,02	2,98	1,47	1,69	0,02

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO A: ESCALA DO COLORADO

Date _____

Time _____

Colorado State University
Veterinary Medical Center
Canine Acute Pain Scale

Rescore when awake

- ☐ Animal is sleeping, but can be aroused - Not evaluated for pain
☐ Animal can't be aroused, check vital signs, assess therapy

Pain Score	Example	Psychological & Behavioral	Response to Palpation	Body Tension
0		☐ Comfortable when resting ☐ Happy, content ☐ Not bothering wound or surgery site ☐ Interested in or curious about surroundings	☐ Nontender to palpation of wound or surgery site, or to palpation elsewhere	Minimal
1		☐ Content to slightly unsettled or restless ☐ Distracted easily by surroundings	☐ Reacts to palpation of wound, surgery site, or other body part by looking around, flinching, or whimpering	Mild
2		☐ Looks uncomfortable when resting ☐ May whimper or cry and may lick or rub wound or surgery site when unattended ☐ Droopy ears, worried facial expression (arched eye brows, darting eyes) ☐ Reluctant to respond when beckoned ☐ Not eager to interact with people or surroundings but will look around to see what is going on	☐ Flinches, whimpers cries, or guards/pulls away	Mild to Moderate Reassess analgesic plan
3		☐ Unsettled, crying, groaning, biting or chewing wound when unattended ☐ Guards or protects wound or surgery site by altering weight distribution (i.e., limping, shifting body position) ☐ May be unwilling to move all or part of body	☐ May be subtle (shifting eyes or increased respiratory rate) if dog is too painful to move or is stoic ☐ May be dramatic, such as a sharp cry, growl, bite or bite threat, and/or pulling away	Moderate Reassess analgesic plan
4		☐ Constantly groaning or screaming when unattended ☐ May bite or chew at wound, but unlikely to move ☐ Potentially unresponsive to surroundings ☐ Difficult to distract from pain	☐ Cries at non-painful palpation (may be experiencing allodynia, wind-up, or fearful that pain could be made worse) ☐ May react aggressively to palpation	Moderate to Severe May be rigid to avoid painful movement Reassess analgesic plan

RIGHT

- Tender to palpation
 X Warm
 ■ Tense

LEFT

Comments _____

ANEXO B: ESCALA MODIFICADA DE MEDIDA COMPOSTA DE DOR DE GLASGOW

ESCALA DE GLASGOW

	Parâmetros	Critério	P	TB	T30	T60	T120	T180	T240	T300	T360
Do lado de fora do canil, olhar para o cão e responder as seguintes questões:	Postura	Rígido	1.20								
		Corcunda	1.13								
		Normal	0.00								
	Vocalização	Chora	0.83								
		Geme	0.92								
		Grita	1.75								
		Não vocaliza	0.00								
	Atenção à ferida cirúrgica	Mordendo	1.40								
		Lambendo/ olhando/ esfregando	0.94								
		Ignora	0.00								
Entre no canil e chame o animal pelo nome. Encoraje-o a se levantar e andar até vc. Avalie a mobilidade	Mobilidade	Recusa-se a se mover	1,56								
		Rígido, duro, inflexível	1.17								
		Lento ou relutante para levantar e sentar	0.87								
		Claudicando	1.46								
		Normal	0								
Avalie em seguida a reação do animal à manipulação da ferida cirúrgica	Resposta ao toque	Chora	1.37								
		Foge/tira o corpo fora antes/ao toque	0.81								
		Tenta morder antes/ao toque	1.38								
		Rosna/guarda antes/ao toque	1.12								
		Não reage	0								

(continuação)

ANEXO B: ESCALA MODIFICADA DE MEDIDA COMPOSTA DE DOR DE GLASGOW

(conclusão)

Finalmente dê sua impressão sobre o comportamento e o conforto	Comporta/o	Agressivo/ Deprimido	1.22									
		Desinteressado	1.56									
		Nervoso, ansioso, medroso	1.13									
		Quieto Indiferente	0.87									
		Contente/ Saltitante	0.08									
	Conforto	Desconfortável	1.17									
		Confortável	0.00									
	Total (Máximo de 10 pontos)											

Fonte: MORTON, 2005.

ANEXO C: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PROPRIETÁRIO OU RESPONSÁVEL**

NOME:

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

.....

BAIRRO: CIDADE

.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

.....

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL

NOME DO ANIMAL E/OU NÚMERO DE REGISTRO (TATUAGEM, MICROCHIP, BRINCO)

.....

.....

ESPÉCIE:..... RAÇA:.....

PELAGEM:.....

SEXO:..... DATA DE NASCIMENTO:

(PARA REBANHOS)

IDENTIFICAÇÃO DO LOTE:..... NÚMERO DE ANIMAIS:

.....

DADOS SOBRE A PESQUISATÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **EFEITOS DA NALBUFINA E DO TRAMADOL APÓS INFUSÃO CONTÍNUA COM FENTANIL EM CAES SUBMETIDOS A OSTEOTOMIA DE NIVELAMENTO DE PLATO TIBIAL(TPLO).**

PESQUISADOR: Jenifer S. Marques

CARGO/FUNÇÃO: Médica Veterinária Anestesista INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 27.700

Departamento: Cirurgia Serviço: Obstetrícia e Ginecologia de pequenos animais.

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO **X**RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

DURAÇÃO DA PESQUISA: Oito horas

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

1: Modelo do estudo: Analgesia multimodal com infusão contínua de fentanil é utilizada com frequência no trans-operatório. Porém alguns dos pacientes submetidos a essa técnica anestésica apresentam depressão respiratória e sedação intensa ao final da cirurgia, necessitando de um fármaco que associe analgesia pós-operatória com reversão dos efeitos indesejáveis do fentanil. A nalbufina é um opioíde sintético com atividade antagonista em receptores OP3(μ) e agonista em receptores OP2 (κ), devido a estas características farmacológicas ela é o fármaco de escolha a ser utilizado em procedimentos que necessitem de infusão contínua de opioídes puros. Porém, ainda faltam estudos em medicina veterinária que correlacionem a dose de nalbufina necessária para reversão da depressão respiratória produzida pelo fentanil com adequada analgesia em cães. O presente estudo objetiva estabelecer a dose de nalbufina que promova analgesia pós-operatória após infusão contínua de fentanil em cães, através da curva dose resposta. **Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo**, que visa avaliar comparativamente a ação analgésica e a segurança de duas doses de nalbufina em cães submetidos a TPLO, por meio da avaliação de parâmetros objetivos e subjetivos, bem como sua capacidade de antagonizar os efeitos advindos da administração em infusão contínua de fentanil.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados no(s) animal(is), com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

A: Avaliação pré anestésica: Objetiva-se avaliar clinicamente se o paciente esta apto para o procedimento cirúrgico juntamente com análise dos exames pré anestésicos. (**Rotineiro**)

B: Tricotomia das regiões de acesso venoso e arterial e tricotomia da região que será realizada a cirurgia. (**Rotineiro**)

C: Acesso venoso para infusão de fluidoterapia (**Rotineiro**)

D: Coleta de sangue por punção da veia jugular. O propósito é dosar citocinas inflamatórias e mensurar a concentração plasmática do fentanil para futura correlação aos dados clínicos coletados (**Experimental**).

E: Indução da anestesia com propofol, seguida de intubação orotraqueal. (**Rotineiro**)

F: Manutenção da anestesia com Isoflurano (**Rotineiro**)

G: Monitorização da frequência cardíaca, respiratória, ritmo cardíaco, pressão arterial, temperatura, ETco2 (**Rotineiro**).

H: Infusão contínua de analgésico (fentanil) (**Rotineiro**).

I: Aplicação da nalbufina: Com propósito de estabelecer a dose que reverta os efeitos indesejáveis do fentanil com adequada analgesia (**Experimental**).

I: Avaliação do período e da recuperação anestésica, analisando o momento do primeiro movimento respiratório espontâneo, tempo necessário até a extubação, sedação pós-operatória com objetivo de ter uma melhor recuperação anestésica utilizando a nalbufina (**Experimental**).

J: Avaliação dos efeitos adversos: A ocorrência de efeitos adversos será avaliada durante todo o período de observação. Episódios como emese, náusea, salivação, midríase, tremores, excitação, vocalização e disforia serão registrados na ficha de avaliação, visando estabelecer a dose de nalbufina que cause menos efeitos indesejáveis (**Experimental**).

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – por exemplo, coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos;

A: Avaliação pré anestésica: Exame físico do paciente composto de auscultação cardíaca e respiratória, mensuração da temperatura corpórea através de termômetro digital, avaliação da coloração das mucosas, hidratação e peso. Avaliação dos exames pré anestésicos solicitados como hemograma, função renal, função hepática, plaquetas, albumina e eletrocardiograma.

B: Tricotomia das regiões de acesso venoso e arterial e tricotomia da região que será realizada a cirurgia. Serão retirados os pelos da região da veia jugular, veia cefálica, artéria metatársica, com máquina e lamina para tosa específica em cães proporcionando maior assepsia dessas regiões.

C: Acesso venoso para infusão de fluidoterapia e medicações (veia cefálica do membro torácico direito e esquerdo).

D: Indução da anestesia com propofol, seguida de intubação orotraqueal.

E: Manutenção da anestesia com Isoflurano.

F: Monitorização da frequência cardíaca, respiratória, ritmo cardíaco, pressão arterial, temperatura e ETco2 através de monitores multiparamétricos.

G: Infusão contínua de analgésico (fentanil): Infusão de analgésico pela via intravenosa, com velocidade pré estabelecida, através de bomba de infusão.

H: Avaliação da recuperação pós operatória.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos ao (s) animal (is) esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

Durante qualquer cirurgia existem riscos. Mesmo procedimentos de pequeno porte, sob anestesia local, estão sujeitos à ocorrência de reações inesperadas. Existem riscos associados ao procedimento anestésico bem como ao procedimento cirúrgico.

O desconforto do paciente será mínimo já que o mesmo permanecerá devidamente anestesiado e com infusão de analgésicos durante o procedimento cirúrgico. A avaliação da recuperação anestésica será de seis horas após o término da cirurgia.

5 – Benefícios para o proprietário ou animal: Seu animal será avaliado e examinado por um tempo maior que o normal por um profissional especializado, dando mais conforto e segurança ao mesmo na recuperação pós-operatória. Serão mensurados parâmetros vitais e a dor será avaliada durante todo procedimento. Se em algum momento do estudo a dor do seu animal for considerada elevada, o mesmo receberá analgésicos potentes (tramadol e dipirona).

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o proprietário pode optar:

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra: Jenifer Marques, que pode ser encontrado no endereço: Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87. Telefone: 3091-1244

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de tratamento do animal na Instituição;

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas (relativas tanto ao proprietário quanto ao animal) serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum animal ou proprietário;

10 – Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa ou após a aprovação da CEUAVET.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo " **EFEITOS DA NALBUFINA E DO TRAMADOL APÓS INFUSÃO CONTÍNUA COM FENTANIL EM CAES SUBMETIDOS A OSTEOTOMIA DE NIVELAMENTO DE PLATO TIBIAL (TPLO)**"

Eu discuti com a Dra. Jenifer Marques sobre a minha decisão em incluir meu (s) animal(is) nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados em meu (s) animal(is), seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Concordo voluntariamente que meu (s) animal (is) participe(m) deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu ou meu(s) animal(is) possa(m) ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Nome e assinatura do proprietário ou responsável

Data

(Caso seja o responsável, descrever o vínculo)

____/____/____

Nome e assinatura da testemunha

Data

____/____/____

Para casos de proprietários analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste proprietário para a participação de seu(s) animal(is) neste estudo.

Nome e assinatura do responsável pelo estudo

Data

____/____/____