

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

DISSERTAÇÃO

**Efeitos Sedativos e Cardiorrespiratórios da Nalbufina em Cães,
Comparada ao Butorfanol, Associados ou Não à Acepromazina**

Viviane Horta Gomes

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

EFEITOS SEDATIVOS E CARDIORRESPIRATÓRIOS DA
NALBUFINA EM CÃES, COMPARADA AO BUTORFANOL,
ASSOCIADOS OU NÃO À ACEPROMAZINA

VIVIANE HORTA GOMES

Sob a Orientação da Professora

Marta Fernanda Albuquerque da Silva

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Ciências Clínicas

Seropédica, RJ

Agosto de 2014

636.757191

G633e Gomes, Viviane Horta, 1985-

T Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da nalbufina em cães, comparada ao butorfanol, associados ou não à acepromazina / Viviane Horta Gomes - 2014.

53 f.: il.

Orientador: Marta Fernanda Albuquerque da Silva.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária - Patologia e Ciências Clínicas.

Bibliografia: f. 51-53.

1. Cão - Doenças - Teses. 2. Opióides - Teses. 3. Tranquilizantes - Uso terapêutico - Teses. 4. Anestésicos - Efeito fisiológico - Teses. 5. Anestesia veterinária - Teses. I. Silva, Marta Fernanda Albuquerque da, 1962-. II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária - Patologia e Ciências Clínicas. III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO INSTITUTO DE
VETERINÁRIA CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

VIVIANE HORTA GOMES

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 26/08/2014

Marta Fernanda Albuquerque da Silva. Dr. UFRRJ

(Orientador)

Denise Tabacchi Fantoni. Dr. USP

Fabio Ascoli Otero. Dr. UFF

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Seu Walter (“Barrigão”) e Dona Dilza, pessoas e pais maravilhosos, parceiros, que me criaram da melhor forma possível me ensinando e ajudando a seguir na minha caminhada. OBRIGADA POR TUDO. AMO VOCÊS!

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por tudo! Sem ele e sem fé nada é possível.

A **Minha Família**, em especial aos meus **PAIS, Bandith e Banzé**, faço tudo por eles, sem dúvida são a minha base, é deles todo o meu amor.

Aos **ANIMAIS**, criaturas de Deus que me ensinam diariamente, pelos quais tenho o maior respeito e carinho.

A **Minha Universidade (UFRRJ)**, UM LUGAR MÁGICO, onde aprendi não só uma profissão mas também muitas lições que vou levar por toda a vida.

Aos **Meus Professores**, que além de me ensinar “teorias” me deram exemplos, e me inspiraram para que hoje eu almeje a vida acadêmica.

Aos **Médicos Veterinários** Juliana Marques, Laís Janiques e Renato Leão, todos foram meus estagiários, hoje são amigos. Torço para que alcancem sucesso pessoal e profissional.

Ao **Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da UFRRJ**, não só ao Prof. Fabio Scott mas a todos os colegas que ajudaram na execução desse experimento.

Ao **Projeto Castração**, por permitir a utilização das suas dependências para a realização desse estudo e por ter grande importância na minha formação profissional.

A **Minha Orientadora**, uma GRANDE AMIGA, por quem tenho IMENSA admiração profissional e pessoal, que me ensina e ajuda diariamente para que eu cresça dentro da minha profissão.

A todos, muito obrigada.

BIOGRAFIA

Nascida e criada no subúrbio carioca, 29 anos, feliz integrante de duas famílias maravilhosas, Horta e Gomes.

Medica Veterinária formada pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), em 2009. Residente em Anestesiologia Veterinária por essa mesma instituição. A anestesia sempre foi uma paixão dentro da profissão. Trabalho com o que amo, talvez seja esse o segredo para se obter sucesso profissional.

Nas horas vagas, sou do samba, “cria da Lapa”, lugar boêmio do Rio de Janeiro, posso dizer que “o lado bamba” é a cura pros meus ais.

Neste momento estou muito feliz e agradecida por mais uma etapa cumprida de muitas que ainda estão por vir.

RESUMO

GOMES, Viviane Horta. **Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da nalbufina em cães, comparada ao butorfanol, associados ou não à acepromazina.** 53p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Patologia e Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2014.

O objetivo desse estudo é avaliar o efeito sedativo e as alterações causadas pela nalbufina nos parâmetros cardiorrespiratórios, quando utilizada de forma isolada ou associada à acepromazina em cães, comparando-a com o butorfanol. Foram utilizados 8 cães beagle de 3 a 4 anos de idade, hípidos, que receberam quatro tratamentos: Grupo NALB (nalbufina 0,5 mg.kg⁻¹), Grupo BUT (butorfanol 0,15 mg.kg⁻¹), Grupo ACPNALB (nalbufina 0,5 mg.kg⁻¹ associada a acepromazina 0,05 mg.kg⁻¹) e Grupo ACPBUT (butorfanol 0,15 mg.kg⁻¹ associado a acepromazina 0,05 mg.kg⁻¹). Os opioides foram administrados vinte minutos após a administração da acepromazina ou de NaCl 0,9%. Registrou-se: temperatura retal (TEMP), frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), e média (PAM), e grau de sedação (END e ENS), nos seguintes momentos: Basal (anterior à administração da acepromazina ou de NaCl 0,9%), ACP (15' após a administração da acepromazina ou de NaCl 0,9%) e a cada 15' até duas horas após a administração do opioide. Os resultados desse estudo confirmam que os aparelhos cardiovascular e respiratório são pouco afetados quando utiliza-se a nalbufina em doses terapêuticas, e indicam que a mesma promove sedação leve (END = 1) quando utilizada de forma isolada, por um período médio de 60 minutos, e sedação moderada (END = 2) quando associada à acepromazina, por um período médio de 45 minutos. Não foram evidenciadas diferenças relevantes do ponto de vista cardiorrespiratório em relação ao butorfanol, diferentemente da temperatura, que foi menor quando do uso do mesmo. Em relação ao grau de sedação o butorfanol mostrou-se superior à nalbufina quando isolados ($p < 0.05$); porém, ao serem associados à acepromazina, os escores sedativos são similares (END = 2), diferindo quanto à duração da sedação, maior na associação ao butorfanol. Conclui-se que a nalbufina pode ser utilizada como sedativo em cães, isoladamente ou associada à acepromazina, com segurança quanto aos efeitos cardiorrespiratórios, apresentando efeitos sedativos inferiores ao butorfanol quando aplicados de forma isolada.

Palavras-chave: nalbufina, sedação, butorfanol, cães

ABSTRACT

GOMES, Viviane Horta. **Sedative and cardiorespiratory effects of nalbuphine in dogs, compared with butorphanol alone or combined with acepromazine.** 53p. Dissertation (Master in Veterinary Medicine, Pathology and Clinical Sciences). Veterinary Institute, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2014.

The aim of this study is to evaluate the sedative effect and the changes caused by nalbuphine in cardiorespiratory parameters, when used alone or in combination with acepromazine in dogs, comparing it with butorphanol. The samples consisted of 8 beagle dogs 3 to 4 years old, healthy, which received four treatments: NALB group (nalbuphine 0.5 mg.kg⁻¹), BUT group (butorphanol 0.15 mg.kg⁻¹), ACPNALB Group (nalbuphine 0.5 mg.kg⁻¹ associated with acepromazine 0.05 mg.kg⁻¹) and ACPBUT group (butorphanol 0.15 mg.kg⁻¹ associated with acepromazine 0.05 mg.kg⁻¹). The opioids were administered twenty minutes following the administration of acepromazine or 0.9% NaCl. Registered: rectal temperature (TEMP), heart rate (HR) and respiratory rate (RR), systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean blood pressure (MAP), and degree of sedation (END and ENS), in following time points: Baseline (before administration of acepromazine or 0.9% NaCl), ACP (15' after administration of acepromazine or 0.9% NaCl) and every 15' up to two hours after administration of opioids. The results of this study confirm that the cardiovascular and respiratory systems are little affected when nalbuphine is used at therapeutic doses, and indicate that it promotes mild sedation (NDS = 1) when used alone, for an average of 60 minutes, and moderate sedation (NDS = 2) when associated with acepromazine, for an average of 45 minutes. No relevant differences from the cardiorespiratory point of view were observed when compared with butorphanol, unlike temperature, which was lower when using this drug. Regarding the degree of sedation butorphanol was superior to nalbuphine when isolated ($p < 0.05$); however, when associated with acepromazine, the sedative scores are similar (NDS = 1), differing in duration of sedative effects, which was higher with butorphanol. It was concluded that nalbuphine can be used as a sedative in dogs, alone or in combination with acepromazine, with confidence about the cardiorespiratory effects, but with fewer sedative effects than butorphanol when applied in isolation.

Keywords: nalbuphine, sedation, butorphanol, dogs

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1** – Representação gráfica dos valores médios do grau de sedação pela Escala Numérica Simples (ENS), ao longo do tempo após aplicação de nalbufina em oito cães. **Pg. 30**
- Figura 2** – Representação gráfica dos valores médios do grau de sedação pela Escala Numérica Descritiva (END), ao longo do tempo após aplicação de nalbufina em oito cães. **Pg. 30**
- Figura 3** – Representação gráfica dos valores médios do grau de sedação pela Escala Numérica Simples (ENS), ao longo do tempo após aplicação de nalbufina em oito cães. **Pg. 31**
- Figura 4** – Representação gráfica dos valores médios do grau de sedação pela Escala Numérica Descritiva (END), ao longo do tempo após aplicação de nalbufina em oito cães. **Pg. 32**
- Figura 5** – Representação gráfica dos valores médios de Frequência Respiratória de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação **Pg. 32**
- Figura 6** – Representação gráfica dos valores médios de Frequência Cardíaca de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação. **Pg. 33**
- Figura 7** – Representação gráfica dos valores médios de pressão arterial sistólica de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação. **Pg. 33**
- Figura 8** – Representação gráfica dos valores médios de pressão arterial diastólica de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação. **Pg. 34**

Figura 9 – Representação gráfica dos valores médios de pressão arterial média de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação. **Pg. 34**

Figura 10 – Representação gráfica dos valores médios de Temperatura de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação. **Pg. 35**

Figura 11 – Representação gráfica dos valores médios do Grau de Sedação, avaliados pela ENS, de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação. **Pg. 35**

Figura 12 – Representação gráfica dos valores médios do Grau de Sedação, avaliados pela END, de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação. **Pg. 36**

Figura 13 – Representação gráfica dos valores médios de Frequência Respiratória de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação. **Pg. 37**

Figura 14 – Representação gráfica dos valores médios de Frequência Cardíaca de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação. **Pg. 37**

Figura 15 – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Sistólica de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação. **Pg. 38**

Figura 16 – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Diastólica de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação. **Pg. 38**

Figura 17 – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Média de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação. **Pg. 39**

- Figura 18** – Representação gráfica dos valores médios de Temperatura de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação. **Pg. 39**
- Figura 19** – Representação gráfica dos valores médios do Grau de Sedação, avaliados pela ENS, de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação. **Pg. 40**
- Figura 20** – Representação gráfica dos valores médios do Grau de Sedação, avaliados pela ENS, de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação. **Pg. 41**
- Figura 21** – Representação gráfica dos valores médios de Frequência Respiratória de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBT) associados à acepromazina ao longo do período de observação. **Pg. 41**
- Figura 22** – Representação gráfica dos valores médios de Frequência Cardíaca de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBT) associados à acepromazina ao longo do período de observação. **Pg. 42**
- Figura 23** – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Sistólica de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBT) associados à acepromazina ao longo do período de observação. **Pg. 42**
- Figura 24** – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Diastólica de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBT) associados à acepromazina ao longo do período de observação. **Pg. 42**
- Figura 25** – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Média de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBT) associados à acepromazina ao longo do período de observação. **Pg. 43**

Figura 26 – Representação gráfica dos valores médios de Temperatura de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBUT) associados à acepromazina ao longo do período de observação. **Pg. 43**

Figura 27 – Representação gráfica dos valores médios do Grau de Sedação, avaliados pela ENS, de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBUT) associados à acepromazina ao longo do período de observação. **Pg. 44**

Figura 28 – Representação gráfica dos valores médios do Grau de Sedação, avaliados pela END, de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBUT) associados à acepromazina ao longo do período de observação. **Pg. 45**

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de Média e Desvio Padrão. Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória (FR) e Temperatura Retal (TEMP) de oito cães no momento basal (Basal), 20 minutos após a administração intravenosa de acepromazina ou solução salina (T0) e aos 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos após a administração intravenosa dos opioides, nalbufina ou butorfanol. **Pg. 27**

Tabela 2 - Valores de Média e Desvio Padrão. Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Pressão Arterial Média (PAM) de oito cães no momento basal (Basal), 20 minutos após a administração intravenosa de acepromazina ou solução salina (T0) e aos 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos após a administração intravenosa dos opioides, nalbufina ou butorfanol. **Pg. 28**

Tabela 3 - Escores de sedação em oito cães avaliados pela Escala Numérica Simples (ENS: 0-10) e Escala Numérica Descritiva (END: 0-3), 20 minutos após a administração intravenosa de acepromazina ou solução salina (T0) e aos 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos após a administração intravenosa dos opioides, nalbufina ou butorfanol. **Pg. 29**

SUMÁRIO

1. Introdução	Pg. 16
2. Revisão de Literatura	Pg. 18
2.1. Opioides	Pg. 18
2.1.1. Nalbufina	Pg. 19
2.1.2. Butorfanol	Pg. 20
2.2. Acepromazina	Pg. 20
2.3. Avaliação da Sedação	Pg. 21
3. Metodologia	Pg. 23
4. Resultados	Pg. 26
4.1. Efeitos da Nalbufina	Pg. 26
4.1.1. Efeitos da Nalbufina Isolada	Pg. 26
4.1.2. Efeitos da Nalbufina Associada à Acepromazina	Pg. 30
4.1.3. Comparação dos Efeitos da Nalbufina Isolada e Associada à Acepromazina	Pg. 32
4.2. Comparação entre Nalbufina e Butorfanol	Pg. 36
4.2.1. Nalbufina <i>Versus</i> Butorfanol Isolados	Pg. 36
4.2.2. Nalbufina <i>Versus</i> Butorfanol Associados à Acepromazina	Pg. 41
5. Discussão	Pg. 46
6. Conclusão	Pg. 50
7. Referências Bibliográficas	Pg. 51

1 INTRODUÇÃO

A sedação é um procedimento de grande importância na medicina veterinária, não só frente à rotina cirúrgica mas também na clínica de pequenos animais, necessária na realização de alguns procedimentos por proporcionar condições mais favoráveis para o paciente e para o trabalho do médico veterinário. Todas as vezes que se submete um paciente à sedação deve-se levar em consideração que os agentes utilizados para tal promovem, além dos efeitos desejados, efeitos adversos; assim o profissional deve estar atento quanto à escolha do fármaco a ser utilizado, o estado clínico do paciente e importância da monitoração durante o procedimento.

Os opioides são compostos derivados naturais ou sintéticos do ópio, um alcaloide extraído da planta *Papaver somniferum*, a papoula. Atualmente são muito empregados em Medicina Veterinária, sendo indicados para o tratamento da dor em diferentes situações, comumente em combinação com sedativos ou tranquilizantes com o objetivo de melhorar a sedação, analgesia e reduzir a dose necessária de qualquer fármaco em relação ao seu uso isolado. São classificados como agonistas totais, agonistas-antagonistas e agonistas parciais, de acordo com sua atuação nos receptores, com efeitos clínicos relacionados aos grupos respectivos. Seus efeitos cardiovasculares são bastante variáveis podendo ser influenciados pelo fármaco, dose e a espécie envolvida, e a depressão respiratória ocorre de forma dose-dependente. Dentre os efeitos adversos pode-se citar excitação, disforia, êmese, constipação e retenção urinária.

Devido à sua 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). O butorfanol é o representante mais utilizado do grupo, e a nalbufina seria uma alternativa para utilização na clínica de pequenos animais, apresentando atualmente menor custo e maior facilidade de aquisição.

A acepromazina é um fármaco da classe dos fenotiazínicos, amplamente utilizada na medicação pré-anestésica para fins tranquilizantes e sedativos nas mais diferentes espécies animais. Dentre os efeitos clínicos da acepromazina tem-se diminuição da pressão arterial, hipotermia, efeitos variáveis na frequência cardíaca e de pequena importância sobre a função respiratória, além de efeito anti-emético. Sabe-se que o incremento na dose dos fenotiazínicos não aumenta o grau de sedação, apenas a incidência dos efeitos adversos (CORTOPASSI; FANTONI, 2009); sendo assim, quando for necessária tranquilização mais intensa, devem ser

associados a outra classe de fármacos como, por exemplo, opioides e alfa-2 agonistas adrenérgicos.

Diante dos dados insuficientes sobre os efeitos de sedação da nalbufina, justifica-se estudos mais criteriosos deste fármaco, visando uma possível ampliação de seu uso em cães. Além disso, o difícil acesso e o alto custo do butorfanol no momento atual, acenam para a necessidade de sua substituição, no que a nalbufina, opioide da mesma classe, caracteriza-se como opção, na medida em que apresente efeitos compatíveis.

O objetivo desse estudo é avaliar o efeito sedativo e as alterações causadas pela nalbufina nos parâmetros cardiorrespiratórios, quando utilizada de forma isolada ou associada à acepromazina em cães, comparando-a com o butorfanol.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Opioides

O efeito sedativo dos opioides resulta da interação com os receptores μ (μ) e κ (κ) (MUIR, 2002). Porém outros fatores podem influenciar a sedação produzida pelo uso destes fármacos, como o tipo de receptor ativado, a dose, as diferenças na farmacocinética, o número de observadores na avaliação da sedação e variação individual de cada paciente (MONTEIRO et al., 2009). Há relato na literatura de que a administração de opioides agonistas μ isolados produzem sedação de leve a moderada, enquanto que agonistas κ produzem sedação leve (MUIR, 2002).

Segundo Paddleford (1999), este grupo de fármacos não produz sedação eficiente em animais saudáveis, sendo esta mais pronunciada em animais já deprimidos, em que uma sedação adicional pode ser conseguida pela associação com baixas doses de acepromazina. Na combinação de um opioide com um fenotiazínico, chamada de neuroleptoanalgésica (CORTOPASSI; FANTONI, 2009), parece haver sinergismo sendo a sedação e a analgesia obtidas melhores do que quando esses fármacos são administrados isoladamente (HALL et al., 2001).

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 severa. 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 et al. (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.

Em medicina veterinária o uso da nalbufina foi descrito em equinos por Brunson et al. (1987), em ovelhas por O'Hair et al. (1988), e em cães por Sawyer et al. (1988) e Molinari et al. (1990).

A nalbufina e o butorfanol, classificados como agonistas-antagonistas, atuam como antagonistas competitivos em receptor μ , entretanto são agonistas em receptores κ . Esses

agentes foram desenvolvidos para o mercado humano na tentativa de induzir analgesia com depressão respiratória e dependência física menores. 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 et al., 2013).

2.1.1 Nalbufina

A nalbufina é um opioide com propriedade agonista-antagonista. Seu efeito analgésico em cães (FLECKNELL et al., 1991; HELLEBREKERS et al. 1994), resulta da potente interação desse agente com os receptores κ , limitando-se à dor de origem visceral, tornando-a uma opção prática para o manejo da dor leve a moderada, tanto em caninos quanto em felinos, por um período de ação de 6 a 8 horas. Não existem evidências que indiquem que esse composto proporciona analgesia somática. Sua propriedade agonista-antagonista também é responsável pelo efeito sedativo inferior em cães, quando comparada à morfina (OTERO, 2005). Como o butorfanol, a nalbufina pode ser, às vezes, usada para reverter parcialmente os efeitos dos opioides agonistas μ puros, mantendo alguma analgesia residual (TRANQUILLI et al., 2013).

Não são registrados efeitos colaterais de importância com o uso da nalbufina. A depressão respiratória é limitada pelo efeito teto e em doses terapêuticas o sistema cardiovascular é pouco afetado (OTERO, 2005). Segundo Sawyer et al. (1988), este opioide não altera a PAM e tem efeito benéfico, tanto no fluxo sanguíneo, quanto na circulação periférica.

Até a presente data, poucos estudos (VALADÃO et al., 2001 e LESTER et al., 2003) avaliam o grau de sedação da nalbufina em cães, de maneira isolada ou associada a outros sedativos e tranquilizantes, havendo espaço para exploração do tema, uma vez que o período da ação sedativa e as características do grau de sedação ainda não foram esclarecidas por completo.

Valadão et al. (2001) estudaram a associação da nalbufina com acepromazina ou midazolam em cães, e concluíram que a nalbufina não alterou os efeitos depressores circulatórios da acepromazina, não diminuiu a excitação induzida pelo midazolam e tampouco produziu analgesia.

Lester et al. (2003) avaliaram o efeito sedativo e efeitos comportamentais da nalbufina, por via subcutânea, em combinações neuroleptoanalgésicas com xilazina ou acepromazina em comparação com xilazina ou acepromazina isolados. Um estudo piloto foi realizado, pelo mesmo grupo, para avaliar as propriedades sedativas e de redução da ansiedade da nalbufina quando utilizada isoladamente. Concluiu-se que a combinação de nalbufina e xilazina é uma associação útil na pré-medicação, fornecendo grau de sedação maior do que com acepromazina isolada, e reduziu alguns comportamentos de ansiedade com maior eficácia do que a xilazina. O estudo piloto, no qual se utilizou apenas três animais por grupo, mostrou que a nalbufina isolada produz mínimo efeito sedativo embora os dados não tenham sido apresentados.

2.1.2 Butorfanol

Assim como a nalbufina o butorfanol é classificado como um opioide agonista-antagonista. Quando utilizado isolado ou associado à acepromazina, em cães, provoca mínima depressão cardiopulmonar (TRIM, 1983; CORNICK & HARTSFIELD, 1992) e também foi demonstrado seu efeito antiemético (MOORE et al. 1994).

Segundo Otero (2005) o butorfanol produz efeito sedativo de maior intensidade do que a nalbufina quando associado a tranquilizantes maiores.

Monteiro et al. (2009) compararam o efeito de vários opioides em associação com a acepromazina em relação aos efeitos sedativos, alterações nas variáveis cardiorrespiratórias, temperatura corporal e incidência de vômito. Neste estudo foi visto que a associação do butorfanol com a acepromazina resultou em boa sedação e ausência de vômito.

2.2 Acepromazina

Dentre os fenotiazínicos, a acepromazina é o fármaco mais utilizado na medicina veterinária (CORTOPASSI; FANTONI, 2009). Assim como os outros fármacos do grupo, a acepromazina tem ação depressora no SNC e ação simpatolítica no sistema nervoso autônomo.

A acepromazina causa diminuição da pressão arterial (POPOVIC et al., 1972; TURNER et al., 1974; STEPIEN et al., 1995), mediada pelo bloqueio do receptor α -1 adrenérgico e pela depressão do centro vasomotor no hipotálamo, tendo como consequência a vasodilatação

(THURMON et al., 1996). Porém, a administração desse fármaco em animais hígdos geralmente não é acompanhada de hipotensão ($PAS < 90\text{mmHg}$) (GOMES et al., 2011).

A hipotensão e a hipotermia são os maiores problemas da utilização da acepromazina; esses efeitos podem ser minimizados usando-se doses baixas deste fármaco, já que o incremento da dose não promove aumento da tranquilização (CORTOPASSI; FANTONI, 2009), fato comprovado no estudo de Gomes et al., (2011), que através da utilização de doses mais altas de acepromazina não obtiveram incremento no grau de sedação mas sim redução na pressão arterial de maneira intensificada.

Os efeitos da acepromazina na frequência cardíaca são variáveis. Pode ser observada taquicardia em resposta à diminuição da pressão arterial (TURNER et al., 1974); também pode ocorrer redução pouco importante (POPOVIC et al., 1972) ou não ocorrer nenhuma alteração (STEPIEN et al., 1995).

Esse fenotiazínico possui pequeno efeito sobre a função respiratória e, apesar da frequência poder diminuir, não há alterações significativas nos gases sanguíneos (POPOVIC et al., 1972; TURNER et al., 1974).

2.3 Avaliação da Sedação

Alguns fatores podem afetar a avaliação da sedação produzida pelo uso dos opioides, como o tipo de receptor ativado, a dose, as diferenças na farmacocinética, o número de observadores na avaliação da sedação e variação individual de cada paciente (MONTEIRO et al., 2009). A utilização de tabelas de sedação viabiliza a busca por resultados com a menor influência possível.

Dentre as tabelas de sedação mais utilizados nesse tipo de estudo encontram-se a EAV (Escala Análoga Visual), a ENS (Escala Numérica Simples) e a END (Escala Numérica Descritiva).

Monteiro et al. (2009) utilizaram no seu estudo para a avaliação da sedação a END e a EAV. A END, validada por Valverde et al. (2004), consiste de uma escala que vai de 0 a 3, sendo 0: sem sedação; 1: sedação leve (menos alerta, mas ainda ativo); 2: sedação moderada (sonolento, deitado, mas pode andar); e 3: sedação intensa (muito sonolento, incapaz de andar). A EAV consiste de uma linha de 10 cm representando nenhuma sedação na extremidade à

esquerda e a maior sedação possível na extremidade direita, na qual um observador é responsável pela colocação de uma marca que corresponde ao grau de sedação para o animal. A distância entre a extremidade esquerda da escala e a marca é considerada a pontuação EAV.

Gomes et al. (2011) avaliaram o grau de sedação através do uso da END e da ENS. A ENS consiste de uma escala que vai de 0 a 10, onde 0 representa ausência de sedação e 10 representa a maior sedação possível, sendo o valor atribuído pelo observador.

3 METODOLOGIA

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA protocolo: 23083.000231/2013-79.

Foram utilizados oito cães hígdidos, da raça Beagle, machos e fêmeas, com idades entre 3 e 4 anos, provenientes do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da UFRRJ. Baseando-se no exame físico e exames laboratoriais (hemograma e bioquímico: ureia, creatinina, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e albumina), todos os cães foram classificados como ASA I para estarem aptos a participar do experimento.

Os animais foram submetidos a jejum alimentar prévio de 12 horas, e 2 horas de restrição hídrica antes do procedimento anestésico. Trinta minutos antes do início do experimento, os animais foram alocados numa sala protegida de estímulos sonoros com temperatura ao redor de 25°C. Um único avaliador que desconhecia a natureza dos fármacos foi responsável pela avaliação objetiva e subjetiva dos dados ao longo do estudo.

Os oito cães foram aleatoriamente submetidos a quatro tratamentos experimentais com intervalo de uma semana entre os dias de experimento. Em dois grupos, ACPNALB e ACPBUT, foi administrada acepromazina, na dose de 0,05 mg.kg⁻¹, e após 20 minutos foi administrado um opioide (ACPNALB: nalbufina 0,5 mg.kg⁻¹; ACPBUT: butorfanol 0,15 mg.kg⁻¹). Os outros dois grupos receberam solução salina fisiológica (NaCl 0,9%), e após 20 minutos foi administrado um opioide (NALB: nalbufina 0,5 mg.kg⁻¹; BUT: butorfanol 0,15 mg.kg⁻¹).

GRUPOS EXPERIMENTAIS

Grupo	Primeira Administração	Segunda Administração
NALB	Solução Salina Fisiológica (1mL)	Nalbufina (0,5 mg.kg ⁻¹)
BUT	Solução Salina Fisiológica (1mL)	Butorfanol (0,15 mg.kg ⁻¹)
ACPNALB	Acepromazina (0,05 mg.kg ⁻¹)	Nalbufina (0,5 mg.kg ⁻¹)
ACPBUT	Acepromazina (0,05 mg.kg ⁻¹)	Butorfanol (0,15 mg.kg ⁻¹)

Após os 30 minutos de aclimação obteve-se os valores basais das variáveis. A pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram mensuradas sempre no membro

torácico direito por método oscilométrico, por monitor multiparamétrico Digicare™ LifeWindow™; o manguito foi escolhido medindo-se 40-50% da circunferência do membro, sendo colocado acima do carpo (o mesmo animal utilizou o mesmo monitor e manguito durante os quatro dias de experimento). No momento da mensuração da pressão arterial o animal era posicionado em decúbito lateral esquerdo. A frequência cardíaca (FC) foi mensurada a partir da ausculta na região pré cordial, a frequência respiratória (FR) pela observação das excursões torácicas, e a temperatura (TEMP) determinada através da utilização de um termômetro digital, por aferição retal.

O grau de sedação foi avaliado pela escala numérica descritiva (END) e pela escala numérica simples (ENS). Para avaliar o grau de sedação, os cães eram observados inicialmente em uma mesa de aço inoxidável, sem que houvesse manipulação dos mesmos e, em seguida, com os cães em decúbito lateral as demais variáveis eram medidas. Por fim, o observador conferia se os animais tinham capacidade de andar quando colocados no solo.

ESCALA NÚMERICA DESCRITIVA (END)	
SCORE	DESCRIÇÃO
0	Sem sedação
1	Sedação Leve (menos de alerta, mas ainda ativo)
2	Sedação Moderada (sonolento, deitado, mas pode andar)
3	Sedação Intensa (muito sonolento, incapaz de andar)

ESCALA NUMÉRICA SIMPLES (ENS)											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Após a avaliação no momento Basal era puncionada a veia cefálica (sempre no membro torácico esquerdo), por cateter, que era então heparinizado. Em seguida administrava-se a acepromazina intravenosa (Acepran 0,2%; Univet, São Paulo, SP, Brasil), nos grupos ACPNALB e ACPBUT. O volume final de acepromazina era corrigido para um volume padronizado de 1 mL com solução salina fisiológica (NaCl 0,9%) e administrado durante um minuto. Nos grupos NALB e BUT foi administrada solução salina fisiológica (NaCl 0,9%) num volume padronizado de 1 mL pela via intravenosa, durante um minuto.

Vinte minutos após a administração de acepromazina ou da solução salina fisiológica (NaCl 0,9%), dependendo do grupo, a pressão arterial (PAS, PAD e PAM), FC, FR, temperatura, valores da END e da ENS eram registrados.

A partir de então os cães foram designados a receber, aleatoriamente, os opioides nalbufina 0,5 mg.kg⁻¹ (Nubain; Cristália, Itapira, SP, Brasil) ou butorfanol 0,15 mg.kg⁻¹ (Turbogestic, Tartarato de butorfanol, Fort Dodge, SP, Brasil). O volume final de cada opioide era corrigido para um volume padronizado de 5 mL com solução salina fisiológica (NaCl 0,9%), para permitir a administração de cada tratamento sem que o avaliador pudesse identifica-lo, e administrado durante 5 minutos.

As variáveis cardiorrespiratórias e o grau de sedação (END e a ENS) foram avaliados novamente em intervalos de 15 minutos até serem completados 120 minutos (15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120). A temperatura foi aferida nos tempos 30, 60, 90 e 120.

Visando minimizar variações na avaliação da sedação e dos efeitos cardiorrespiratórios produzidos pelos opioides, foram tomadas algumas medidas à semelhança de Monteiro et al. (2009) e Gomes et al. (2011), como: utilização de doses equipotentes, administração de fármacos pela via intravenosa (minimizando as diferenças na absorção e biodisponibilidade), utilização de um único avaliador (o qual desconhecia os tratamentos empregados) e utilização de um delineamento inteiramente casualizado (randomizado).

A análise estatística pautou-se em dois aspectos:

- comparação, nos grupos em que foi utilizada a nalbufina, dos valores obtidos nos diferentes tempos de avaliação em relação ao momento basal (momento Basal), e ao momento após a primeira administração intravenosa, de acepromazina ou solução fisiológica, conforme os grupos (T0);

- comparação entre os tratamentos com nalbufina e butorfanol, associados ou não à acepromazina, nos diferentes tempos de avaliação.

As variáveis paramétricas (FC, PAS, FR e temperatura) foram avaliadas utilizando a análise de variância (ANOVA) seguida da correção de Bonferroni ou do teste de Dunnet, conforme o apropriado. As variáveis não paramétricas foram avaliadas pelos testes de Kruskal-Wallis, Friedman ou Dunn's. As diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$.

4 RESULTADOS

Os valores médios e o desvio padrão dos parâmetros cardiorrespiratórios estão listados nas Tabelas 1 e 2. Na Tabela 3 encontram-se os escores da avaliação de sedação em valores de média (ENS), e mediana (END).

Os resultados dos aspectos considerados para análise estatística estão descritos a seguir.

4.1 Efeitos da Nalbufina

Nos grupos com nalbufina isolada (NALB) e associada à acepromazina (ACPNALB) comparou-se os valores basais (momento Basal) e aqueles obtidos após a primeira administração intravenosa (T0), de solução salina fisiológica ou de acepromazina (grupos NALB e ACPNALB respectivamente), entre eles e com os demais tempos de avaliação posteriores à injeção do opioide (T15 a T120).

4.1.1 Efeitos da Nalbufina Isolada

A frequência cardíaca (FC) no grupo NALB apresentou redução de forma significativa em relação ao momento Basal e T0, do T15 ao T120. A frequência respiratória (FR) também sofreu redução ao longo do tempo (do T60 ao T105), em relação ao momento Basal e T0 (Tabela 1).

A pressão arterial sistólica (PAS) apresentou redução estatisticamente significante em relação ao momento Basal e T0 ao longo do tempo (do T15 ao T120); o mesmo resultado ocorreu com a pressão arterial média (PAM), que apresentou valores inferiores neste mesmo período, exceto no T45, apenas em relação ao T0. A pressão arterial diastólica (PAD) apresentou-se diminuída em relação ao momento basal em todos os tempos, inclusive no T0; apenas no T45 o valor da PAD foi estatisticamente inferior em relação ao T0 (Tabela 2).

A temperatura corporal (TEMP) apresentou redução estatisticamente significativa em todos os tempos (T30, T60, T90 e T120), em relação ao basal (Tabela 1).

A administração de solução salina no grupo NALB não produziu sedação nos cães, assim no T0 obteve-se mediana zero na END, e média zero na ENS (Tabela 3). A administração do opioide promoveu diferença estatística no grau de sedação em relação ao T0 do T15 ao T75

Tabela 1: Valores de Média e Desvio Padrão. Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória (FR) e Temperatura Retal (TEMP) de oito cães no momento basal (Basal), 20 minutos após a administração intravenosa de acepromazina ou solução salina (T0) e aos 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos após a administração intravenosa dos opioides, nalbufina ou butorfanol.

	Basal	T0	15	30	45	60	75	90	105	120
FR										
ACPNALB	30 ± 9	22,5 ± 5 ^{BEIG}	17 ± 3 ^{BIG}	17,3 ± 4 ^{BIG}	17,5 ± 4 ^{BIG}	18,5 ± 5 ^{BIG}	19 ± 4,7 ^{BIG}	19 ± 2,8 ^{BIG}	18,5 ± 4,2 ^B	19,5 ± 6,2 ^{BG}
ACPBUT	32,5 ± 7	27 ± 14,8 ^B	16,5 ± 4 ^{BZIG}	15 ± 3,5 ^{BZIG}	15 ± 3,5 ^{BZIG}	16,5 ± 4,5 ^{BZIG}	17 ± 5,1 ^{BZIG}	17,5 ± 4,7 ^{BZIG}	17,5 ± 4,2 ^{BZ}	18 ± 4,8 ^{BZG}
NALB	28,5 ± 6,6	30 ± 7,7	27,5 ± 5,4	30 ± 10,9	30 ± 9,1	24,5 ± 6,6 ^{BZ}	25 ± 7 ^{BZ}	24,5 ± 5,4 ^{BZ}	20 ± 7,7 ^{BZ}	29 ± 6,7
BUT	37,5 ± 14,8	31 ± 9 ^B	28 ± 6,8 ^{BZ}	23,5 ± 6,2 ^{BZG}	24,5 ± 5 ^{BZ}	24 ± 4,8 ^{BZ}	25,5 ± 5,2 ^{BZ}	22,5 ± 5,6 ^{BZ}	24 ± 5,6 ^{BZ}	22,5 ± 6 ^{BZG}
FC										
ACPNALB	110,5 ± 21,2	119 ± 23,7	102 ± 17,2 ^{BZ}	90,5 ± 23,9 ^{BZ}	92 ± 13,5 ^{BZ}	94 ± 19,7 ^{BZ}	90 ± 19,1 ^{BZ}	92,5 ± 12,5 ^{BZ}	83 ± 12,8 ^{BZ}	81,2 ± 9,7 ^{BZEG}
ACPBUT	114,5 ± 22,3	117 ± 20,7	99 ± 14,9 ^{BZ}	102,5 ± 27,4 ^{BZ}	94 ± 14,8 ^{BZ}	97 ± 10,4 ^{BZ}	92,5 ± 17,9 ^{BZ}	100 ± 12,8 ^{BZ}	90,5 ± 16,7 ^{BZ}	95,5 ± 8,4 ^{BZ}
NALB	116,5 ± 21,5	106,5 ± 16	97,5 ± 11,5 ^{BZ}	93,5 ± 20,6 ^{BZ}	93 ± 18,1 ^{BZ}	96 ± 10,5 ^{BZ}	97,5 ± 14 ^{BZ}	93 ± 14,1 ^{BZ}	88,5 ± 15 ^{BZ}	95 ± 13,6 ^{BZ}
BUT	105,5 ± 15,1	108 ± 15,7	98,5 ± 11,5	92,5 ± 14,7	95,5 ± 13,2	98 ± 12,5	105 ± 17,8	99 ± 12,8	98 ± 17,5	97,5 ± 12,8
TEMP										
ACPNALB	38,3 ± 0,5	NM	NM	37,6 ± 0,3 ^{BIG}	NM	37,4 ± 0,2 ^{BG}	NM	37,6 ± 0,3 ^{BG}	NM	37,6 ± 0,2 ^{BG}
ACPBUT	38,3 ± 0,4	NM	NM	37,5 ± 0,3 ^{BIG}	NM	37,4 ± 0,3 ^{BG}	NM	37,4 ± 0,3 ^{BG}	NM	37,5 ± 0,3 ^{BG}
NALB	38,4 ± 0,5	NM	NM	38,2 ± 0,6 ^B	NM	38,1 ± 0,6 ^B	NM	38 ± 0,5 ^B	NM	38 ± 0,5 ^B
BUT	38,3 ± 0,5	NM	NM	38 ± 0,3 ^B	NM	37,7 ± 0,5 ^{BG}	NM	37,6 ± 0,5 ^{BG}	NM	37,5 ± 0,5 ^{BG}

ACPNALB: Grupo nalbufina associada a acepromazina; ACPBUT: Grupo butorfanol associado a acepromazina

NALB: Grupo nalbufina isolada; BUT: Grupo butorfanol isolado

D: Diferença em relação ao ACPNALB; E: Diferença em relação ao ACPBUT; G: Diferença em relação ao NALB; I: Diferença em relação ao BUT

B: Diferença em relação ao momento Basal do grupo; Z: Diferença em relação ao T0 do grupo

Tabela 2: Valores de Média e Desvio Padrão. Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Pressão Arterial Média (PAM) de oito cães no momento basal (Basal), 20 minutos após a administração intravenosa de acepromazina ou solução salina (T0) e aos 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos após a administração intravenosa dos opioides, nalbufina ou butorfanol.

	Basal	T0	15	30	45	60	75	90	105	120
PAS										
ACPNALB	136,7 ± 10,3	121,7 ± 4,3 ^{8GI}	111,9 ± 13,7 ^{8GI}	109,7 ± 15,1 ^{8GI}	111,2 ± 13,5 ^{8GI}	113,6 ± 7,5 ^{8GI}	117,9 ± 13,3 ^{8GI}	119,7 ± 12,3 ^{8GI}	117,6 ± 9,6 ^{8GI}	114,7 ± 12,8 ^{8GI}
ACPBUT	131,9 ± 19,8	114,2 ± 11,5 ^{8G}	106,5 ± 8,7 ^{8GI}	111,5 ± 5,4 ^{8GI}	113,4 ± 8,4 ^{8GI}	115,6 ± 12 ^{8GI}	118,4 ± 15,6 ^{8GI}	114,1 ± 12,8 ^{8GI}	116,5 ± 11,7 ^{8GI}	121 ± 8,6 ^{8GI}
NALB	143,6 ± 30,8	145,6 ± 28,7	134,6 ± 20,4 ^{8Z}	129,5 ± 13,3 ^{8Z}	129,9 ± 10,9 ^{8Z}	136,1 ± 22,7 ^{8Z}	132,7 ± 22,9 ^{8Z}	139,1 ± 12 ^{8Z}	133,6 ± 17 ^{8Z}	130 ± 16,4 ^{8Z}
BUT	142 ± 15,9	139,4 ± 15,3	126,6 ± 10,4 ^{8Z}	128,4 ± 10,6 ^{8Z}	127,1 ± 7,8 ^{8Z}	127,5 ± 12,2 ^{8Z}	127,7 ± 14,6 ^{8Z}	130,6 ± 3,1 ^{8Z}	122,9 ± 10 ^{8Z}	129,6 ± 14 ^{8Z}
PAD										
ACPNALB	90,6 ± 13,2 ^G	63,6 ± 10,5 ^B	68,6 ± 12,5 ^B	67,1 ± 13 ^B	72,4 ± 12 ^{8G}	79 ± 12,7 ^Z	79,2 ± 19,8 ^Z	77,4 ± 12,7 ^Z	76,5 ± 7,3 ^Z	75 ± 16,7 ^Z
ACPBUT	86,6 ± 12 ^G	67,7 ± 7	70,2 ± 10,5	69 ± 15	71,5 ± 14,5 ^G	69 ± 6	72 ± 15,3	73 ± 13,7	69,9 ± 9,5	71 ± 16
NALB	101,4 ± 27,9	70,7 ± 18,1 ^B	72 ± 19 ^B	77,6 ± 15,2 ^B	88,4 ± 9 ^{8Z}	79,4 ± 18 ^B	75 ± 11,6 ^B	77,7 ± 18,4 ^B	77,2 ± 20,3 ^B	73,1 ± 18,8 ^B
BUT	85,2 ± 12,5 ^G	72,5 ± 14,9	81,9 ± 13,1	78,4 ± 21,4	75,6 ± 8,5 ^G	74,9 ± 14,3	73,6 ± 18,2	73,9 ± 16,6	75,5 ± 13	73,1 ± 15,5
PAM										
ACPNALB	105 ± 17,2 ^G	86,9 ± 11,2 ^{8G}	80,7 ± 9,1 ^{8GI}	85,6 ± 15,7 ^{8GI}	86 ± 13,2 ^{8GI}	92,4 ± 6,9 ^B	94,6 ± 14,4 ^B	92,5 ± 10,9 ^B	90,2 ± 6,9 ^B	88,2 ± 11,9 ^B
ACPBUT	103,7 ± 14,8 ^G	87,9 ± 9,8 ^{8G}	81,7 ± 10 ^{8GI}	87,4 ± 7,8 ^{8GI}	88,9 ± 9,3 ^{8GI}	85 ± 9,5 ^B	93,5 ± 18,1 ^B	87,4 ± 15,6 ^B	84,7 ± 11,2 ^B	88,1 ± 17,2 ^B
NALB	116,1 ± 27,8	107,9 ± 25,2	93,7 ± 24,4 ^{8Z}	98,4 ± 11 ^{8Z}	106 ± 11,7 ^B	97,5 ± 14,5 ^{8Z}	100 ± 15,6 ^{8Z}	100,1 ± 18 ^{8Z}	100,9 ± 19 ^{8Z}	96,4 ± 17,8 ^{8Z}
BUT	102,4 ± 15,8 ^G	96,7 ± 13,2 ^G	98,5 ± 15,8	97,2 ± 20	100,4 ± 6,2	98,7 ± 10,8	101,1 ± 14,4	95,4 ± 11,5	90,6 ± 13,6	96,6 ± 15,8

ACPNALB: Grupo nalbufina associada a acepromazina; ACPBUT: Grupo butorfanol associado a acepromazina

NALB: Grupo nalbufina isolada; BUT: Grupo butorfanol isolado

D: Diferença em relação ao ACPNALB; E: Diferença em relação ao ACPBUT; G: Diferença em relação ao NALB; I: Diferença em relação ao BUT

B: Diferença em relação ao momento Basal do grupo; Z: Diferença em relação ao T0 do grupo

Tabela 3: Escores de sedação em oito cães avaliados pela Escala Numérica Simples (ENS: 0-10) e Escala Numérica Descritiva (END: 0-3), 20 minutos após a administração intravenosa de acepromazina ou solução salina (T0) e aos 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos após a administração intravenosa dos opioides, nalbufina ou butorfanol. Os valores da END são expressos em medianas enquanto os valores da ENS são expressos em médias \pm DP.

	T0	15	30	45	60	75	90	105	120
ENS									
ACP/NALB	3 \pm 1,8	5,4 \pm 1,2 ^Z	5,1 \pm 1,2 ^Z	5 \pm 1 ^Z	5,2 \pm 0,7 ^Z	4,6 \pm 0,9 ^Z	3,7 \pm 1,2 ^E	3,4 \pm 1,6 ^E	2,5 \pm 1,8
ACP/BUT	3,2 \pm 1,8	5,6 \pm 1,8 ^Z	5,6 \pm 1,8 ^Z	6 \pm 1,4 ^Z	6 \pm 1,4 ^Z	5,5 \pm 1,3 ^Z	5,4 \pm 1,2 ^Z	5,2 \pm 1,3 ^Z	2,9 \pm 1,9
NALB	0 \pm 0 ^{DE}	2,9 \pm 1,6 ^{ZDEI}	2,5 \pm 1,3 ^{ZDEI}	2,4 \pm 1,6 ^{ZDEI}	2,1 \pm 1,5 ^{ZDEI}	1,7 \pm 1,7 ^{ZDEI}	1,4 \pm 1,8 ^{DEI}	0,9 \pm 1,8 ^{DEI}	0,9 \pm 1,8 ^{DE}
BUT	0 \pm 0 ^{DE}	4,4 \pm 1,6 ^Z	5,2 \pm 0,7 ^Z	4,7 \pm 1 ^Z	4,4 \pm 0,9 ^{ZDE}	4,7 \pm 0,9 ^Z	4,5 \pm 1 ^{ZE}	2,9 \pm 2,6 ^{ZE}	1,6 \pm 1,9 ^{ZDE}
END									
ACP/NALB	1	2 ^Z	2 ^Z	2 ^Z	2 ^{ZE}	1 ^E	1 ^E	1 ^{ZE}	1 ^Z
ACP/BUT	1	2 ^Z	2 ^Z	2 ^Z	2 ^Z	2 ^Z	2 ^Z	1	1 ^Z
NALB	0 ^{DE}	1 ^{ZDE}	1 ^{ZDEI}	1 ^{ZDEI}	1 ^{ZDEI}	1 ^{ZDEI}	0,5 ^{DEI}	0 ^{DEI}	0 ^{DE}
BUT	0 ^{DE}	1 ^{ZDE}	1 ^{ZDE}	1 ^{ZDE}	1 ^{ZDE}	1 ^{ZDE}	1 ^{ZDE}	1 ^{ZDE}	0,5 ^{ZDE}

ACP/NALB: Grupo nalbufina associada a acepromazina; ACP/BUT: Grupo butorfanol associado a acepromazina

NALB: Grupo nalbufina isolada; BUT: Grupo butorfanol isolado

D: Diferença em relação ao ACP/NALB; E: Diferença em relação ao ACP/BUT; G: Diferença em relação ao NALB; I: Diferença em relação ao BUT

B: Diferença em relação ao momento Basal do grupo; Z: Diferença em relação ao T0 do grupo

(valores médios: 2,9; 2,5; 2,4; 2,1 e 1,7 respectivamente – sedação leve), na ENS; e do T15 ao T75 (escore 1 – sedação leve), na END (Tabela 3 e Figuras 1 e 2).

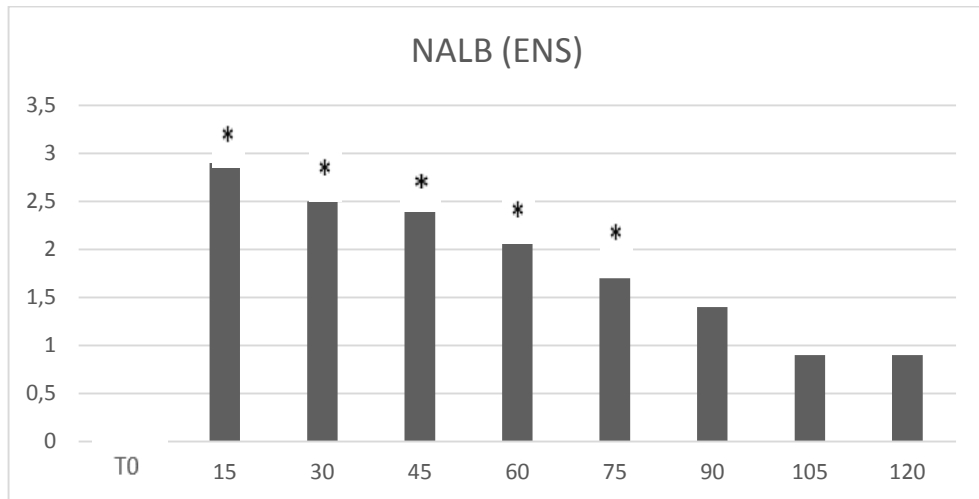


Figura 1 – Representação gráfica dos valores médios do grau de sedação pela Escala Numérica Simples (ENS), ao longo do tempo após aplicação de nalbufina em oito cães.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os tempos de avaliação e o T0 ($p < 0,05$).

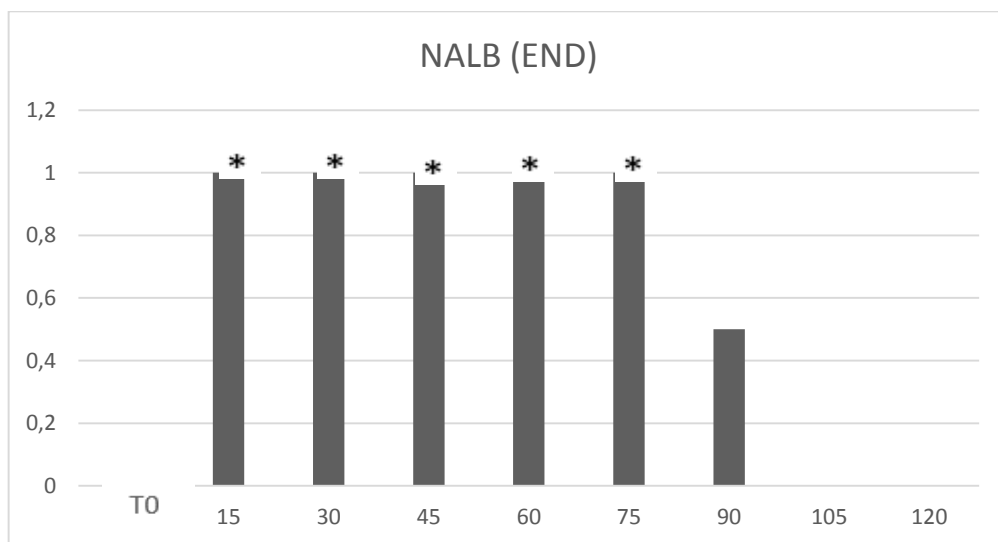


Figura 2 – Representação gráfica dos valores de mediana do grau de sedação pela Escala Numérica Descritiva (END), ao longo do tempo após aplicação de nalbufina em oito cães.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os tempos de avaliação e o T0 ($p < 0,05$).

4.1.2 Efeitos da Nalbufina Associada à Acepromazina

A frequência cardíaca (FC) apresentou redução em relação ao momento Basal e T0 do T15 ao T120. Houve redução da frequência respiratória (FR) em relação ao momento Basal, do T0 ao T120, e nenhuma em relação ao T0 (Tabela 1).

A pressão arterial apresentou redução estatisticamente significativa em relação ao momento basal do T0 ao T120 quanto a PAS; do T0 e do T15 ao T45 quanto a PAD; e do T15 ao T120 quanto a PAM. Em relação ao T0 não houve diferença na PAS e na PAM, já na PAD do T60 ao T120 houve redução (Tabela 2).

A temperatura corporal (TEMP) apresentou redução estatisticamente significativa em todos os tempos (T30, T60, T90 e T120), em relação ao basal (Tabela 1).

A administração da acepromazina resultou em sedação leve nos cães. No T0 o grupo ACPNALB obteve mediana 1,0 na END, e média 3,0 na ENS (Tabela 2). A administração do opioide promoveu incremento nos escores de sedação ao longo do tempo (Tabela 3).

Após a administração da nalbufina houve incremento sedativo em relação ao T0 do T15 ao T75 (valores médios: 5,4; 5,1; 5,0; 5,2 e 4,6 respectivamente – sedação moderada), na ENS; já na END, houve diferença do T15 ao T60 (escore 2 – sedação moderada), e do T105 ao T120 (escore 1 – sedação leve) (Tabela 3).

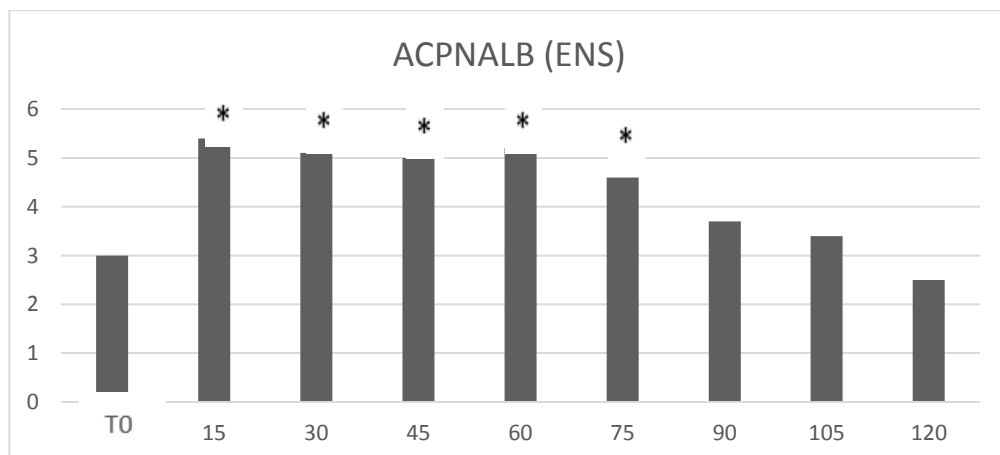


Figura 3 – Representação gráfica dos valores médios do grau de sedação pela Escala Numérica Simples (ENS), ao longo do tempo após aplicação de nalbufina em oito cães.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os tempos de avaliação e o T0 ($p < 0,05$).

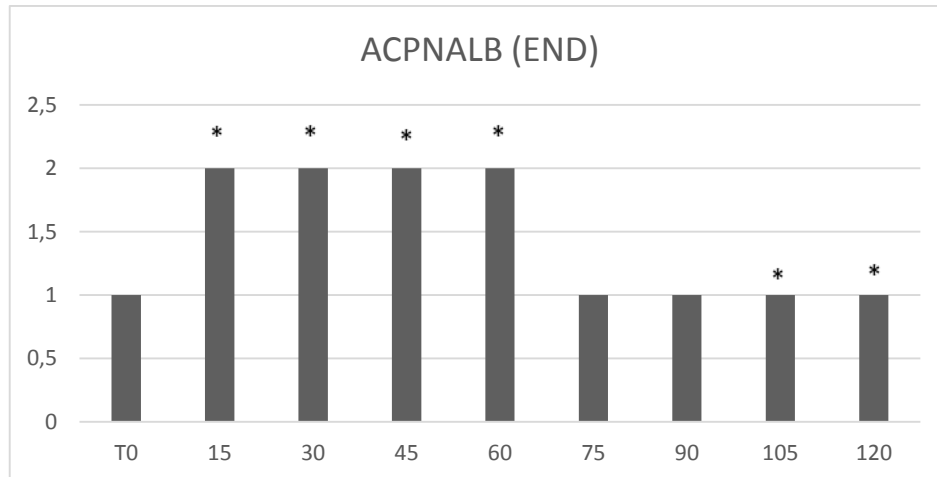


Figura 4 – Representação gráfica dos valores de mediana do grau de sedação pela Escala Numérica Descritiva (END), ao longo do tempo após aplicação de nalbufina em oito cães. OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os tempos de avaliação e o T0 ($p < 0,05$).

4.1.3 Comparação dos Efeitos da Nalbufina Isolada e Associada à Acepromazina

Em relação a frequência cardíaca (FC) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Porém na frequência respiratória (FR) o grupo ACPNALB apresentou valores inferiores quando comparado ao grupo NALB do T0 até o T120, exceto no tempo T105 (Tabela 1).

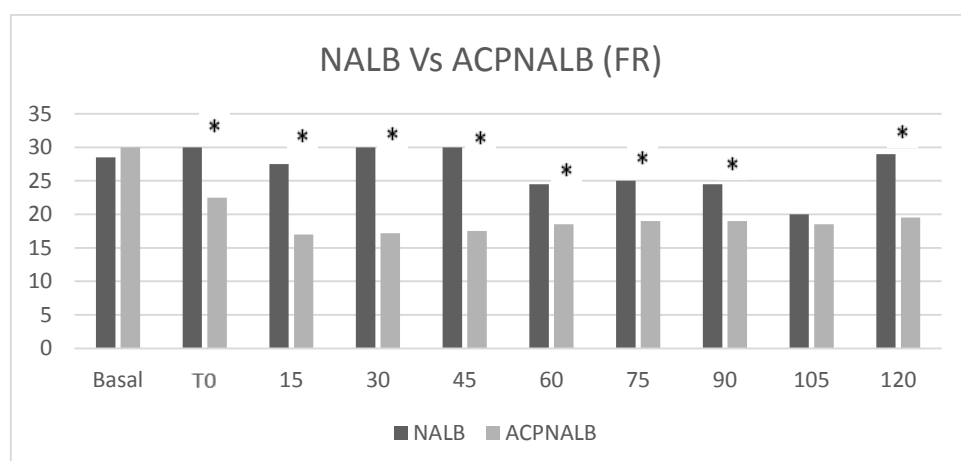


Figura 5 – Representação gráfica dos valores médios de Frequência Respiratória de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

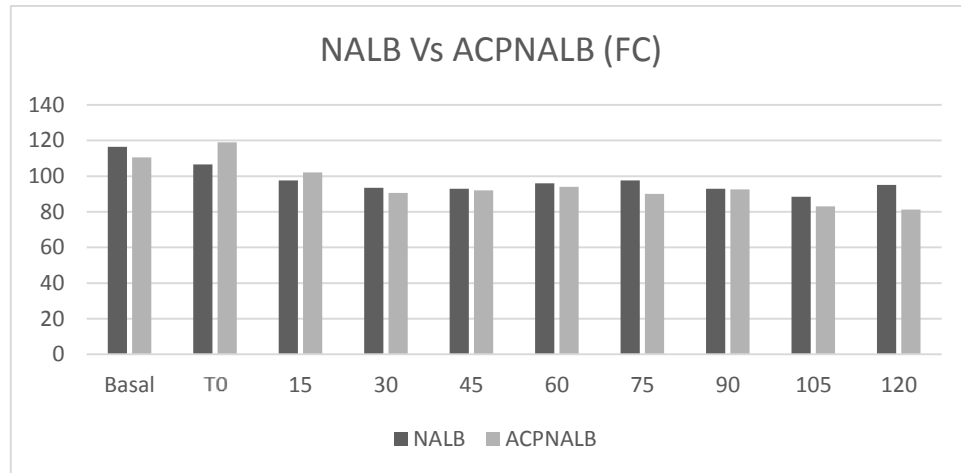


Figura 6 – Representação gráfica dos valores médios de Frequência Cardíaca de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$).

Houve diferença entre os grupos em relação à avaliação da pressão arterial (PAS, PAD e PAM). O grupo ACPNALB apresentou valores inferiores de PAS em relação ao grupo NALB, do T0 ao T120; de PAD no momento basal e no T45; de PAM do momento Basal ao T45 (Tabela 2).

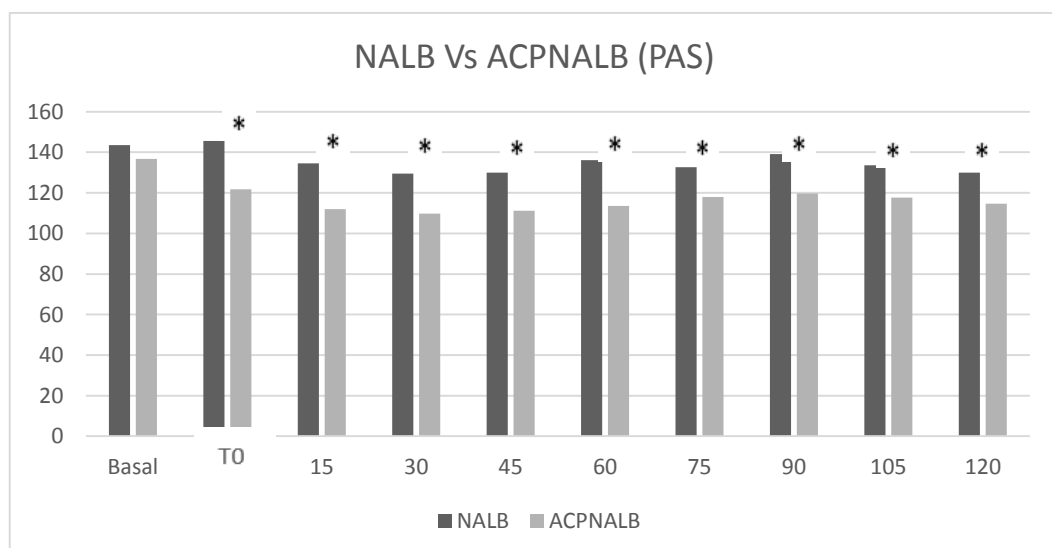


Figura 7 – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Sistólica de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significante entre os grupos pelo ($p < 0,05$).

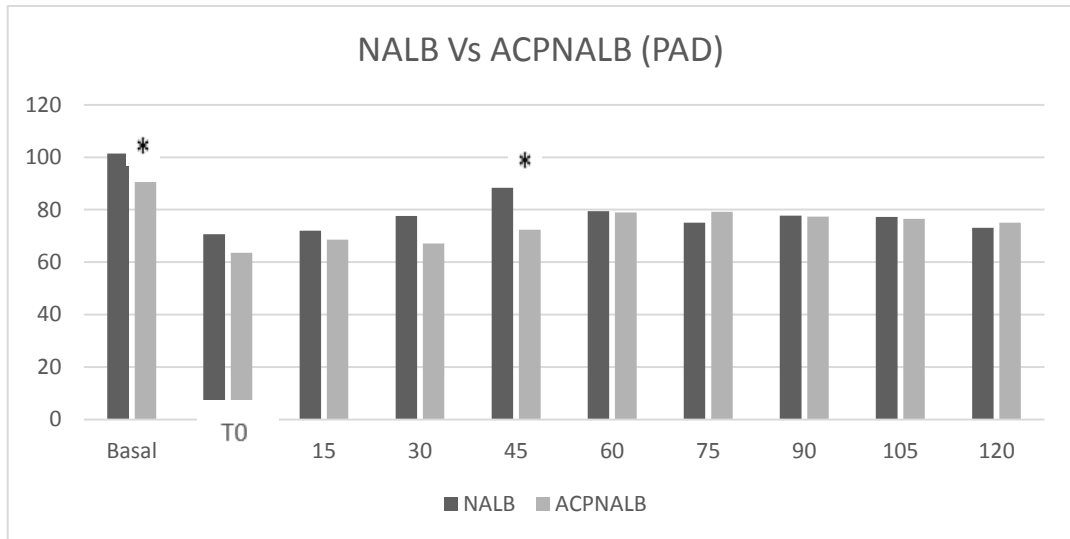


Figura 8 – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Diastólica de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

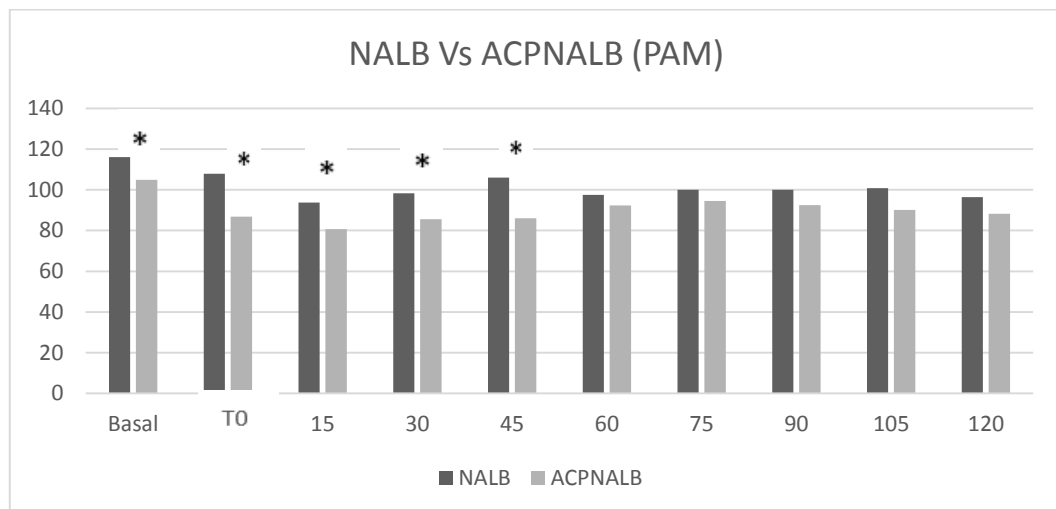


Figura 9 – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Média de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Ambos os grupos apresentaram diminuição nos valores de temperatura corporal em relação ao momento basal, e houve diferença entre os grupos, sendo que o grupo ACPNALB apresentou valores inferiores ao grupo NALB nos tempos: T30, T60, T90 e T120 (Tabela 1).

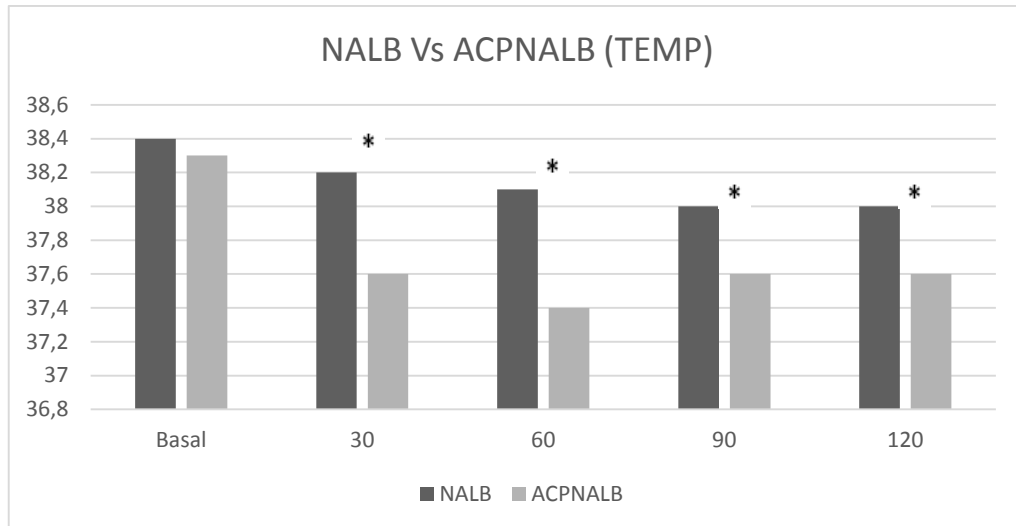


Figura 10 – Representação gráfica dos valores médios de Temperatura de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$).

Quanto à sedação, o grupo ACPNALB apresentou diferença estatística significante em relação ao grupo NALB, demonstrando escores superiores ao último nas duas escalas. Na ENS, do T0 ao T120; e na END, do T0 ao T120 (Tabela 3).

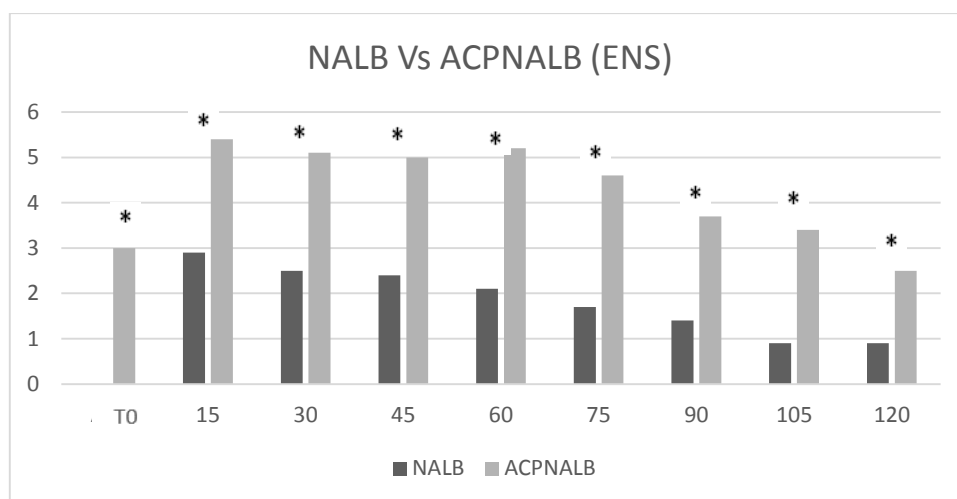


Figura 11 – Representação gráfica dos valores médios do Grau de Sedação, avaliados pela ENS, de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$).

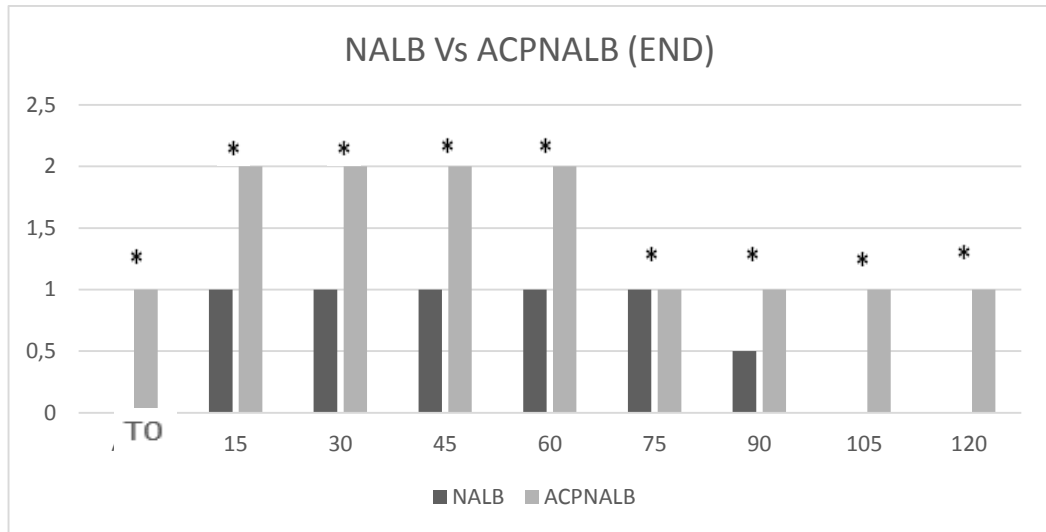


Figura 12 – Representação gráfica dos valores de mediana do Grau de Sedação, avaliados pela END, de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou nalbufina associada à acepromazina (ACPNALB) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

4.2 Comparação Nalbufina – Butorfanol

A comparação entre a nalbufina e o butorfanol confrontou os valores dos diferentes momentos de avaliação nos grupos com os opioides aplicados isoladamente (item 4.2.1) e associados à acepromazina (4.2.2).

4.2.1 Comparação Nalbufina – Butorfanol (Isolados)

Em relação à frequência cardíaca (FC) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Quanto à frequência respiratória (FR) no T30 e no T120 o grupo BUT apresentou valores inferiores quando comparado ao grupo NALB (valores médios grupo BUT: 23,5 e 22,5 e grupo NALB: 30 e 29 respectivamente) (Tabela 1).

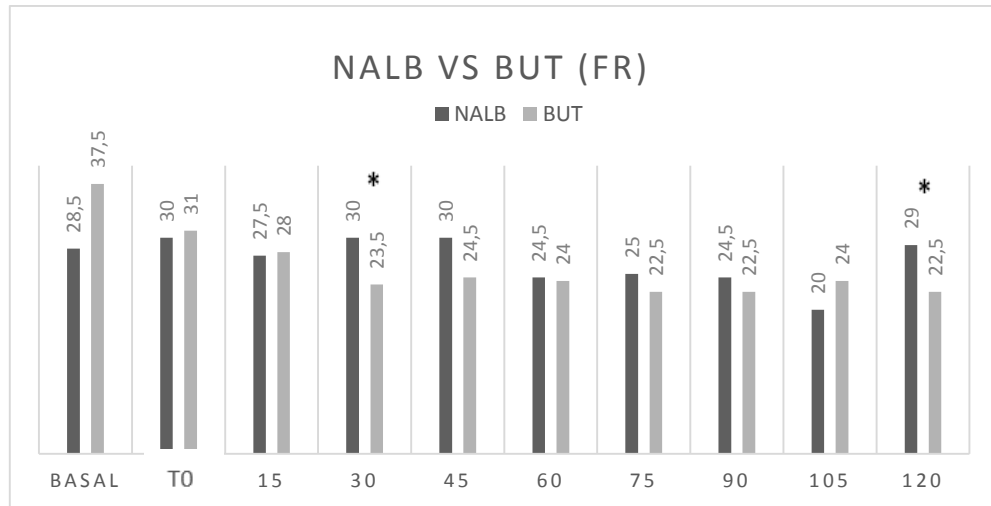


Figura 13 – Representação gráfica dos valores médios de Frequência Respiratória de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

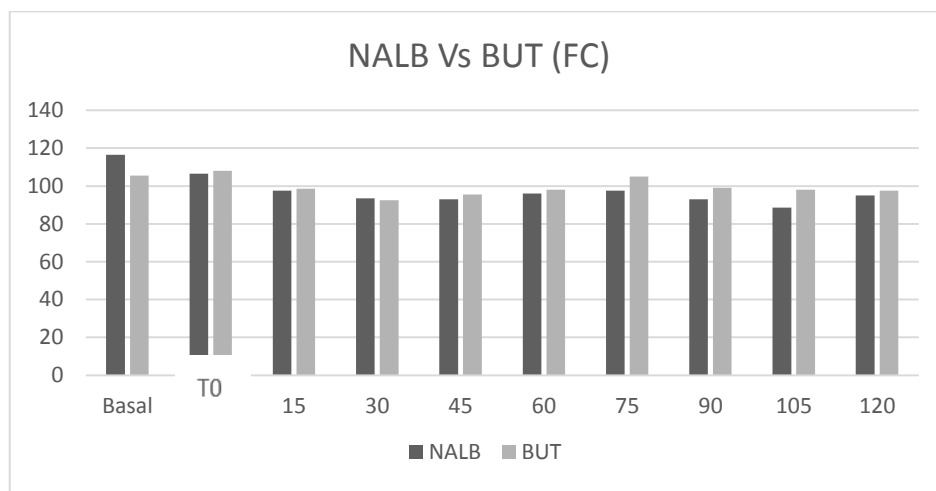


Figura 14 – Representação gráfica dos valores médios de Frequência Cardíaca de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Não houve diferença entre os grupos em relação à PAS. Houve diferença entre os grupos na PAD e na PAM. O grupo BUT apresentou valores pressóricos inferiores ao grupo NALB nos períodos: momento Basal e T45 na PAD, e no momento Basal e T0 na PAM (Tabela 2).

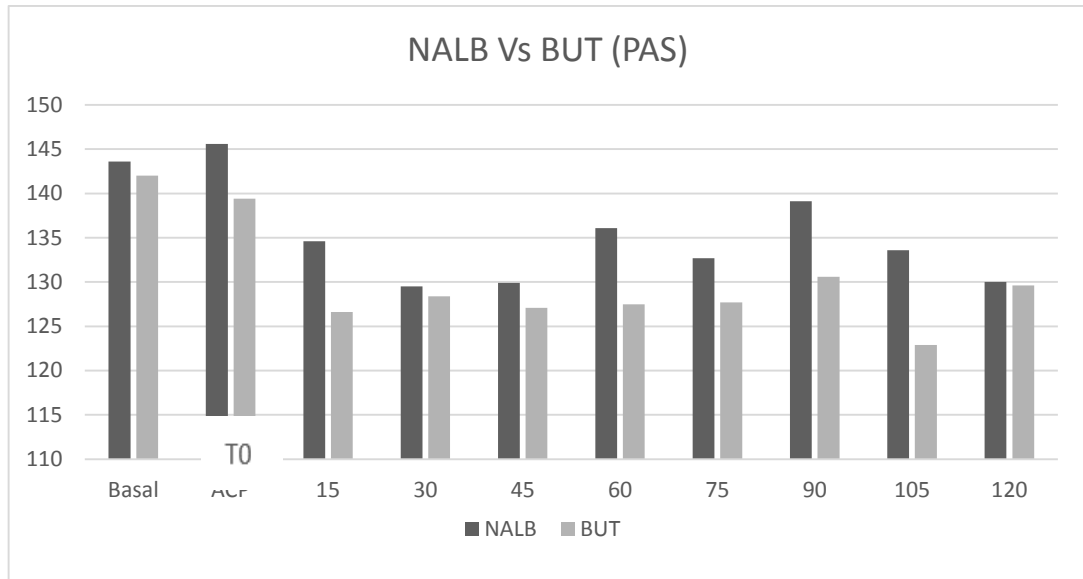


Figura 15 – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Sistólica de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

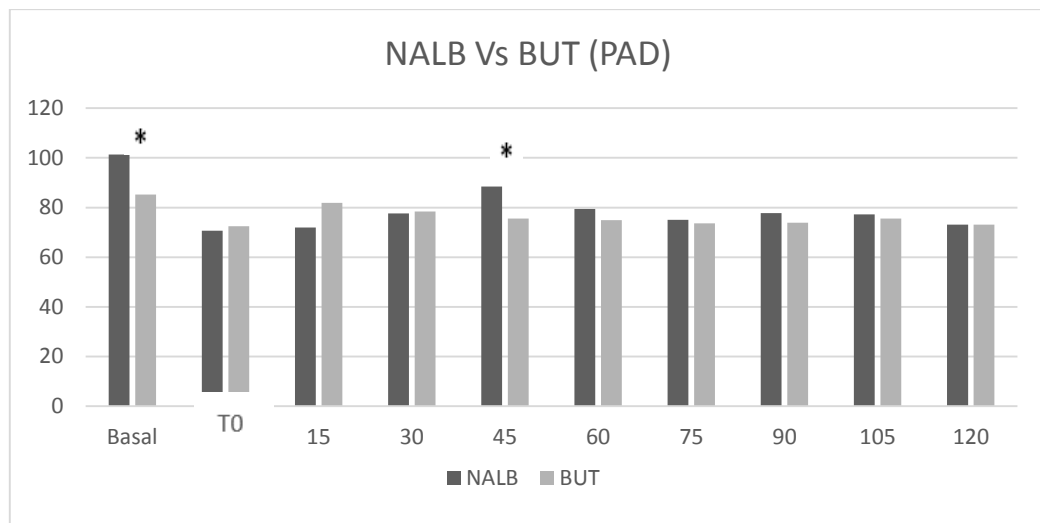


Figura 16 – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Diastólica de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

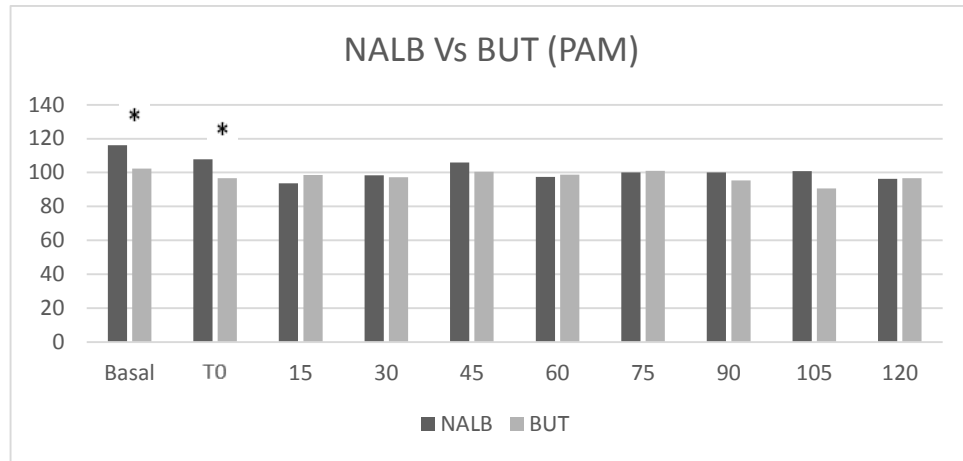


Figura 17 – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Média de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$).

Ambos os grupos, em todos os tempos (T30, T60, T90 e T120), tiveram os valores de temperatura reduzidos quando comparados ao momento Basal. O grupo BUT apresentou valores inferiores de temperatura nos tempos: T60, T90 e T120, em relação ao grupo NALB (Tabela 1).

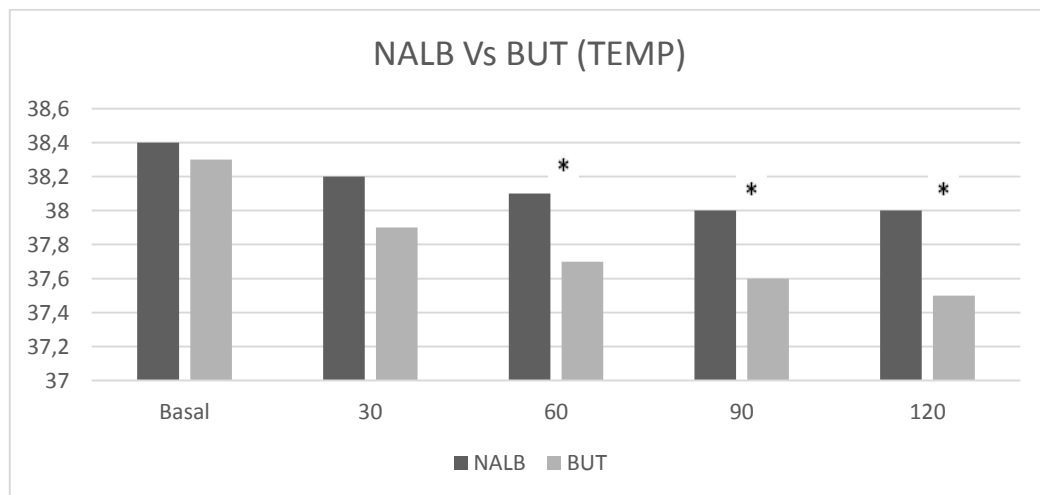


Figura 18 – Representação gráfica dos valores médios de Temperatura de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$).

A administração de solução salina nos grupos NALB e BUT não produziu sedação nos cães, assim no T0 ambos os grupos tiveram mediana zero na END, e média zero na ENS

respectivamente (Tabela 3). Em ambos os grupos a administração dos opioides promoveu incremento nos escores de sedação ao longo do tempo.

Na ENS, após a administração do opioide, houve incremento sedativo em relação ao T0 do T15 ao T75 (valores médios: 2,9; 2,5; 2,4; 2,1 e 1,7 respectivamente – sedação leve) no grupo NALB, e do T15 ao T120 (valores médios: 4,4; 5,2; 4,7; 4,4; 4,7; 4,5; 2,9 e 1,6 respectivamente – sedação de leve a moderada), no grupo BUT. No intervalo de T15 a T105 o grupo NALB apresentou diferença estatística significativa em relação ao grupo BUT demonstrando escores de sedação inferiores ao último (Tabela 3).

Na END, também houve variações no grau de sedação ao longo do tempo em relação ao T0 após a administração do opioide; no grupo NALB houve diferença do T15 ao T75 (escore 1 – sedação leve), o grupo BUT demonstrou incremento sedativo do T15 ao T120 (escore 1 – sedação leve). Houve diferença entre os grupos do T30 ao T105, onde o grupo NALB apresentou escores de sedação estatisticamente inferiores ao grupo BUT (Tabela 3).

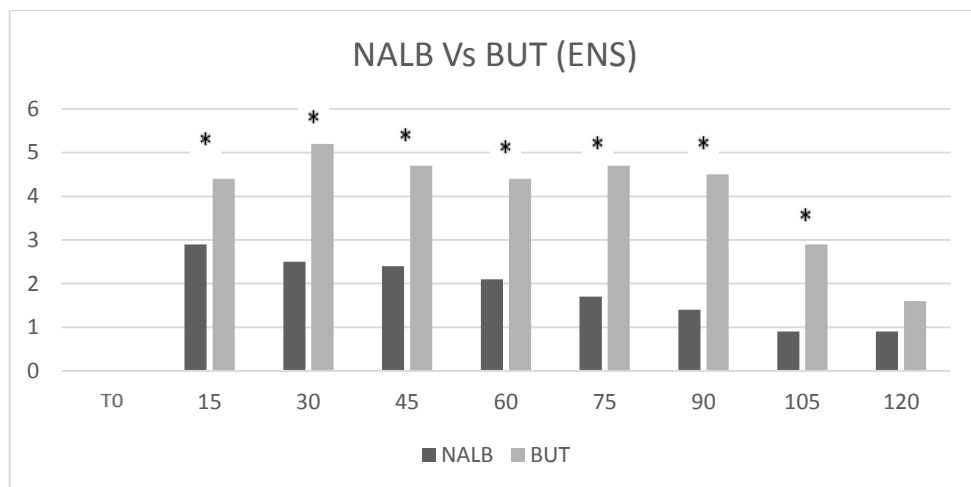


Figura 19 – Representação gráfica dos valores médios do Grau de Sedação, avaliados pela ENS, de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$).

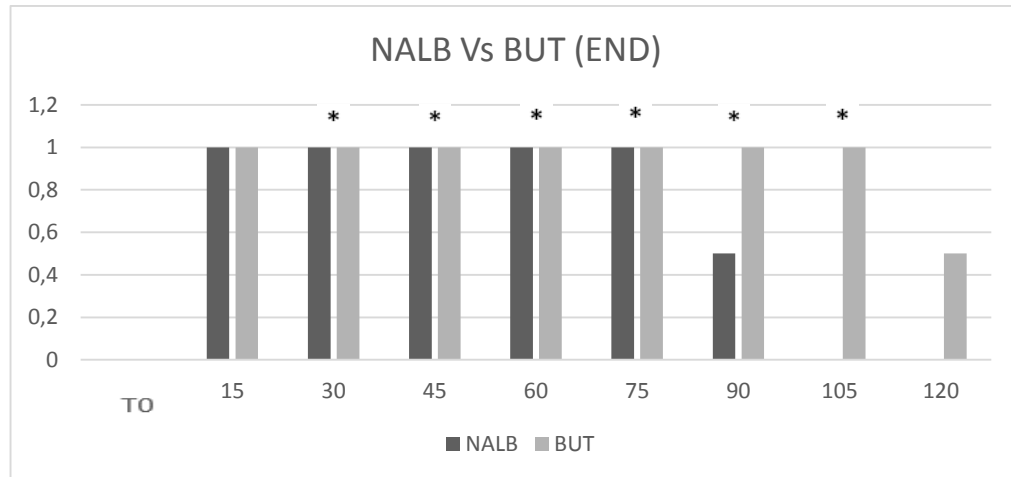


Figura 20 – Representação gráfica dos valores de mediana do Grau de Sedação, avaliados pela END, de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (NALB) ou butorfanol (BUT) ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

4.2.2 Comparação Nalbufina – Butorfanol (Associados a Acepromazina)

No T120 o grupo ACPNALB apresentou valores de frequência cardíaca (FC) inferiores ao grupo ACPBUT. Não houve diferença em relação à frequência respiratória (FR) entre os grupos, exceto no T0 quando o grupo ACPNALB teve média inferior ao grupo ACPBUT (Tabela 1). Não houve diferença significativa entre os grupos ACPNALB e ACPBUT em relação à pressão arterial (PAS, PAD e PAM) (Tabela 2).

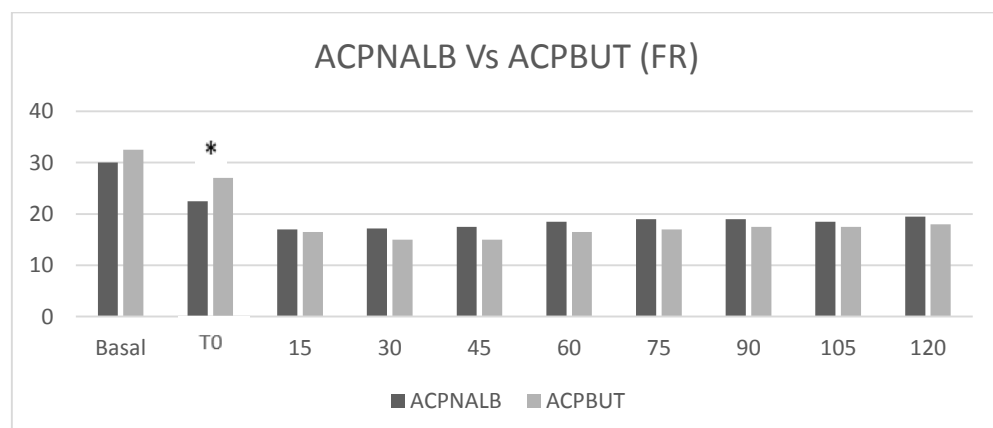


Figura 21 – Representação gráfica dos valores médios de Frequência Respiratória de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBUT) associados a acepromazina ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

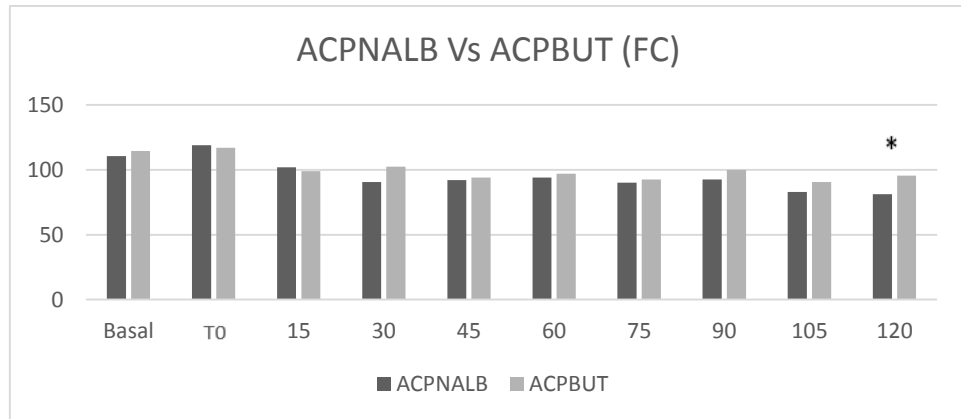


Figura 22 – Representação gráfica dos valores médios de Frequência Cardíaca de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBUT) associados a acepromazina ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

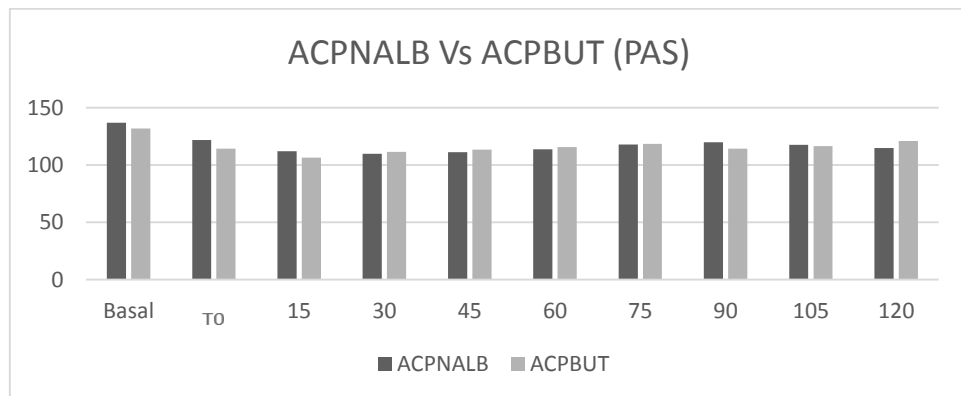


Figura 23 – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Sistólica de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBUT) associados a acepromazina ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

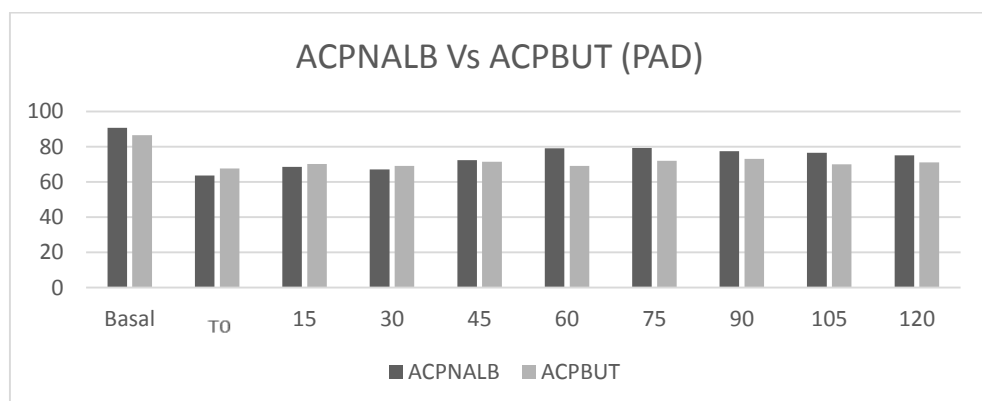


Figura 24 – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Diastólica de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBT) associados a acepromazina ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$).

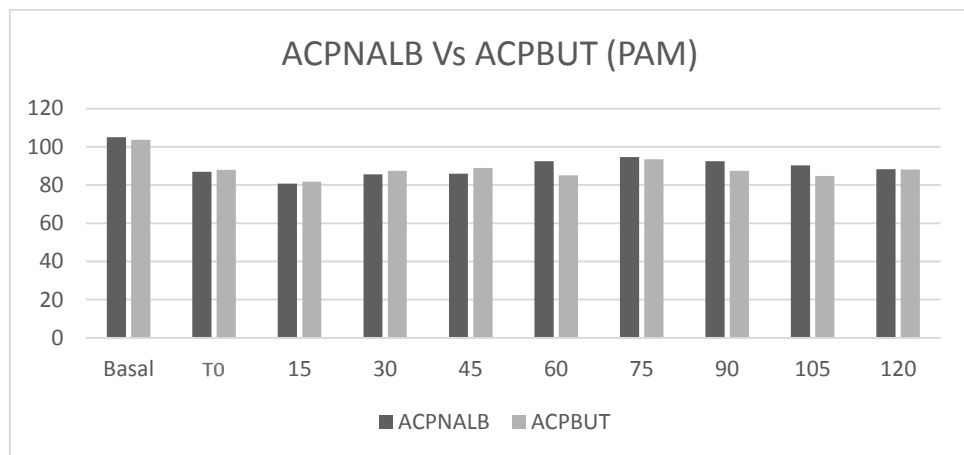


Figura 25 – Representação gráfica dos valores médios de Pressão Arterial Média de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBT) associados a acepromazina ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$).

Não houve diferença em relação à temperatura (TEMP) entre os grupos ACPNALB e ACPBT, mas ambos apresentaram diminuição deste parâmetro em relação ao momento basal em todos os tempos (Tabela 1).

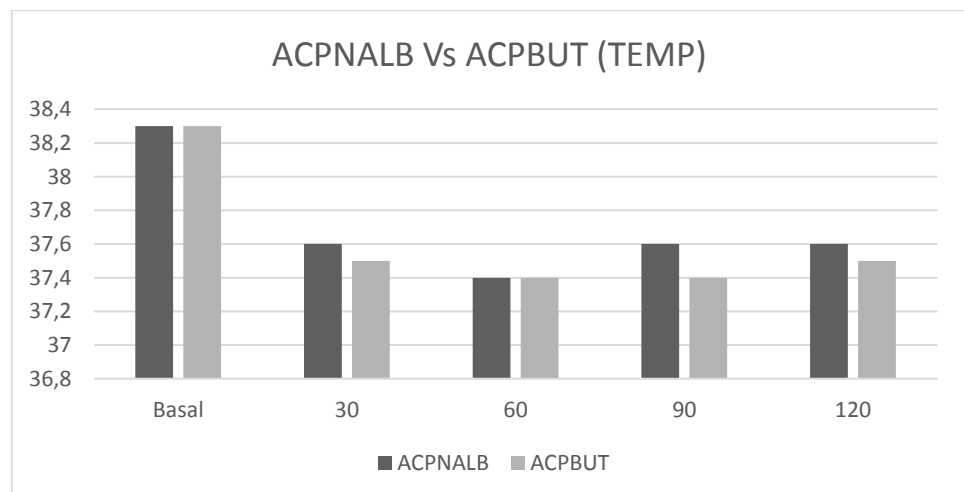


Figura 26 – Representação gráfica dos valores médios de Temperatura de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBUT) associados a acepromazina ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$).

A administração da acepromazina resultou em sedação leve nos cães. No T0 ambos os grupos, ACPNALB e ACPBUT, tiveram mediana 1,0 na END, e média 3,0 e 3,2 na ENS respectivamente (Tabela 3). Nos dois grupos a administração dos opioides promoveu incremento nos escores de sedação ao longo do tempo.

Na ENS, após a administração do opioide, houve incremento sedativo em relação ao T0 do T15 ao T75 (valores médios: 5,4; 5,1; 5,0; 5,2 e 4,6 respectivamente – sedação moderada) no grupo ACPNALB, e do T15 ao T105 (valores médios: 5,6; 5,6; 6,0; 6,0; 5,5; 5,4 e 5,2 respectivamente – sedação moderada), no grupo ACPBUT. Nos tempos, T90 e T105 o grupo ACPNALB apresentou diferença estatística significativa em relação ao grupo ACPBUT demonstrando escores de sedação inferiores ao último (Tabela 3).

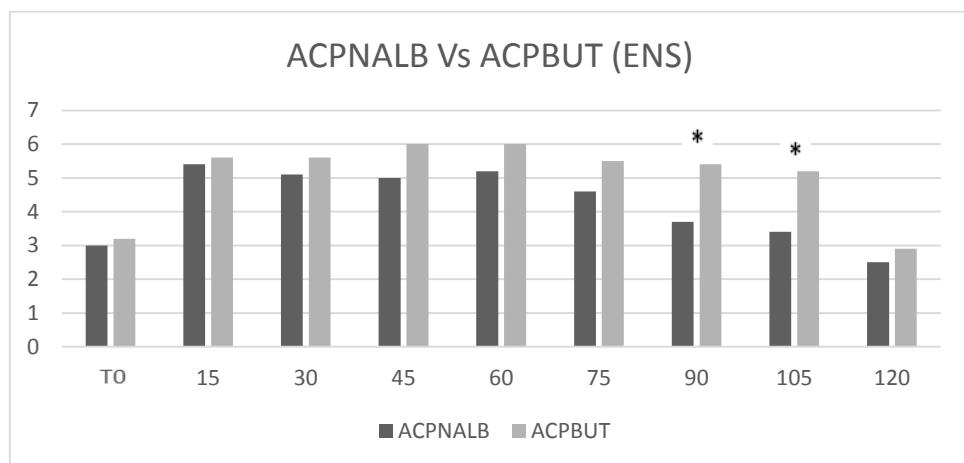


Figura 27 – Representação gráfica dos valores médios do Grau de Sedação, avaliados pela ENS, de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBUT) associados a acepromazina ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$).

Na END, também houve variações no grau de sedação ao longo do tempo em relação ao T0 após a administração do opioide; no grupo ACPNALB houve diferença do T15 ao T60

(escore 2 – sedação moderada), e do T105 ao T120 (escore 1 – sedação leve). Já o grupo ACPBUT demonstrou incremento sedativo do T15 ao T90 (escore 2 – sedação moderada), e grau de sedação inferior em relação ao T0 no T120 (escore 1 – sedação leve). Houve diferença entre os grupos do T60 ao T105, onde o grupo ACPNALB apresentou escores de sedação estatisticamente inferiores ao grupo ACPBUT (Tabela 3).

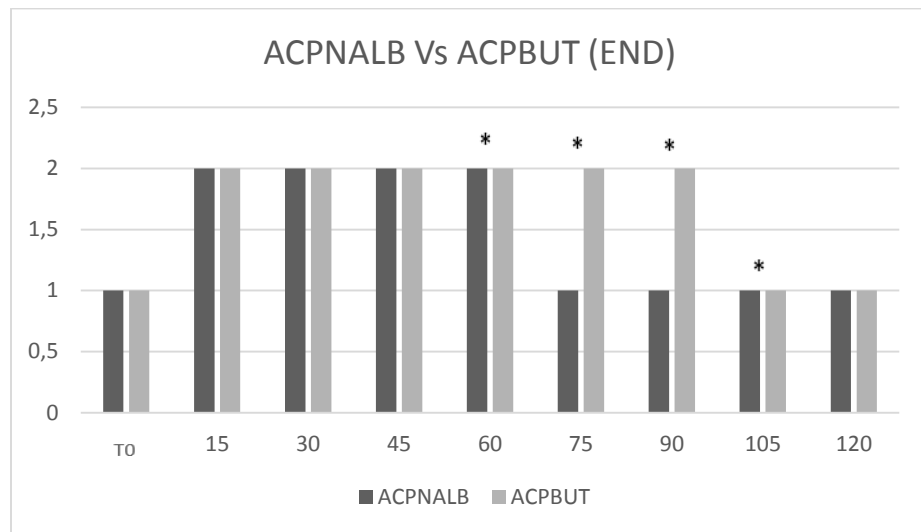


Figura 28 – Representação gráfica dos valores mediana do Grau de Sedação, avaliados pela END, de oito cães submetidos à aplicação de nalbufina (ACPNALB) ou butorfanol (ACPBUT) associados a acepromazina ao longo do período de observação.

OBS: * representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

5 DISCUSSÃO

Através do uso de metodologia diferente dos principais estudos com sedação utilizando a nalbufina em cães, o presente trabalho avaliou esse opióide de forma isolada e associada à acepromazina, comparando-a ao butorfanol. Quando utilizada de forma isolada a nalbufina promoveu sedação leve; associando-a à acepromazina ocorre incremento sedativo e a sedação passa a ser moderada. O butorfanol quando utilizado isolado promove sedação leve superior à da nalbufina e ao ser associado à acepromazina também promove sedação moderada, que se estende por um período superior quando comparada à associação nalbufina acepromazina.

Os mínimos efeitos adversos dos opioides agonistas antagonistas sobre o sistema respiratório e cardiovascular (TRANQUILLI et al., 2013) os qualificam junto ao arsenal terapêutico da anestesia veterinária, e supõe-se que o butorfanol seja o representante desta classe mais utilizado na rotina clínica no Brasil. Muito se sabe sobre seus efeitos cardiovasculares e sedativos, fato que estimula e ampara seu uso; entretanto depara-se, no momento atual, com algumas dificuldades na aquisição da sua apresentação veterinária (Turbogesic®), o que talvez explique o aumento do seu custo, fazendo com que algumas instituições, privadas e particulares, tenham que importar esse fármaco de outros países.

Nesse cenário a nalbufina pode surgir como uma alternativa ao butorfanol, porém os trabalhos encontrados na literatura não dão informações consistentes sobre o tempo e grau de sedação obtido, através da avaliação por escalas de sedação, e muito pouco se fala sobre as ações cardiovasculares e respiratórias quando esse fármaco é utilizado. Além disso, não foi possível obter-se informação de literatura sobre a comparação entre esses dois opioides agonistas antagonistas.

No presente estudo foi utilizado um delineamento inteiramente casualizado (randomizado), havendo também a preocupação em se avaliar o tempo de sedação por um período maior aos utilizados nos trabalhos anteriores. Para garantir adequada absorção e biodisponibilidade de todos os fármacos utilizou-se a via intravenosa como via de administração, diferentemente do que foi utilizado por Lester et al. (2003), que optaram pela via subcutânea, o que pode-se considerar que tenha influenciado na absorção e biodisponibilidade dos medicamentos. Nesses estudos também não fica claro como foi a participação dos observadores; no presente trabalho utilizou-se um único avaliador, o qual desconhecia os tratamentos empregados.

O grau de sedação leve observado com a nalbufina isoladamente era esperado, com base no relato de Lester et al. (2003), e na informação que a administração dos agonistas kappa (κ), de forma isolada, produz este nível de sedação (MUIR, 2002). Com os dados obtidos foi possível definir-se o período de sedação (60 minutos – nalbufina; 105 minutos – butorfanol), e que o butorfanol produz um grau de sedação superior à nalbufina, ambos utilizados de forma isolada.

Todos os animais selecionados a participar desse ensaio eram saudáveis, e sabe-se que os opioides não produzem sedação eficiente nesse grupo de pacientes, sendo esta mais pronunciada em animais já deprimidos (PADDLEFORD et al., 1999). Assim, com os resultados obtidos nesse estudo espera-se encontrar escores sedativos maiores ao administrar esses opioides em animais que não sejam hígidos.

Sabe-se que o aparelho cardiovascular é pouco afetado quando se utiliza nalbufina, em doses terapêuticas (OTERO et al., 2005). O presente estudo reforça a literatura, uma vez que embora tenha havido redução nos parâmetros cardiovasculares (frequência cardíaca e pressão arterial), em relação ao momento basal, quando a nalbufina foi aplicada de forma isolada (grupo NALB), essa diminuição não teve importância clínica, não havendo em nenhum momento episódios de bradicardia e hipotensão. Os resultados encontrados com a utilização do butorfanol de forma isolada foram muito semelhantes, o que era de se esperar uma vez que esses opioides são da mesma classe.

Sabe-se que a depressão respiratória promovida pelos opioides é mais pronunciada quando utiliza-se agonistas μ do que com os agonistas κ (HALL et al., 2001). A nalbufina comporta-se como um agonista-antagonista, sendo a depressão respiratória limitada pelo efeito teto (OTERO et al., 2005). Neste estudo a frequência respiratória diminuiu ao longo do tempo quando a nalbufina foi utilizada isoladamente, em relação ao momento basal, assim como o grupo butorfanol isolado, porém nenhum animal, em nenhum momento, apresentou apneia ou cianose de mucosas. Como não foi realizada a análise dos gases não pode ser determinado se ocorreu depressão respiratória.

O objetivo de associar-se acepromazina à nalbufina era promover incremento sedativo, que ocorreu como já era esperado; a sedação de leve passou a moderada, segundo a pontuação em ambas as tabelas de avaliação da sedação, ENS e END; assim quando for necessária uma sedação moderada, que perdure por 45 a 60 minutos a associação da nalbufina (na dose de 0,5 mg.kg⁻¹, por via intravenosa) com a acepromazina (na dose de 0,05 mg.kg⁻¹, por via

intravenosa) se apresenta como opção. Comparando-se os grupos nalbufina associada e isolada chama atenção a diminuição nos valores de pressão arterial (PAS, PAD e PAM) e de temperatura no grupo associado, o que pode inviabilizar o uso dessa associação em alguns pacientes, principalmente aqueles que apresentem instabilidade do ponto de vista cardiovascular e térmico. O uso de doses de acepromazina inferiores às utilizadas nesse estudo parece ser uma opção na tentativa de minimizar esses efeitos, explicados pela atuação desse fármaco promovendo bloqueio periférico dos receptores α -1 vasculares e a depressão do centro vasomotor no hipotálamo (CORTOPASSI; FANTONI, 2009).

Não houve nenhuma diferença nos valores de pressão arterial e de temperatura ao comparar-se os grupos nalbufina e butorfanol, ambos associados à acepromazina; quanto à frequência cardíaca e respiratória o comportamento foi muito parecido exceto em alguns momentos que não apresentaram importância clínica. Assim, com base nos dados obtidos, quando utilizados de forma associada à acepromazina esses opioides parecem ser muito similares do ponto de vista cardiovascular, respiratório e térmico. Segundo Otero et al., (2005), a nalbufina em associação com tranquilizantes maiores produz um efeito sedativo de menor intensidade que o butorfanol e este, ao ser associado à acepromazina, promove sedação de moderada a profunda. O autor não relata as doses e a via de administração utilizadas, as quais podem justificar a diferença em relação aos resultados aqui apresentados, quando não se obteve escore de sedação profunda em nenhum animal, em nenhum momento, utilizando-se o butorfanol junto à acepromazina; o escore máximo de sedação obtido com essa associação foi moderado. No presente estudo obteve-se efeitos sedativos de intensidade similares (sedação moderada) quando associou-se acepromazina tanto à nalbufina quanto ao butorfanol, porém com diferença na duração do efeito, sendo que o grupo do butorfanol associado à acepromazina teve a duração do efeito sedativo mais prolongado em relação ao grupo nalbufina associado a acepromazina.

Os efeitos da acepromazina e dos opioides nos mecanismos de termorregulação foram os responsáveis pela diminuição da temperatura em todos os grupos em relação ao momento basal. Os fenotiazínicos promovem redução da temperatura corpórea devido à vasodilatação periférica, redução na atividade musculoesquelética e depressão do centro termorregulador do hipotálamo (THURMON et al., 1996; HALL et al., 2001). Os opioides de forma isolada por si só afetam o sistema termorregulador hipotalâmico (TRANQUILLI et al., 2013), o que foi confirmado nesse estudo. A administração do butorfanol apresentou valores inferiores quando comparado ao grupo nalbufina, ambos de forma isolada, 60 minutos após a administração do opioide, perdurando até o fim da avaliação desse parâmetro (120 minutos); na literatura não

foram encontrados estudos comparando esses dois fármacos de forma isolada e assim o resultado encontrado nesse trabalho mostra-se inédito e sem respaldo literário. A avaliação utilizando animais normotérmicos pode indicar que a nalbufina seja uma melhor opção em relação ao butorfanol, em animais instáveis do ponto de vista térmico.

O cenário de utilização da nalbufina na clínica de pequenos animais aponta para ampliação de seu uso como sedativo em animais instáveis, bem como na reversão dos efeitos de opioides agonistas totais. Os resultados apresentados demonstram a manutenção da estabilidade cardiorrespiratória com aplicação deste fármaco e, mesmo tendo sido obtidos em animais hígidos, indicam um benefício potencial da sua utilização nos pacientes críticos. Ainda, o maior conhecimento obtido sobre as características de sedação do fármaco, respaldam sua aplicação como antagonista opioide, tema que deve ser expandido visando maior aplicabilidade clínica.

6 CONCLUSÃO

Os aparelhos cardiovascular e respiratório são pouco afetados quando utiliza-se a nalbufina em doses terapêuticas.

Não foram reveladas diferenças relevantes do ponto de vista cardiorrespiratório da nalbufina em relação ao butorfanol.

Nalbufina isolada produz sedação leve, com duração de 60 minutos.

Quando isolados, o butorfanol produz grau de sedação superior ao da nalbufina.

Associados à acepromazina, ambos alcançam nível de sedação moderada, que com o butorfanol se estende por mais tempo.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRUNSON, D.B.; MAJORS, L.J. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morfine, xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbufine in the horse, using dental dolorimetry. **American Journal of Veterinary Research**, v.48, n.7, p. 1087-91, 1987.

CORNICK, J. L.; HARTSFIELD, S. M. Cardiopulmonary and behavioral effects of combinations of acepromazine/ butorphanol and acepromazine/oxymorphone in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 200, p. 1952–1956, 1992.

CORTOPASSI, S. G.; FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Rocca. v. 1, 2. ed, p. 217-227, 2009.

FLECKNALL, P. A.; KIRK, A. J. B.; LILES, J. H. Post-operative analgesia following thoracotomy in the dog: an evaluation of the effects of bupivacaine intercostals nerve block and nalbuphine on respiratory function. **Laboratory Animal Science**, v. 25, p. 319-324, 1991.

GOMES, V. H.; MONTEIRO, E. R.; DIAS, R. S.; OLIVEIRA, R.L.; SILVA, M. F.A.; COELHO, K. Comparison of the sedative effects of morphine, meperidine or fentanyl, in combination with acepromazine, in dogs. **Ciência Rural**, v. 41, p. 1411-1416, 2011.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. Principles of sedation, analgesia and premedication. In: **Veterinary Anaesthesia**. Londres: W.B.Saunders, 10 ed, p. 75–112, 2001.

HELLEBREKERS, L. J.; KEMME, R. M.; VANWANDELEN, R. W. Nalbuphine as a post-operative analgesic in the dog a comparison with buprenorphine. **J. Vet. Anaesth**, v. 21, p. 40, 1994.

LESTER, P. A.; JAMES, S. G.; PETER, W. H.; KHURSHEED, M.; ANN, E. W. The Sedative and Behavioral Effects of Nalbuphine in Dogs. **American Association for Laboratory Animal Science**, v. 42, n. 4, 2003.

MOLINARI, C. E.; BELÁ, M.; GONZÁLEZ, F.; SCHIAFFI, A. El clorhidrato de nalbufina. Su utilizacion en la anestesia general de los caninos. **Veterinaria Argentina**, v. 7, n. 67, p. 456-63, 1990.

MONTEIRO, E. R.; RODRIGUES, A. J.; ASSIS, H. M.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J. G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p. 25-33, 2009.

MOORE, A. S.; RAND, W. M.; BERG, J. Evaluation of butorphanol and cyproheptadine for prevention of cisplatin-induced vomiting in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 205, p. 441–443, 1994.

MUIR, W. W. Drugs used to treat pain. In: **Handbook Veterinary Pain Management**. Mosby, St Louis, USA. p. 142–163, 2002.

O'HAIR, K.C.; DODD, K.T.; PHILLIPS, Y.Y.; BEATTIE, R.J. Cardiopulmonary Effects of Nalbuphine Hydrochloride and Butorphanol Tartarate in Sheep. **Laboratory Animal Science**, v.38, n.1, p. 58-61, 1988.

OTERO, P. E. Drogas Analgésicas. In: **Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. São Paulo: InterBook, 1. ed, p. 96-110, 2005.

PALLASCH, T. J.; GILL, C. J. Butorphanol and Nalbuphine: A pharmacologic comparison. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol**, v. 59, p. 15-20, 1985.

PADDLEFORD, R. R. In: **Manual of Small Animal Anesthesia**. Philadelphia, Saunders Company, 2. ed, p. 371, 1999.

POPOVIC, N. A.; MULLANE, J. F.; YHAP, E. O. Effects of acetylpromazine maleate on certain cardiorespiratory responses in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 33, p. 1819–1824, 1972.

SCHMIDT, W. K.; WILLIAN, S. T.; GREGORY, S. S.; DEWEY, H. S. Nalbuphine. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 14, p. 339-362, 1985.

SAWYER, D. C.; ANDERSON, D. L.; SCOTT, J. B. Cardiovascular effects and clinical use of nalbuphine in the dog. **Veterinary Surgery**, v. 17, p. 160-79, 1988.

STEPIEN, R. L.; BONAGURA, J. D.; BEDNARSKI, R. M. Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 56, p. 78–84, 1995.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: **Veterinary Anesthesia**. Williams & Wilkins, Baltimore, USA. p. 183–209, 1996.

TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. Opióides, Anti-inflamatórios não Esteroidais e Analgésicos Adjuvantes. In: **Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Rocca. 4. ed, p. 270–304, 2013.

TRIM, C. M. Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 44, p. 329–331, 1983.

TURNER, D. M.; ILKIW, J. E.; ROSE, R. J. Respiratory and cardiovascular effects of five drugs used as sedatives in the dog. **Australian Veterinary Journal**, v. 50, p. 260–265, 1974.

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

WARDD, C. F. Butorphanol and Nalbuphine: Two New Potent Analgesic Agents. **Western Journal of Medicine**, v. 135, p. 395-396, 1981.