



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CAMPUS II – AREIA-PB
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

KAMILA AYSHA SPINELLIS DOMINGOS

**NALBUFINA E MIDAZOLAM INTRANASAL COMO MEDICAÇÃO PRÉ-
ANESTÉSICA EM GATAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA**

**AREIA
2018**

KAMILA AYSHA SPINELLIS DOMINGOS

**NALBUFINA E MIDAZOLAM INTRANASAL COMO MEDICAÇÃO PRÉ-
ANESTÉSICA EM GATAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária pela
Universidade Federal da Paraíba.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Simone Bopp.

**AREIA
2018**

KAMILA AYSHA SPINELLIS DOMINGOS

**NALBUFINA E MIDAZOLAM INTRANASAL COMO MEDICAÇÃO PRÉ-
ANESTÉSICA EM GATAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária pela Universidade Federal da Paraíba.

Aprovado em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dra. Simone Bopp
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

M.V. Thaís Ribeiro Félix

M.V. Francisco Charles dos Santos

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus e a Nossa Senhora, que sempre olharam por mim, me protegendo com o manto sagrado e iluminando meu caminho em todos os momentos, principalmente nos quais eu duvidei deles e de mim. Dedico também este trabalho às três mulheres e ao grande homem da minha vida, minha avó Crizelda, minha mãe Celeide, minha tia, madrinha e segunda mãe Cleide e meu avô Zuca, pelos quais fui moldada e sempre protegida e amada, e aos quais em minhas memórias procurei por seus ensinamentos e lembranças, nos momentos em que quis desistir, para encontrar forças e motivos para me levantar e seguir em frente. E a minha família, que uniu forças para manter o sonho vivo e tomou esta grande aventura como sendo sua, assim como meus queridos amigos, que se fizeram família enquanto a minha estava distante, chegando sempre nos momentos certos com aqueles abraços e palavras de conforto, às vezes, até broncas e lições de vida, entre muitos outros momentos pelos quais sou grata. A todos que fizeram parte da minha história, ficando ao meu lado nos melhores e piores momentos torcendo sempre pelo meu sucesso e tentando torná-lo realidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado a minha família do jeitinho que ela é, pois sem eles eu não seria a mulher que me tornei, agradeço por ter permitido que eu chegasse até aqui, por ter me dado forças, me protegido e colocado no meu caminho as pessoas certas nos momentos certos. Assim como a Nossa Senhora que tenho certeza que sempre intercedeu por mim e me mantém acolhida sob seu manto sagrado.

Agradeço a Vovô Zuca que, apesar de ter partido enquanto eu ainda era muito jovem, o seu amor e carinho por mim eram tão grande que me deixou inúmeras lembranças vívidas e lições de vida impressas na mente, na alma e coração, as quais para sempre levarei comigo e com certeza passarei a frente, assim propagando e preservando sua alegria, seu amor, sua sabedoria, sua memória, seu legado.

Agradeço a Vovó Crizelda, que desde bebê me protegeu, me amou, me criou e de tudo fez por mim, sem nunca me deixar faltar nada.

Agradeço a Mainha (Celeide), mulher na qual sempre me inspirei e observei, admirando sua tamanha inteligência e desejando vividamente que tivesse passado geneticamente para mim, e assim observando, aprendi que 90% é esforço e constante busca. Agradeço por me mostrar todos os dias sua força, coragem e alegria em superar os obstáculos de cada dia. Agradeço por me amar e, principalmente, por amar ao próximo muitas vezes mais que a si mesma, assim me ensinando mais uma lição de vida.

À tia Cleide, minha madrinha, minha segunda mãe, eu agradeço por ter me dado o mundo, por ter me dito os não que eu precisava, assim como os beijos, abraços e incentivos. Agradeço por sempre acreditar em mim e por me olhar como se eu fosse a número um do mundo em tudo, pois através desse teu olhar é que eu tiro a certeza de que eu posso ser o que quiser e alcançar qualquer objetivo que eu traçar. Agradeço por ser a guerreira que você é e por amar da forma incondicional que a senhora ama. Agradeço por me amar independente de qualquer coisa.

Às minhas tias e tios, obrigada por terem abraçado meu sonho e por criarem essa rede de apoio, amor e segurança. Às minhas primas e primos, agradeço pelo amor, pelas palavras de incentivo, pelas brincadeiras, pelos laços que formamos.

À Prof. Dra. Simone, obrigada por ter aceitado me orientar e pela paciência necessária para fazê-lo. Obrigada por ser esse exemplo de profissional e pelas aulas tão maravilhosas e didáticas que fizeram eu me encantar pela Anestesiologia.

À Med. Vet. Thaís, obrigada não só por aceitar participar da minha banca, mas por me incentivar todos os dias no estágio, obrigada por puxar minha orelha, mas principalmente obrigada por achar tempo e paciência para me ensinar. Eu a admiro e respeito de coração. Obrigada!

Às minhas melhores e mais antigas amigas, Jéssica (além de amiga, prima e irmã), Rayanne, Vanessa, Suzane e Maiara, agradeço pela irmandade, pelo apoio, pelos sorrisos, abraços, choros, comemorações, conselhos, confidências, agradeço por vocês fazerem parte da minha vida. Agradeço poder fazer parte da vida de vocês. Assim como agradeço a Davi, Raquel, Hermínia, Raíssa e Áurea Thereza. Eu só tenho a dizer obrigada a todos vocês, meus amigos. Obrigada pela nossa parceria e companheirismo, obrigada pelo amor e cuidados, obrigada por me apresentarem ao mundo, obrigada pelas nossas aventuras, obrigada pelas nossas parcerias de dança, pois a noite só termina quando acaba. Obrigada por me arrancarem sorrisos, pelas milhões de gargalhadas e abraços, mas principalmente, obrigada por cada momento em que enxugaram minhas lágrimas, por cada momento em que levantaram meu rosto e me deram a mão para eu levantar, obrigada por acreditarem em mim e torcerem pelo meu sucesso, obrigado por nesse tempo todo junto termos impulsionado um ao outro e crescido como nunca imaginamos que poderíamos crescer. Agradeço a Deus por vocês e por tudo que passamos juntos.

Aos professores, médicos veterinários e funcionários da instituição, sou grata, pois cada um foi importante na formação e na construção do meu ser profissional, contribuindo para meu crescimento cada um à sua maneira. A vocês, todo o meu respeito e admiração.

Aos meus demais colegas de curso e jornada, muito obrigada pela força e momentos que passamos juntos, obrigada pela contribuição de vocês nessa jornada. Tudo que passamos vai ficar para sempre na minha mente e no meu coração.

Aos meus companheiros de experimento Maurílio, Isadora, Eloi, Jesus, Daniel, Judi, Ana Beatriz, Bianca, Amanda e Manoela, obrigado por terem entrado nessa empreitada comigo, por terem dedicado parte do seu tempo para me ajudar, obrigada por tentarem me acalmar e me incentivarem a continuar, obrigada por continuarem dizendo que iria dar certo mesmo nos meus momentos mais desesperados. Ao Maurílio, Isadora e Eloi um especial agradecimento pelas horas perdidas de sono, mas ganhas em conhecimento e por terem dado, literalmente o sangue comigo por esse trabalho depois de tantos arranhões, vocês foram demais. Nunca vou esquecer o que fizeram por mim.

Um especial agradecimento aos animais participantes do experimento, meus queridos pacientes, e aos seus respectivos tutores que depositaram tamanha confiança em mim para cuidar dos seus amados. A vocês deixo um terno abraço de pura gratidão e respeito.

E um último agradecimento a todos os animais que por mim passaram desde a minha infância, principalmente à minha amada Luli (*in memoriam*), melhor amiga e cadela que uma criança poderia sonhar em ter ao seu lado, e Azul, o gatinho mais lindo, fofo, carinhoso, dócil e maravilhoso que esse mundo já viu. A vocês, meus amores, obrigada por me manterem fiel no sonho de criança de ser médica de bichos. E é por vocês, e para vocês, e todos os amiguinhos do mundo animal, que me torno Médica Veterinária e prometo me dedicar cada vez mais e nunca deixar de aprender e me aperfeiçoar para honrar cada um de vocês. Obrigada pelo amor incondicional!

RESUMO

Objetivou-se avaliar a qualidade e duração da analgesia fornecida pela nalbufina na dose 0,3 mg/kg e da sedação ou tranquilização proporcionada pela associação com midazolam na dose 0,3 mg/kg administrados pela via intranasal, como medicação pré-anestésica (MPA), em seis gatas domésticas, hígdas, submetidas à ovariectomia (OH). Frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC), tempo de preenchimento capilar (TPC), pressão arterial sistólica (PAS), temperatura retal (TR) e glicemia foram aferidas no tempo basal (T0), sendo novamente avaliados após 15 e 30 minutos da MPA, T1 e T2, respectivamente. Também foi avaliado o grau de sedação dos animais pela classificação da resposta à manipulação, resposta ao estímulo sonoro, decúbito e posicionamento de cabeça. Durante a cirurgia foram aferidos os mesmos parâmetros dos tempos anteriores, com exceção da glicemia e acréscimo da saturação de oxigênio na hemoglobina, a cada 15 minutos do início da cirurgia (T3 e T4). Uma hora após extubação iniciou-se a avaliação da dor pós-operatória, que começou em T5 e se estendeu até T11, a cada 60 minutos, através da Escala de Avaliação da Dor Aguda da Universidade do Colorado e da Escala de Evolução Nociceptiva, esta última com aferição de FR, FC e TR na sua classificação. Os dados obtidos foram submetidos à análise de variância ANOVA seguida de comparação entre os tempos pelo Teste de Duncan e pelo teste não paramétrico de Dwass, Steel, Critchlow e Fligner, utilizando o pacote PMCMplus. A via intranasal se mostrou efetiva e de excelente absorção, reduzindo o tempo de início de ação dos fármacos. Foram observadas pequenas alterações cardíaca e respiratória, com presença hipoglicemia discreta ocasionada pelo jejum, hipotermia e hipotensão significativa durante a cirurgia. O midazolam produziu excitação nos animais após aplicação da medicação pré-anestésica, demandando aumento da dose de indutor anestésico, e agitação no período pós-operatório imediato, mostrando-se ineficaz para produção de tranquilização ou sedação em gatas pela via intranasal. A nalbufina proporcionou boa analgesia trans-cirúrgica e pós-operatória, com média de 329,5 minutos, sem produzir efeitos colaterais importantes, provando-se segura para utilização em felinos.

Palavras-Chave: Agonista-antagonista. Benzodiazepínico. Felinos.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the quality and duration of analgesia provided by nalbuphine at a dose of 0.3 mg/kg and the sedation or tranquilization provided by the combination with midazolam at a dose of 0.3 mg/kg given in the intranasal route as preanesthetic medication in six healthy adult domestic cats submitted to ovariohysterectomy (OH). Respiratory rate (RR), heart rate (HR), capillary refill time (CRT), systolic blood pressure (SBP), rectal temperature (RT) and glycemia was gauged at basal time (T0), was again evaluated after 15 and 30 minutes of preanesthetic medication, T1 and T2, respectively. The degree of sedation from these animals was also evaluated by classification of response to manipulation, response to sound stimulus, decubitus and head positioning. During the surgery, the same parameters of the previous times were checked, with the exception of glycemia and oxygen saturation increase in hemoglobin, every 15 minutes from the start of surgery (T3 and T4). One hour after extubation the evaluation of the postoperative pain began, which began at T5 and extended until T11, every 60 minutes, through the Acute Pain Assessment Scale of the University of Colorado and the Nociceptive Evolution Scale, the latter with RR, HR and RT in its classification. The data were submitted to analysis of variance ANOVA followed by comparison between the Duncan test times and the non-parametric test of Dwass, Steel, Critchlow and Fligner using the PMCMplus package. The intranasal route showed to be effective and of excellent absorption, reducing the time of onset of action of the drugs. Low cardiac and respiratory changes were observed, with mild hypoglycemia caused by fasting, hypothermia and significant hypotension during surgery. Midazolam produced excitement in the animals after the application of pre-anesthetic medication, requiring an increase in the dose of anesthetic inducer, and agitation in the immediate postoperative period, proving ineffective for the production of tranquilization or sedation by the intranasal route in cats. Nalbuphine provided good trans-surgical and postoperative analgesia, averaging 329.5 minutes, without producing significant side effects, proving to be safe for use in felines.

Keywords: Agonist-antagonist. Benzodiazepine. Felines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Escala da Universidade do Colorado proposta para avaliação da dor aguda em gatos, com escore de zero a quatro (adaptada de HELLYER et al., 2007).....	25
Figura 2-	Escala de Evolução Nociceptiva com escore de zero a 20. MALM et al. (2005).....	26
Figura 3-	Frequência Respiratória (mpm) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).....	27
Figura 4-	Frequência Cardíaca (bpm) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).....	30
Figura 5-	Tempo de Preenchimento Capilar (segundos) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).....	32
Figura 6-	Saturação de Oxigênio na Hemoglobina (mmHg) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).....	33
Figura 7-	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).....	35
Figura 8-	Temperatura Retal (°C) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).....	36
Figura 9-	Glicemia (mg/dL) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).....	38
Figura 10-	Avaliação da analgesia pela Escala da Dor Aguda de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).....	43
Figura 11-	Avaliação da analgesia pela Escala da Evolução Nociceptiva de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Escores utilizados para avaliação da resposta à manipulação em felinos.....	23
Tabela 2-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número animais da Frequência Respiratória (mpm) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	28
Tabela 3-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Frequência Cardíaca (bpm) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	31
Tabela 4-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais do Tempo de Preenchimento Capilar (segundos) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	32
Tabela 5-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Saturação de Oxigênio na Hemoglobina (mmHg) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	33
Tabela 6-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Pressão Arterial Sistólica (mmHg) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	34
Tabela 7-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Temperatura Retal ($^{\circ}$ C) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	37
Tabela 8-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Glicemia (mg/dL) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	38
Tabela 9-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Resposta à Manipulação de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	39
Tabela 10-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Resposta ao Estímulo Sonoro de gatas domésticas tratadas com	

	nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	40
Tabela 11-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais do Decúbito de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	40
Tabela 12-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais do Posicionamento de Cabeça de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	41
Tabela 13-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da avaliação da analgesia pela Escala de Dor Aguda de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	42
Tabela 14-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da avaliação da analgesia pela Escala de Evolução Nociceptiva de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	44
Tabela 15-	Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais dos tempos avaliados de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%: porcentagem	IN: via intranasal	PB: Paraíba
±: mais ou menos	IV: via intravenosa	pH: potencial hidrogênico
°C: graus célsius	K+: potássio	PVPI: iodo povidine
3^a: terceira	kg: quilograma	RM: resposta à manipulação
ad libitum: expressão em latim que significa à vontade	mg/dL: miligrama por decilitro	RR: respiratory rate
ALT: alanine aminotransferase	mg/kg: miligrama por quilograma	RT: rectal temperature
bpm: batimentos por minuto	min: minuto	SBP: systolic blood pressure
Ca²⁺: cálcio	ml/kg/h: mililitro por quilograma por hora	SC: via subcutânea
CAM: concentração alveolar mínima	ml/kg/min: mililitro por quilograma por minuto	SNC: sistema nervoso central
cAMP: monofosfato de adenosina cíclico	ml: mililitro	SPO₂: saturação de oxigênio na hemoglobina
CRT: capillary refill time	mmHg: milímetro de mercúrio	Substância P: neurotransmissor excitatório
ex.: exemplo	MPA: medicação pré-anestésica	T₀: tempo basal
FC: frequência cardíaca	mpm: movimentos por minuto	T₁: primeiro tempo/ 15 min após a MPA
FR: frequência respiratória	n=6: número de indivíduos participando do experimento	T₁₀: décimo tempo / pós-operatório
GABA: ácido gama-aminobutírico	NaCl 0,9%: cloreto de sódio a 0,9%	T₁₁: décimo primeiro tempo / pós-operatório
Gi: proteína G inibitória	OH: ovariectomia	T₂: segundo tempo/ 30 min após a MPA
HR: heart rate	PAM: pressão arterial média	T₃: terceiro tempo / início da cirurgia
HV: hospital veterinário	PAS: pressão arterial sistólica	T₄: quarto tempo/ trans-cirúrgico
IASP: International Association for the Study of Pain		
IM: via intramuscular		

T5: quinto tempo/ pós-operatório

T6: sexto tempo / pós-operatório

T7: sétimo tempo / pós-operatório

T8: oitavo tempo / pós-operatório

T9: nono tempo / pós-operatório

TA: tempo de anestesia

TC: tempo de cirurgia

TDA: tempo de duração da analgesia

TE: tempo para extubação

TPC: tempo de preenchimento capilar

TR: temperatura retal

α : recepto alfa

δ : receptor opióide do tipo delta

κ : receptor opióide do tipo kappa

μ : receptor opióide do tipo mu

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
3	METODOLOGIA.....	22
3.1	ANIMAIS.....	22
3.2	ALOJAMENTO E CONDICIONAMENTO ALIMENTAR.....	22
3.3	PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	22
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
4.1	NÍVEL DE ESTRESSE DURANTE ADMINISTRAÇÃO DA MPA.....	27
4.2	AVALIAÇÕES PARAMÉTRICAS.....	27
4.2.1	<i>Frequência Respiratória.....</i>	<i>27</i>
4.2.2	<i>Frequência Cardíaca.....</i>	<i>30</i>
4.2.3	<i>Tempo de Preenchimento Capilar.....</i>	<i>32</i>
4.2.4	<i>Saturação de Oxigênio na Hemoglobina.....</i>	<i>33</i>
4.2.5	<i>Pressão Arterial Sistólica.....</i>	<i>34</i>
4.2.6	<i>Temperatura Retal.....</i>	<i>36</i>
4.2.7	<i>Glicemia.....</i>	<i>38</i>
4.3	AVALIAÇÃO DO GRAU DE SEDAÇÃO.....	39
4.3.1	<i>Resposta à Manipulação.....</i>	<i>39</i>
4.3.2	<i>Resposta ao Estímulo Sonoro.....</i>	<i>40</i>
4.3.3	<i>Decúbito.....</i>	<i>40</i>
4.3.4	<i>Posicionamento da Cabeça.....</i>	<i>41</i>
4.4	AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA.....	41
4.4.1	<i>Escala da Universidade do Colorado.....</i>	<i>42</i>
4.4.2	<i>Escala da Evolução Nociceptiva.....</i>	<i>43</i>
4.5	TEMPOS AVALIADOS.....	44
5	CONCLUSÃO.....	47
	REFERÊNCIAS.....	48
	ANEXO A – TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO NO EXPERIMENTO.....	52
	ANEXO B – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS DA UFPB.....	53

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, segundo o IBGE (2013), houve aumento significativo na população de gatos, em parte graças à sua adaptação em apartamentos e casas pequenas. No Brasil, estima-se que a população seja de 22,1 milhões. Segundo o Conselho Federal de Medicina Veterinária a população de gatos no Brasil é a segunda maior em todo o mundo e está perto de se igualar a de cães, crescendo em média 8% ao ano. A opção por ter um felino como bicho de estimação cresce de forma tão significativa no país, que tem incentivado, por exemplo, a existência de clínicas veterinárias exclusivas para o atendimento a esses animais (Portal CFMV).

A contenção de gatos pode ser difícil porque eles podem não reconhecer a pessoa como uma figura de autoridade. Felinos menos estressados são mais tolerantes ao procedimento. A contenção da região dorsal do pescoço do gato propicia imobilidade passiva, logo após podendo ser erguido ou afastado para a frente da mesa prosseguindo com injeções subcutânea e ou intramuscular (BEAVER, 2005), vias que podem sensibilizar e estimular desconforto e dor no local manejado, causando estresse durante a administração. Diante disso, Félix (2016) e Marjani et al. (2015) concluíram que a via intranasal é uma boa opção para aplicação de fármacos por ser de fácil execução também sendo um método atraumático e eficaz na produção de sedação.

Segundo Micieli et al. (2017), essa rota de administração de fármacos oferece uma grande área de rápida absorção devido ao fluxo sanguíneo presente na mucosa nasal, inclusive maior que o presente no músculo, cérebro e tecido hepático, incrementando a biodisponibilidade do fármaco. A distribuição se dará por meio da mucosa nasal para a circulação sistêmica, por meio dos axônios ao longo dos neurônios para o bulbo olfatório e por meio extracelular diretamente para o cérebro. Todos esses caminhos levarão o fármaco para as áreas rostral e caudal do cérebro terminando no fluido cérebro-espinhal, como consequência haverá diminuição da latência, diminuição dos efeitos colaterais, duração do tempo de ação aceitável e efeito terapêutico esperado comparado às outras vias de administração.

A medicação pré-anestésica auxilia na contenção do animal, modificando o comportamento; reduz o estresse; previne a dor antes, durante e depois da cirurgia; produz relaxamento muscular; diminui a quantidade de fármacos potencialmente mais perigosos usados para anestesia geral; facilita a indução, a manutenção e a recuperação segura e descomplicada da anestesia; minimiza os efeitos adversos e potencialmente tóxicos de

fármacos administrados concomitantemente; minimiza a atividade autônoma reflexa, seja de origem simpática ou parassimpática (MUIR III et al., 2001).

Quando um fármaco com atividade analgésica é associado a outro depressor do sistema nervoso central (SNC), denomina-se a associação como neurolepto-analgésica. O componente neuroléptico da associação produz efeito ansiolítico e tranquilizante, enquanto o componente analgésico permite a manipulação moderadamente invasiva (NATALINI, 2007).

Opióides atuam por combinação reversível com um ou mais receptores específicos no cérebro e na medula espinhal para produzir vários efeitos, incluindo analgesia, sedação, euforia, disforia e excitação (MUIR III et al., 2001). A nalbufina é um opióide agonista Kappa e um antagonista Mu, produzindo analgesia moderada (NATALINI, 2007). A analgesia é comparada à da morfina no tocante ao tempo de início da ação analgésica e maior duração, deprimindo a respiração tanto quanto a morfina, porém a readministração não produz depressão respiratória adicional. Este opióide não altera a pressão arterial média (PAM) e tem efeito benéfico, tanto no fluxo sanguíneo, quanto na circulação periférica (VALADÃO et al., 2001).

Os benzodiazepínicos, como midazolam, são relaxantes musculares de ação central, que exercem seus efeitos farmacológicos pelo aumento da atividade de neurotransmissores inibitórios do SNC e pela abertura de canais de cloro, hiperpolarizando as membranas, deprimem o sistema límbico, o tálamo e o hipotálamo, causando um efeito calmante, reduzem a atividade polissináptica, resultando em relaxamento muscular, causam depressão mínima do SNC e produzem efeito anticonvulsivante na maioria dos animais (MUIR III, 2001).

Diante do exposto objetivou-se avaliar a qualidade e duração da analgesia fornecida pela nalbufina na dose 0,3 mg/kg e da sedação ou tranquilização proporcionada pela associação com midazolam na dose 0,3 mg/kg administrados pela via intranasal, como medicação pré-anestésica (MPA), em seis gatas domésticas, hígdas, submetidas à ovariectomia (OH).

2 REVISÃO DE LITERATURA

A contenção de pequenos animais por meio de fármacos faz-se, muitas vezes, necessária a fim de possibilitar o exame clínico bem feito e seguro por parte do médico veterinário. Animais agressivos, agitados ou estressados podem ser melhor examinados quando estão sob o efeito de tranquilizantes ou sedativos, permitindo menores tricas decorrentes do estresse, evitando agressões ao profissional que o examina (FEITOSA, 2014).

Segundo Dantas (2010) fatores causadores de estresse, má socialização, escassez de recursos e eventos aversivos que levam a ansiedade, medos e fobias fazem da agressividade um dos problemas mais comuns em grupos de gatos domiciliados e em abrigos.

O comportamento diferenciado dos felinos faz com que o médico veterinário seja desafiado no momento de realizar alguns tipos de procedimentos. Nestas situações, os gatos tendem a escolher a fuga como método primário de defesa, porém, se isso não for possível, eles tendem a apresentar um comportamento agressivo, com o objetivo de afastar a ameaça. É mais provável que isso aconteça quando o felino é encurralado em gaiola ou local pequeno, ou no momento de uma contenção. Quando há distanciamento do estímulo ameaçador, por afastamento ou por retirada do gato da situação, o comportamento é reforçado, devido à percepção felina de êxito, que aumenta o potencial para que ele utilize a agressividade quando o estímulo for novamente apresentado (HEATH, 2006).

Conter quimicamente um animal não deve significar, contudo, apenas imobilizá-lo, mas sim, diminuir o estresse da manipulação, com conforto e segurança para o paciente e para o médico veterinário. Dessa maneira, animais que demonstrem agressividade ou medo excessivo devem ser manipulados somente após a contenção química (FEITOSA, 2014).

Comumente os fármacos podem ser administrados pelas vias oral, tópica, subcutânea, intramuscular e intravenosa (LUMB&JONES, 2015; MASSONE, 2011; NATALINI, 2007). A escolha do local de administração irá depender do tipo de medicamento a ser administrado, assim como do temperamento, porte e condição física do animal, características do local em que se realizará o procedimento e tipo de contenção física possível (FEITOSA, 2014).

A via intramuscular (IM) é bastante empregada em animais agressivos nos quais a abordagem mais segura é a aproximação pela porção posterior do corpo. Dessa maneira, o animal pode ser amordaçado e firmemente contido pela coleira pelo próprio tutor, enquanto a aplicação é realizada no membro pélvico. Apesar da abordagem segura, há a desvantagem de um medicamento lipofílico ou com pH extremos poderem causar dor. O período de latência, nesta via de aplicação pode ser, em média, de 15 a 30 minutos e a duração de efeito, em regra,

é menor que na aplicação subcutânea e maior que na intravenosa (FEITOSA, 2014). A via intramuscular é a mais utilizada para aplicação da MPA em pequenos animais.

A administração intramuscular (IM) e intravenosa (IV) de fármacos para contenção química pode causar dor no animal, estressando tanto o animal quanto o tutor. Nesse contexto, a administração intranasal é fácil de empregar, onde apenas será realizado o gotejamento do fármaco na narina dos animais, sendo uma opção de administração atraumática e pode ser efetivamente utilizada para promover sedação (MARJANI, 2015).

A área olfatória é uma região situada na parte superior das fossas nasais. O epitélio olfatório é um neuroepitélio colunar pseudo-estratificado que possui nas extremidades das células olfatórias cílios que ampliam enormemente a superfície receptora. Os axônios que nascem nas porções basais desses neurônios reúnem-se em pequenos feixes que se dirigem diretamente para o sistema nervoso central. A mucosa nasal por ser altamente vascularizada e o tecido olfativo por possuir contato direto com o sistema nervoso central permitem que na administração de fármacos pela via intranasal estes possam ser transportados rapidamente para a corrente sanguínea e chegar ao cérebro, evitando o metabolismo de primeira passagem do fármaco através do fígado, resultando em elevada biodisponibilidade do medicamento (FÉLIX, 2016; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004; SURENDAR et al., 2014; WOLFE & BRAUDE, 2010;).

A inabilidade de comunicação verbal torna a caracterização da dor extremamente difícil nos animais, mas não os impossibilita de experimentá-la. Assim como ocorre na medicina humana, a identificação da nocicepção no paciente veterinário é fundamental para a instituição de um tratamento adequado. Este se torna imperativo considerando-se as consequências sistêmicas da dor, que comprometem a saúde e o bem-estar do animal. Diversos indicadores objetivos e subjetivos têm sido propostos para avaliação da nocicepção nos animais de companhia, no entanto, padronizações rigorosas são necessárias para se aferir, confiabilidade, a gravidade do processo. A inexistência de um indicador específico para o acesso à nocicepção e dor em animais, infere a necessidade de associação de vários métodos de acesso à nocicepção (HORTA, 2014).

De acordo com Horta (2014), a dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain*, IASP), como uma sensação ou experiência emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão. A complexidade deste conceito é resultante da impossibilidade de se realizar afirmações significativas, diante de experiências subjetivas, e

decorre da própria fisiologia do processo, representado por três componentes distintos: discriminativo sensorial, afetivo-emocional e cognitivo.

A analgesia pode ser considerada clinicamente como a redução da dor percebida e entre as estratégias para se conseguir tal efeito, a analgesia preemptiva é utilizada, na qual a administração de analgésicos é realizada antes do estímulo doloroso, com a intenção de reduzir as doses dos fármacos necessários para o alívio da dor, quando comparada ao uso de analgésicos somente após o estímulo doloroso (ALEIXO et al., 2017).

Existe grande evidência de que a melhor maneira de se tratar a dor pós-operatória é prevenindo-a com uma terapia analgésica antes da cirurgia, principalmente, quando se utilizam anestésicos inalatórios porque alguns dos principais fármacos utilizados nos protocolos anestésicos, como o propofol e agentes anestésicos inalatórios (ex. Isoflurano) são bons anestésicos no que diz respeito à indução e rápida recuperação que proporcionam, entretanto não possuem efeito analgésico (ALEIXO et al., 2017).

O mecanismo pelo qual a dor é percebida e interpretada pode se dividir em quatro estágios diferentes: nocicepção, transmissão, modulação e integração. Nocicepção é a percepção periférica que diz respeito à despolarização dos nociceptores e sua sensibilização pelos mediadores inflamatórios no local da lesão, quanto maior a inflamação menor o limiar de despolarização. A transmissão é a condução periférica que diz a respeito à condução do estímulo pelos feixes de axônios que se agrupam e seguem pelos nervos periféricos até a medula. A modulação é a fase da condução medular onde acontece a sensibilização e condução dos estímulos percebidos pelos tratos medulares. A integração é a fase responsável pela interpretação dos estímulos recebidos e à resposta comportamental gerada. Assim as principais classes farmacológicas utilizadas para o controle da dor são os anestésicos locais e os analgésicos opióides (CALADO, 2017; GOLDBERG&SHAFFRAN, 2015; IBAÑEZ, 2012;).

Opióide é um fármaco que interage com os receptores opióides, os quais estão localizados em todo o corpo, incluindo cérebro, medula espinhal, zona de gatilho quimiorreceptor, trato gastrointestinal, sinovial, trato urinário, leucócitos e útero, entre outros tecidos. Portanto, não é surpreendente observar efeitos generalizados de opióides administrados sistemicamente. Os receptores opióides são receptores acoplados à proteína Gi com efeitos moleculares propostos que incluem a inibição da adenilato ciclase, diminuição da formação de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), inibição dos canais de Ca^{2+} nos neurônios pré-sinápticos com diminuição da liberação de neurotransmissores excitatórios (por exemplo, glutamato e substância P), aumento do fluxo de potássio celular (K^+) nos neurônios

pós-sinápticos resultando em hiperpolarização dos neurônios nociceptivos e nociceptores e aumento dos limiares resultando em ativação (LUMB & JONES, 2015).

Podem ser classificados de acordo com os tipos de receptores em mu (μ), kappa (κ) e delta (δ); quanto a sua função em agonista puro, agonista parcial, agonista-antagonista e antagonista puro; quanto a sua origem em naturais, semissintéticos e sintéticos; quanto a sua potência em fortes, intermediários e fracos; e quanto à sua duração. (LUMB & JONES, 2015; NATALINI, 2007).

A nalbufina é considerada um opióide de ação espinal da classe dos agonista-antagonista, agonista dos receptores kappa (κ) e antagonista dos receptores mu (μ), com duração de 6 a 8 horas (ALVES NETO et al., 2009; CALADO, 2017; LAMONT & MATHEWS, 2007), é um analgésico derivado do grupo fenantreno e estrutura similar aos da naloxona e oximorfina. Utilizada para controle de dores leve e moderada proporcionando tanto analgesia quanto sedação. A nalbufina exibe efeito teto, ou seja, uma vez alcançada concentração máxima no plasma, doses incrementais não potencializam os efeitos analgésicos ou aumento do risco de depressão respiratória (KUBICA-CIELIŃSKA et al., 2015). Não altera significativamente a pressão sanguínea. Os efeitos adversos mais comuns são sedação, suor, e dor de cabeça. Altas doses podem produzir disforia e efeitos psicomiméticos. Nalbufina pode causar sintomas de abstinência em indivíduos que tomam agonistas de receptor μ -opióide, também pode reverter à depressão respiratória e ser utilizada no tratamento para prurido ocasionado por uso de opióides (WALDMAN, 2006). Em termos de dor visceral, verifica-se que esta é mais responsiva aos opióides agonistas dos receptores κ , tornando-se uma boa opção para cirurgias abdominais (MUIR & GAYNOR, 2009).

Na medicina veterinária a nalbufina vem sendo utilizada como analgésico no período pós-operatório ou para reverter os efeitos colaterais causados pelos agonistas μ mantendo a analgesia (CALADO, 2017; NATALINI, 2007). As doses variam de 0,2-0,4 mg/kg IM e SC e 0,1-0,2mg/kg IV (LUMB & JONES, 2015). E segundo Murtaugh (2006), as doses de nalbufina podem variar de 0,01 a 0,5 mg/kg em cães ou gatos, com duração de 3 a 6 horas, administrada por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Na medicina humana, pode ser administrada oralmente com biodisponibilidade em jovens adultos de 12% a 17% mas aumenta dramaticamente para 80% quando administrada pela mucosa nasal (COTÉ et al., 2008).

Os benzodiazepínicos potencializam os efeitos inibidores do ácido gama-aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central, inibindo a neurotransmissão (NATALINI, 2007). Reduzem a agressividade, oferecendo ação ansiolítica, miorelaxamento de ação

central, ação anticonvulsivante e, praticamente, nenhuma analgesia. A meia-vida do midazolam é de 1,3 a 2,2 horas, possui baixa toxicidade por ser hidrossolúvel, e apesar das suas características benzodiazepínicas exerce ação hipnoindutora anestésica no homem. Em nível paramétrico, o midazolam não altera significativamente a frequência cardíaca e a temperatura retal, elevando discretamente a frequência respiratória, sem nenhum significado biológico nos primeiros 15 minutos. A pressão arterial média (PAM) e a pressão venosa também se mantêm dentro dos limites após a administração do fármaco por via subcutânea no cão (MASSONE, 2011).

A um pH inferior a 4,0, o midazolam é altamente solúvel em água devido a um anel de diazepina aberto. Em pH fisiológico, o seu anel de diazepina fecha, tornando o fármaco lipossolúvel e capaz de atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica para causar seus efeitos centrais. Além da administração intravenosa frequente, é rapidamente absorvido após a administração IM, por isso é administrado por esta via em animais que não cooperam ou que não estão com cateteres intravenosos. Também é coadministrado durante a indução para reduzir a dose de outros anestésicos (por exemplo, propofol). Uma redução na CAM também é observada com o uso de midazolam. Pode ser usado pelos seus efeitos anticonvulsivantes em espécies veterinárias. As doses variam entre 0,1 e 0,5 mg/kg em cães e gatos administrados por via intramuscular e intravenosa (FANTONI et al., 2010; TRANQUILLI et al., 2013).

3 METODOLOGIA

3.1. ANIMAIS

Após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal da Paraíba (CEUA-UFPB, 1741020518), foram utilizadas seis gatas adultas, de raça e peso variáveis, consideradas aptas para o procedimento cirúrgico por meio de exame clínico, hemograma, função renal (creatinina), hepática (ALT) e ultrassonografia abdominal, provenientes de tutores da cidade de Areia - PB, previamente esclarecidos sobre o procedimento. Os tutores assinaram um termo autorizando a participação do seu animal no estudo.

3.2. ALOJAMENTO E CONDICIONAMENTO ALIMENTAR

Todo o experimento foi realizado no Hospital Veterinário (HV) da Universidade Federal da Paraíba, Campus II, Areia-PB. Os animais foram encaminhados ao HV 24 horas antes do início do experimento onde permaneceram alojados em gaiolas individuais e receberam ração comercial e água *ad libitum* durante todo o tempo em que eles ficaram alojados sob tais condições, exceto doze e seis horas antes do início do experimento, período que foram submetidos a jejum sólido e hídrico, respectivamente.

3.3. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

No dia do experimento os animais foram encaminhados para o local de experimentação previamente climatizado à temperatura de 23°C, onde foram pesados em balança digital. Os animais ficaram em repouso por 10 minutos e foi aferida frequência respiratória (FR) avaliada através da observação visual da movimentação do gradil costal, frequência cardíaca (FC) avaliada pela ausculta com estetoscópio posicionado no quarto espaço intercostal esquerdo, temperatura retal (TR) mensurada por termômetro clínico digital introduzido na ampola retal, tempo de preenchimento capilar (TPC) avaliado por pressão digital sobre a mucosa oral logo acima dos incisivos superiores, pressão arterial sistólica (PAS) aferida pelo método não invasivo Doppler ultrassônico sendo o manguito colocado no terço médio do membro torácico esquerdo do animal respeitando 40% da circunferência, e

coleta de sangue para avaliação da glicemia através da veia safena medial, sendo este o tempo basal (T0).

Após avaliação do T0, foram administrados separadamente os fármacos nalbufina na dose de 0,3mg/kg e midazolan na dose de 0,3mg/kg pela via intranasal, através de um cateter venoso, em ambas as narinas, direita e esquerda, respectivamente, consistindo na MPA. A partir deste momento foi contabilizado o tempo para o animal adotar decúbito lateral, sendo este considerado o tempo de início de ação. Todos os parâmetros avaliados em T0 foram novamente aferidos com 15 e 30 minutos após a administração da MPA (T1 e T2, respectivamente).

Ainda foi avaliado o grau de sedação desses animais através da resposta à manipulação (Tabela 1), resposta ao estímulo sonoro (0 - alerta, 1- levemente responsivo ao estímulo, 2- sem resposta ao estímulo), decúbito que o animal se encontrava (0- quadrupedal, 1- esternal, 2 - lateral) e posição da cabeça (0 – cabeça erguida, 1 – cabeça abaixada).

Tabela 1. Escores utilizados para avaliação da resposta à manipulação em felinos

ESCORE	RESPOSTA À MANIPULAÇÃO (RM)
0	Resposta intensa durante a manipulação, tricotomia com máquina de tosa e coleta de sangue
1	Resposta moderada à manipulação, tricotomia com máquina de tosa e coleta de sangue
2	Mínima resposta à manipulação, tricotomia com máquina de tosa e coleta de sangue
3	Nenhuma resposta à manipulação, tricotomia com máquina de tosa e coleta de sangue

Também foi avaliado o nível de estresse dos mesmos durante a administração dos fármacos – tentativa de morder, tentativa de arranhar, tentativa de fuga, vocalização e espirros. Assim como a presença ou não de desorientação e agitação após a administração da medicação pré-anestésica.

Após avaliação de T2, foi feita tricotomia da região abdominal ventral e região bilateral da veia cefálica para o acesso venoso. A fluidoterapia foi realizada a partir da cateterização da veia cefálica com cateter 24G, equipo microgotas e Solução NaCl 0,9% na

velocidade de 5ml/kg/h ou 10ml/kg/h se o animal apresentasse PAS inferior a 80 mmHg e em seguida antibioticoprofilaxia com cefalotina na dose de 20mg/kg intravenosa.

Ato contínuo os animais foram encaminhados para o centro cirúrgico, previamente climatizado a temperatura de 23°C, induzidos com propofol na dose de 4mg/kg intravenoso, intubados com sonda orotraqueal do tipo Murphy de diâmetro adequado e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano na concentração suficiente para manter o animal em plano cirúrgico, utilizando sistema não reinalatório de Baraka e fluxo de oxigênio de 200 ml/kg/min.

Na sequência foram posicionados em decúbito dorsal para realização da antisepsia com álcool 70% e PVPI tópico para realização da ovariohisterectomia (OH) pela técnica retroumbilical, sendo o procedimento cirúrgico realizado sempre pelo mesmo cirurgião a fins de padronização. Durante o procedimento cirúrgico foram aferidos os mesmos parâmetros de T0, exceto glicemia, além da saturação de oxigênio na hemoglobina (SPO2) através de sensor colocado na língua do animal a cada 15 minutos (T3 em diante) até o final do procedimento.

O resgate analgésico no trans-cirúrgico seria feito com fentanil (0,002mg/kg) intravenoso lento caso a PAS ou FC aumentassem 30% dos valores basais. Ao final do procedimento cirúrgico a anestesia inalatória foi interrompida e os animais ficaram recebendo somente oxigênio durante cinco minutos e foram extubados assim que demonstraram o reflexo de tosse e/ou reflexo de deglutição.

Também foram avaliados os seguintes tempos: tempo de anestesia (TA) contado a partir da indução até o desligamento do isoflurano, tempo de cirurgia (TC) mensurado do início ao fim do procedimento cirúrgico, tempo para extubação (TE) mensurado do desligamento do isoflurano até o momento da extubação do animal e o tempo de duração da analgesia contabilizado a partir da aplicação da nalbufina intranasal até o aparecimento de dor no período pós-operatório (TDA).

A avaliação da dor pós-operatória começou uma hora após a extubação dos animais, utilizando a Escala da Universidade do Colorado proposta para avaliação da dor aguda em gatos, com escores de zero a quatro (adaptada de HELLYER et al., 2007) (Figura 1) e a escala de Evolução Nociceptiva com escores de zero a 20 (MALM et al., 2005) (Figura 2).

A avaliação foi feita a cada 60 minutos, sempre pelos mesmos avaliadores, até o animal atingir um somatório superior a dois pontos na escala do Colorado e/ou 10 pontos na escala de Evolução Nociceptiva. O resgate analgésico pós-operatório foi feito com tramadol 2mg/kg subcutâneo e meloxicam 0,1 mg/kg intramuscular. Os animais receberam alta no dia seguinte, retornando ao HV após 10 dias para retirada dos pontos.

Figura 1. Escala da Universidade do Colorado proposta para avaliação da dor aguda em gatos, com escore de zero a quatro (adaptada de HELLYER et al., 2007)






		Psicológico e comportamental	Resposta à palpação	Tensão
0		Descansando confortável Contente e calmo sozinho Interessado ou curioso sobre o ambiente	Não se incomoda com a palpação da ferida ou palpação em qualquer lugar	Mínima
1		Sinais geralmente sutis e difíceis de detectar no hospital, mas fácil de detectar em casa pelo proprietário (alheio ao ambiente e mudança de hábito) No hospital pode estar contente ou ligeiramente inquieto Menos interessado no ambiente, mas ainda olha para ver o que está acontecendo	Pode ou não reagir a palpação da ferida.	Leve
2		Menos responsivo, quer ficar só Quieto, perda do brilho nos olhos Fica todo encolhido, olhos parcialmente fechados Pêlo mal cuidado, pode lamber muito uma área dolorida ou irritada Redução de apetite, falta de interesse por comida.	Responde agressivamente à aproximação ou tenta escapar se a área dolorida é palpada Tolera atenção, pode até gostar de ser acariciado se a área dolorida for evitada	Leve a moderada
3		Constantemente ronronando, chiando ou miando sofrido sozinho Pode morder a ferida, reluta em se mover sozinho.	Ronrona ou chia à palpação de área não dolorida Reage agressivamente à palpação, rejeita fortemente o contato	Moderada
4		Prostrado Potencialmente não responsivo ao ambiente, com dificuldade para se distrair da dor Receptivo a cuidado (mesmo gatos selvagens serão mais tolerantes ao contato).	Pode não responder à palpação Postura rígida para evitar movimento doloroso	Moderada a severa

Figura 2. Escala de Evolução Nociceptiva com escore de zero a 20. MALM et al. (2005)

Parâmetro	Escore	Descrição
PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS		
Locomoção espontânea	0	Sim
	1	Não
Postura corporal	0	Em pé
	1	Deitado e levanta ao estímulo
	2	Deitado, levanta ao estímulo e cifose
Interferência do animal na ferida cirúrgica	3	Deitado e não levanta ao estímulo
	0	Não
Reação do animal à palpação da área operada	1	Sim
	0	Sem reação
	1	Leve desconforto, atento à palpação, olhar para a área manipulada
	2	Desconforto, movimentação, agitação, tentativas para sair do estímulo da palpação
Abdômen	3	Reação agressiva, movimentação, vocalização, retirada do estímulo, tentativa de morder
	0	Normal
Vocalização	1	Tensão da parede abdominal
	0	Não
Apetite	1	Sim
	0	Normorexia
	1	Hiporexia
	2	Anorexia
PARÂMETROS FISIOLÓGICOS		
Frequência cardíaca	0	0% a 15% acima do valor no pré-operatório
	1	De 16% a 29% acima do valor no pré-operatório
	2	De 30% a 45% acima do valor no pré-operatório
	3	Acima de 45% do valor no pré-operatório
Frequência respiratória	0	0% a 15% acima do valor no pré-operatório
	1	De 16% a 29% acima do valor no pré-operatório
	2	De 30% a 45% acima do valor no pré-operatório
	3	Acima de 45% do valor no pré-operatório
Temperatura corporal	0	Temperatura normal
	1	Temperatura retal acima da variação normal para a espécie canina
Evacuação	0	Sim
	1	Não

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados de FR, FC, TPC, SPO2, PAS, TR e glicemia foram submetidos à análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Duncan em até 5% de probabilidade empregando o programa Sytem SAS. Para os dados não paramétricos (grau de sedação - resposta a manipulação, resposta a estímulo sonoro, posição da cabeça, decúbito em que o animal se encontra e avaliação da dor aguda e evolução nociceptiva) foi utilizado o teste não paramétrico de Dwass, Steel, Critchlow e Fligner, utilizando o pacote PMCMplus. Todos os resultados paramétricos e não paramétricos foram expressos como média \pm desvio padrão, valor mínimo e máximo nas tabelas e gráficos. As diferenças foram consideradas quando $p \leq 0,05$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. NÍVEL DE ESTRESSE DURANTE ADMINISTRAÇÃO DA MPA

Sobre o comportamento expressado durante a administração via intranasal dos fármacos em ambas as narinas, dos seis animais em questão: quatro tentaram fugir, três vocalizaram e três espirraram. Nenhum dos animais tentou morder ou arranhar, no decorrer da administração. Além disso, foi possível notar sialorréia, lacrimejamento, deglutição e relaxamento de 3ª pálpebra durante aplicação da nalbufina e no decorrer da aplicação do midazolam notou-se sialorréia, lacrimejamento, deglutição e espirros fortes e frequentes, sugerindo maior irritabilidade provocada pela aplicação do midazolam. Marjarani et al. (2015), relataram vocalização excessiva com a administração de cetamina e midazolam intramuscular em comparação com a via intranasal, na qual os animais apresentaram apenas espirros.

4.2. AVALIAÇÕES PARAMÉTRICAS

4.2.1. Frequência Respiratória

Observou-se variação significativa da FR entre os tempos, onde T3 diferiu de T1 e T9, e T4 diferiu de T1, T2, T5 e T9 sem diferença estatística entre os demais tempos. A maior média ocorreu em T9, sendo superior à apresentada em T0 e semelhante à apresentada em T1, enquanto a menor média ocorreu em T4 (TABELA 2 e FIGURA 3).

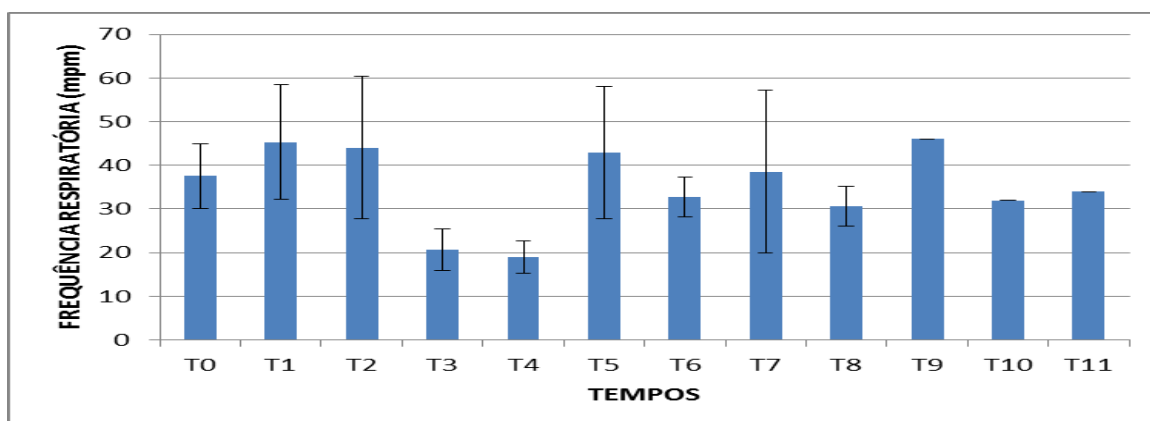


Figura 3. Frequência Respiratória (mpm) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-íca, Areia-PB (n=6)

Tabela 2. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Frequência Respiratória (mpm) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

		TEMPOS										
FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11
Média\pm	37,6 ^{abc} \pm	45,33 ^a \pm	44 ^{ab} \pm	20,66 ^{bc} \pm	19 ^c \pm	43 ^{ab} \pm	32,8 ^{abc} \pm	38,5 ^{abc} \pm	30,67 ^{abc} \pm	46 ^a \pm	32 ^{abc} \pm	34 ^{abc} \pm
Desvio-Padrão	7,42	13,06	16,29	4,84	3,74	15,16	4,6	18,64	4,61	0	0	0
Valor mínimo	24	34	34	14	14	26	28	28	28	46	32	34
Valor máximo	44	66	76	26	24	64	38	66	36	46	32	34
Número de animais	6	6	6	6	6	6	5	4	3	1	1	1

Os padrões fisiológicos de FR, descritos por Feitosa (2014), considerados para a espécie felina variam de 20 a 40 mpm, porém alguns medicamentos anestésicos podem alterar essa frequência como uma discreta elevação desta sem nenhum significado biológico 15 minutos após a aplicação de Midazolam (MASSONE, 2011), tal alteração pode ser vista em T1 mantendo-se em T2, embora sem diferença estatística dos valores basais. Em T3 e T4, como esperado, presenciemos o decréscimo da FR, porém sem diferença estatística dos valores basais, ocasionado tanto pela indução anestésica realizada com propofol que provoca depressão respiratória dose-dependente, podendo inclusive ocasionar apneia e cianose (LUMB & JONES, 2015) quanto pela manutenção com isoflurano que também causa significativa depressão do sistema respiratório (MASSONE, 2011).

Calado (2017) e Selmi et al. (2005) relataram diminuição na frequência respiratória, após MPA, nas associações de acepromazina-midazolam e cetamina-midazolam, respectivamente, a qual foi incrementada pela utilização do propofol na indução anestésica. Já segundo Valadão (2001), a nalbufina deprime a respiração tanto quanto a morfina, porém a readministração não produz depressão respiratória adicional.

Apesar da diminuição do fornecimento de isoflurano, não ocorreu alteração significativa do parâmetro de T3 para T4, o qual voltou a aumentar após término da anestesia e extubação do indivíduo, assim como observado por Calado (2017).

No T5 observou-se frequência respiratória elevada, pois os animais apresentaram-se agitados no momento da extubação. Castro et al. (2015) e Selmi et al. (2005) observaram leve sedação, com agitação, excitação, manutenção de movimentos e alguns reflexos em determinados momentos promovidos pelo midazolam. Em T6, provavelmente por ter acabado o tempo de ação do midazolam, os animais apresentando-se mais calmos, diminuindo a frequência respiratória.

4.2.2. Frequência Cardíaca

Houve diferença significativa da FC entres os tempos, onde T3, T4, T5, T7 e T9, apesar de não terem diferido entre si, divergiram de T11. A maior média foi observada em T11, sendo superior a apresentada em T0, e a menor em T4, durante a cirurgia. Os demais tempos não diferiram entre si (TABELA 3 E FIGURA 4).

O parâmetro fisiológico da frequência cardíaca para felinos é de 120 a 240 bpm (FEITOSA, 2014), porém a administração de alguns medicamentos pode alterar esse valor fazendo-o aumentar ou diminuir. Efeitos adversos, como excitação e desorientação, atribuídos ao midazolam (LUMB & JONES, 2015) foram evidenciados em T1 e T2, onde os animais se encontravam agitados, com elevação da FC. Em T3 e T4, houve redução do parâmetro após a indução com propofol, que diminui tanto a resistência vascular sistêmica quanto débito cardíaco, produz depressão miocárdica e vasodilatação dose dependente e manutenção do plano cirúrgico com isoflurano que promove depressão do SNC, depressão miocárdica direta e diminuição da atividade do sistema simpático (LUMB & JONES, 2015).

Castro et al. (2015) e Selmi et al. (2005) observaram aumento na frequência cardíaca após administração da medicação pré-anestésica, enquanto Selmi et al. (2005) relataram a diminuição da FC posterior a utilização do propofol. Após suspensão da anestesia e extubação dos animais a FC voltou a subir. Somente um animal no T5 apresentou FC abaixo dos valores fisiológicos (96 bpm), porém os demais parâmetros encontravam-se dentro da normalidade. Notou-se que de T5 a T11 a FC mínima foi aumentando conforme os tempos de avaliação, mostrando que com a evolução da nocicepção a frequência cardíaca vai aumentando (HORTA, 2014).

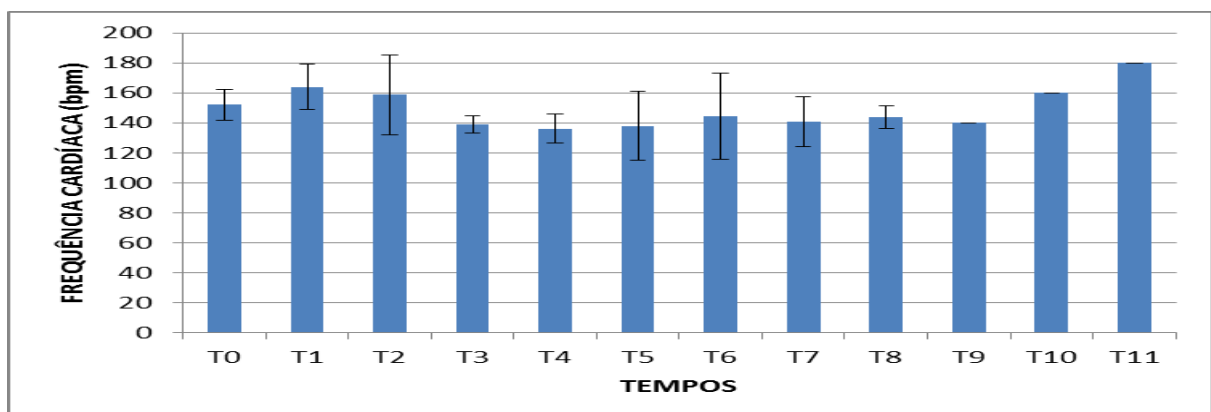


Figura 4. Frequência Cardíaca (bpm) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).

Tabela 3. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Frequência Cardíaca (bpm) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal pré-anestésica, Areia-PB

FREQUÊNCIA CARDÍACA	TEMPOS											
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11
Média\pm	152 ^{ab} \pm	164 ^{ab} \pm	158,66 ^{ab} \pm	138,66 ^b \pm	136 ^b \pm	138 ^b \pm	144,4 ^{ab} \pm	141 ^b \pm	144 ^{ab} \pm	140 ^b \pm	160 ^{ab} \pm	180 ^a \pm
Desvio Padrão	10,19	15,23	26,7	5,75	9,71	23,04	28,99	16,69	7,57	0	0	0
Valor mínimo	140	134	130	130	120	96	100	126	136	140	160	180
Valor máximo	162	176	200	146	146	160	168	160	150	140	160	180
Número de animais	6	6	6	6	6	6	5	4	3	1	1	1

4.2.3. Tempo de Preenchimento Capilar

Não houve diferença significativa do TPC entre os tempos T0 a T4 (TABELA 4 e FIGURA 5). Mediante esse teste pode-se avaliar o estado hídrico do animal, detectando sinais de desidratação ou hipovolemia (FEITOSA, 2014), ou seja, avaliar a capacidade da perfusão periférica (NATALINI, 2007). Os valores se mantiveram dentro da normalidade, que podem variar entre 1 e 3 segundos, em todos os tempos, sugerindo que não houve interferência na perfusão periférica causada pelos fármacos.

Tabela 4. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais do Tempo de Preenchimento Capilar (segundos) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

TEMPOS					
TEMPO DE PREENCHIMENTO CAPILAR	T0	T1	T2	T3	T4
Média\pm	2,16 ^a \pm	2 ^a \pm	2,3 ^a \pm	2 ^a \pm	2 ^a \pm
Desvio Padrão	0,4	0	0,51	0	0
Valor mínimo	2	2	2	2	2
Valor máximo	3	2	3	2	2
Número de animais	6	6	6	6	6

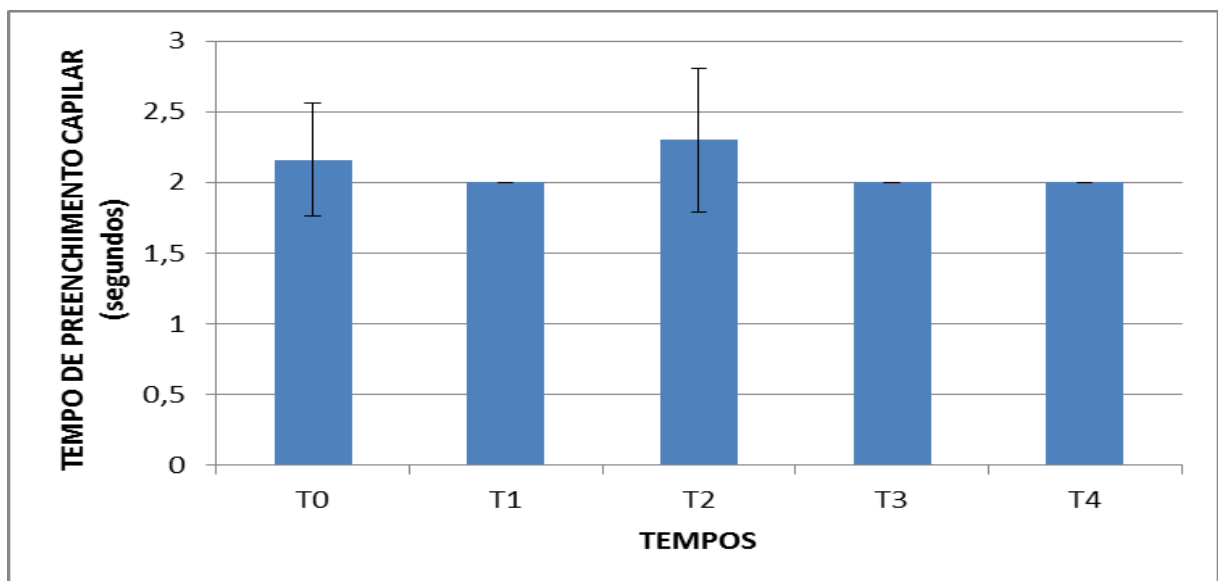


Figura 5. Tempo de Preenchimento Capilar (segundos) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).

4.2.4. Saturação de Oxigênio na Hemoglobina

Ao avaliar a SPO2 não foi observada diferença significativa entre os tempos (TABELA 5 e FIGURA 6). A SPO2 equivale à saturação de oxigênio na hemoglobina, o que indica os níveis de oxigênio sanguíneo transportado pela hemácia. Os valores normais para animais que estão recebendo oxigênio a 100% são de 98-100% (NATALINI, 2007). Somente um animal apresentou saturação de 94% no T3, estando com os outros parâmetros dentro da normalidade, já os outros animais se mantiveram dentro da normalidade nos dois tempos, não ocorrendo interferência na oxigenação. Selmi et al. (2005) também não encontraram alterações significativas na saturação de oxihemoglobina.

Tabela 5. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Saturação de Oxigênio na Hemoglobina (mmHg) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO NA HEMOGLOBINA	TEMPOS	
	T3	T4
Média\pm	97,83 ^a \pm	98,83 ^a \pm
Desvio Padrão	1,94	0,75
Valor mínimo	94	98
Valor máximo	99	100
Número de animais	6	6

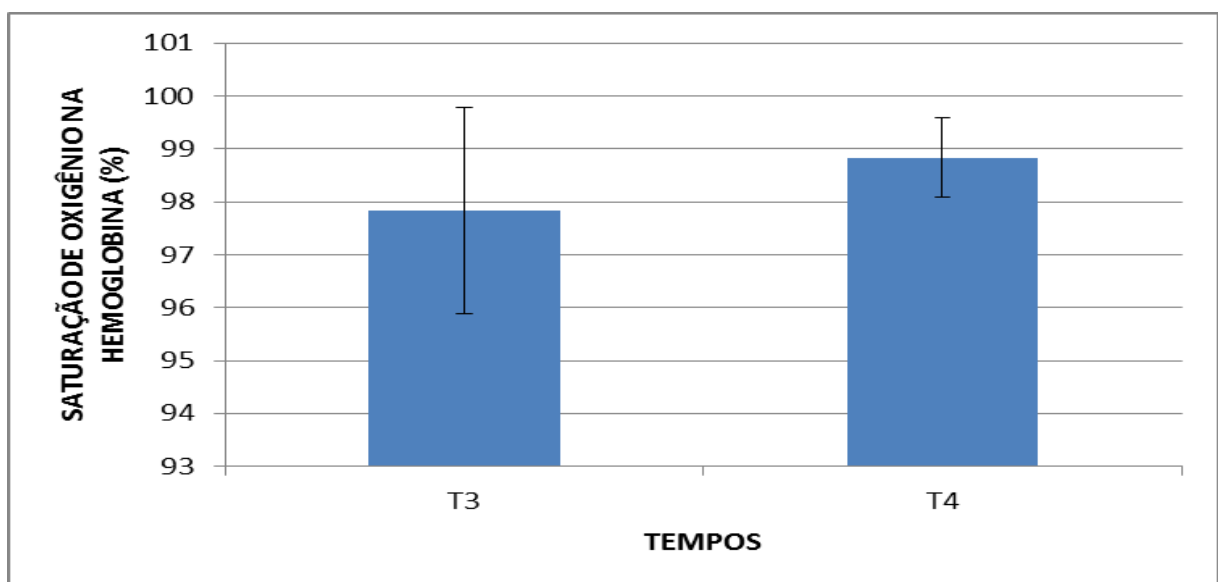


Figura 6. Saturação de Oxigênio na Hemoglobina (%) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).

4.2.5. Pressão Arterial Sistólica

Na PAS houve diferença dos tempos T0, T1 e T2, para os tempos T3 e T4, os quais não divergem entre si. A maior média foi observada em T1, superando a apresentada em T0, já a menor pode ser vista em T4 (TABELA 6 e FIGURA 7).

Tabela 6. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Pressão Arterial Sistólica (mmHg) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA	TEMPOS				
	T0	T1	T2	T3	T4
Média\pm	117 ^a \pm	138 ^a \pm	114,83 ^a \pm	67,6 ^b \pm	48,5 ^b \pm
Desvio Padrão	16,22	36,56	24,39	33,94	16,13
Valor mínimo	96	78	87	40	32
Valor máximo	133	192	157	92	73
Número de animais	6	6	6	6	6

Em felinos a pressão arterial sistólica varia em torno de 123 mmHg (FEITOSA, 2014). Durante a anestesia o valor da PAS geralmente encontra-se diminuído, pois os fármacos podem deprimi-la em maior ou menor grau. No período trans-anestésico a PAS deve ser mantida em no mínimo 80 mmHg, sendo considerada hipotensão valores abaixo disso e hipertensão quando os valores da PAS estiverem em torno de 160-170 mmHg (CALADO, 2017; BROWN et al., 2007).

Entre T0 e T2, a média de PAS mantém dentro da normalidade, porém após a indução os animais apresentaram hipotensão significativa (T3 e T4), que pode ter sido causada pela associação dos efeitos do midazolam diminuindo a resistência vascular periférica (FANTONI & CORTOPASSI, 2010), do propofol promovendo hipotensão arterial que pode ser secundária à diminuição da atividade simpática periférica (MASSONE, 2011), podendo reduzir a pressão sanguínea como resultado dos efeitos nos centros vasomotores (LUMB & JONES, 2015) e do isoflurano diminuindo a resistência vascular periférica (LUMB & JONES, 2015; MASSONE, 2011).

Selmi et al. (2005) obtiveram diminuição dos valores médios de pressão arterial sistólica, diastólica e média com a utilização de propofol em infusão contínua, possivelmente pela inibição dose-dependente de mecanismos vasopressores medulares com consequente ação vasodilatadora. Castro et al. (2015) também relataram significativo decréscimo na pressão arterial sistólica após MPA.

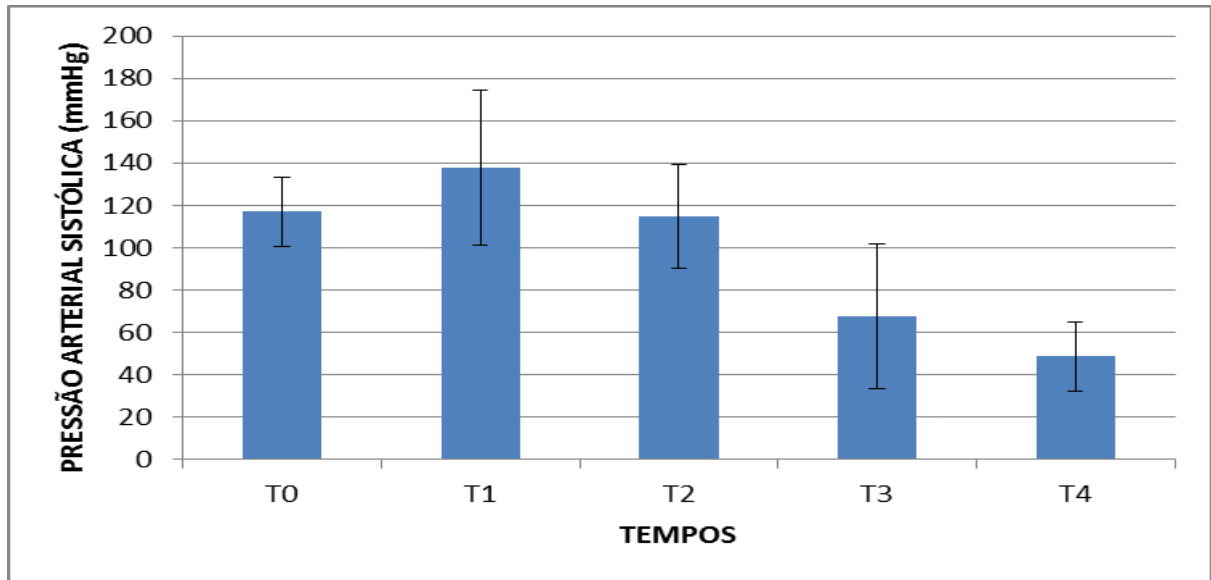


Figura 7. Pressão Arterial Sistólica (mmHg) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).

4.2.6. Temperatura Retal

Houve diferença significativa da TR entre os tempos. A maior média foi evidenciada em T10 sendo semelhante à apresentada em T11. A menor média pode ser vista em T4, diferindo de T0 e T9 a T11, os quais não diferiram entre si ou entre os demais. T3 divergiu apenas de T10 e T11 (TABELA 7 e FIGURA 8).

Em T0 todos os animais se mantiveram dentro dos valores de normalidade para a espécie felina (37,8°C a 39,2°C). Em T1 e T2 começou a surgir um decréscimo na temperatura pela redução do metabolismo e dos mecanismos hipotalâmicos reguladores da temperatura (LUMB & JONES, 2015). Em T3 e T4, essa diminuição se torna mais evidente uma vez que o propofol utilizado para indução deprime o SNC, promove a perda de reflexos protetores, bem como a instituição de relaxamento muscular (MASSONE, 2011), podendo ser agravada pelo procedimento devido abertura da cavidade e fluidoterapia em temperatura ambiente (LUMB & JONES, 2015). Em estudo realizado por Selmi et al. (2005) também se notou presença de hipotermia.

Após extubados e levados para a sala de recuperação os animais foram aquecidos através da utilização de colchão térmico e aquecedor, com a temperatura voltando normal progressivamente, percebendo-se a recuperação a partir de T5. Achados semelhantes ao descritos por Calado (2017) que utilizou nalbufina pela via epidural em gatas submetidas à ovariectomia.

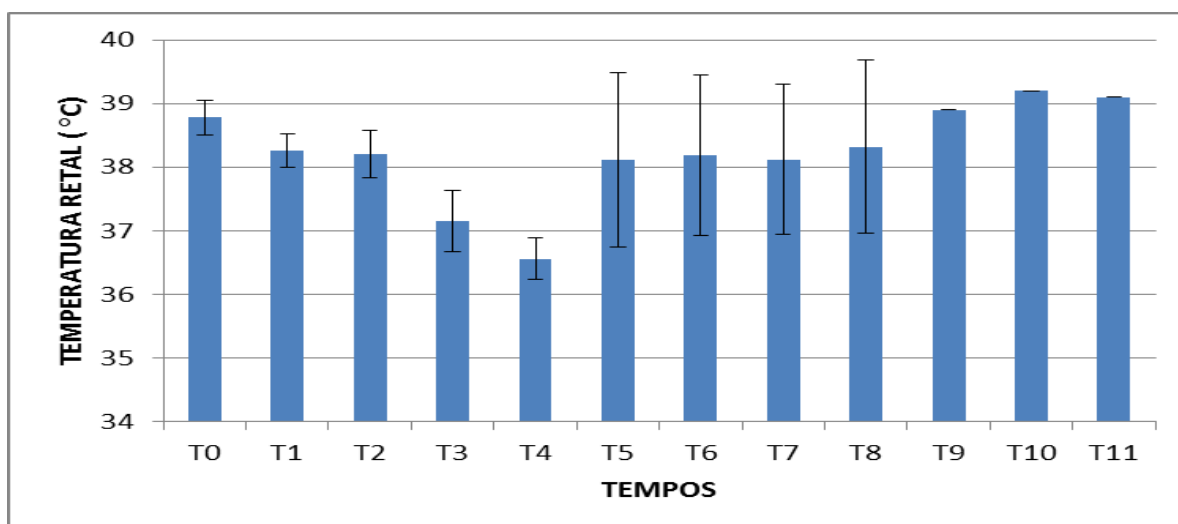


Figura 8. Temperatura Retal (°C) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré- anestésica, Areia-PB (n=6).

Tabela 7. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Temperatura Retal ($^{\circ}$ C) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

TEMPOS												
TEMPERATURA RETAL	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11
Média\pm	38,78 ^{ab} \pm	38,26 ^{abc} \pm	38,2 ^{abc} \pm	37,16 ^{bc} \pm	36,56 ^c \pm	38,11 ^{abc} \pm	38,12 ^{abc} \pm	38,12 ^{abc} \pm	38,16 ^{abc} \pm	38,9 ^{ab} \pm	39,2 ^a \pm	39,1 ^a \pm
Desvio Padrão	0,27	0,26	0,37	0,48	0,32	1,37	1,26	1,18	1,62	0	0	0
Valor mínimo	38,3	37,9	37,8	36,6	36,3	35,7	36	36,4	36,3	38,9	39,2	39,1
Valor máximo	39,1	38,7	38,8	37,9	37,1	39,2	39,2	39	39,3	38,9	39,2	39,1
Número de animais	6	6	6	6	6	6	5	4	3	1	1	1

4.2.7. Glicemia

Não houve alteração significativa da glicemia entre os tempos (TABELA 8 e FIGURA 9). Thrall (2006) relata que os valores de glicose sanguínea para felinos sadios variam de 67 mg/dL a 124 mg/dL. Alguns animais apresentaram valores abaixo da normalidade devido às 12 horas de jejum antes do procedimento, como relatado por Calado (2017), e por alguns terem recusado a se alimentar do período em que foram admitidos no Hospital Veterinário até o início dos procedimentos.

Tabela 8. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Glicemia (mg/dL) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

GLICEMIA	TEMPOS		
	T0	T1	T2
Média\pm	67,5 ^a \pm	63,3 ^a \pm	65,3 ^a \pm
Desvio Padrão	7,86	7,11	7
Valor mínimo	58	55	57
Valor máximo	77	72	76
Número de animais	6	6	6

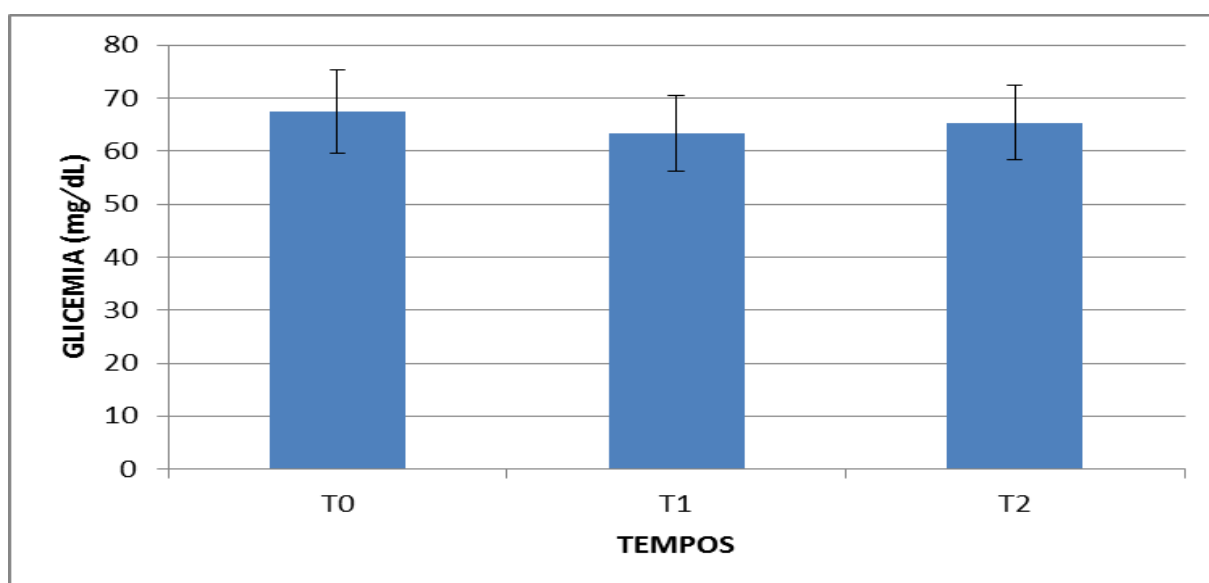


Figura 9. Glicemia (mg/ dL) de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).

4.3. AVALIAÇÃO DO GRAU DE SEDAÇÃO

Os animais apresentaram após MPA e resistência para acesso venoso, não havendo sedação ou tranquilização. No momento em que foi administrada a nalbufina, os animais permaneceram calmos, lambendo algumas vezes o focinho, iniciando midríase progressivamente e em alguns indivíduos podendo-se notar leve relaxamento de 3ª pálpebra. Porém, no momento da aplicação do midazolam houve desconforto, os animais espirraram bastante, alguns apresentando sialorréia e midríase intensa. Por volta de três minutos após a aplicação os animais excitaram, ficando agitados e desorientados, alguns demonstrando sinais psicômiméticos. Na literatura há referências à excitação, agitação, desorientação e agressividade causadas por midazolam em cães e gatos (Castro et al., 2015; Selmi et al., 2005), assim como a possibilidade de altas dosagens de nalbufina provocarem efeitos psicômiméticos em humanos (Waldman, 2006). Alguns animais tentaram morder e arranhar nas avaliações de T1 e T2 e no momento de fazer o acesso venoso. No pós-operatório imediato também houve excitação.

4.3.1. Resposta à Manipulação

Pode-se averiguar que na RM não houve diferença significativa entre os tempos (TABELA 9). A resposta dos animais à manipulação, durante tricotomia e coleta sanguínea se manteve entre mínima (T0) e moderadamente (T1 e T2) responsiva. Selmi et al. (2005) utilizando cetamina-midazolam IM como MPA, relataram que após administração dos fármacos houve leve sedação em parte dos animais, enquanto em outra parte ocorreu leve excitação.

Tabela 9. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Resposta à Manipulação de gatos domésticos tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

RESPOSTA À MANIPULAÇÃO	TEMPOS		
	T0	T1	T2
Média\pm	1,83 ^a \pm	0,83 ^a \pm	1 ^a \pm
Desvio Padrão	0,75	0,75	1,09
Valor mínimo	1	0	0
Valor máximo	3	2	3
Número de animais	6	6	6

4.3.2. Resposta ao Estímulo Sonoro

Não houve diferença significativa entre os tempos na Resposta ao Estímulo Sonoro (TABELA 10). Os animais se mantiveram levemente responsivos ao estímulo sonoro.

Tabela 10. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da Resposta ao Estímulo Sonoro de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

TEMPOS			
RESPOSTA SONORA	T0	T1	T2
Média\pm	0,83 ^a \pm	0,66 ^a \pm	0,83 ^a \pm
Desvio Padrão	0,75	0,81	0,75
Valor mínimo	0	0	0
Valor máximo	2	1	2
Número de animais	6	6	6

4.3.3. Decúbito

No Decúbito não foi demonstrada alteração significativa entre os tempos (TABELA 11). Os animais se mantiveram em posição quadrupedal, alterando para posição esternal e/ou lateral apenas por alguns instantes. Selmi et al. (2005) observaram leve sEDAÇÃO e decúbito após administração de cetamina-midazolam IM como medicação pré-anestésica.

Tabela 11. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais do Decúbito de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

TEMPOS			
DECÚBITO	T0	T1	T2
Média\pm	0,16 ^a \pm	0,16 ^a \pm	0,33 ^a \pm
Desvio Padrão	0,4	0,40	0,51
Valor mínimo	0	0	0
Valor máximo	1	1	1
Número de animais	6	6	6

4.3.4. Posicionamento de Cabeça

Com relação ao Posicionamento da Cabeça, pode-se perceber ausência de diferença significativa entre os tempos (TABELA 12). Os animais em sua maioria mantiveram a cabeça erguida.

Tabela 12. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais do Posicionamento de Cabeça de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

POSICIONAMENTO DE CABEÇA	TEMPOS		
	T0	T1	T2
Média\pm	0,16 ^a \pm	0 ^a \pm	0 ^a \pm
Desvio Padrão	0,4	0	0
Valor mínimo	0	0	0
Valor máximo	1	0	0
Número de animais	6	6	6

4.4. AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA

A avaliação da algia torna-se um desafio devido à sutileza com que os felinos apresentam o comportamento de dor, além da inaptidão da comunicação verbal. O reconhecimento e classificação da nocicepção se faz necessário para o tratamento apropriado. Para isso, existem indicadores fisiológicos objetivos, como dosagem de substâncias no soro e plasma, e subjetivos, como alterações comportamentais, que demonstram a presença da dor nos gatos domésticos. Mesmo a avaliação objetiva pode ser influenciada por outros fatores, como estresse, ansiedade e a própria lesão, quando utilizados isoladamente, porém associados às alterações comportamentais e escalas de nocicepção, tornam-se extremamente úteis (HORTA, 2014).

Para a avaliação da dor foram escolhidas as escalas de nocicepção presentes nas figuras 1 e 2, pois a primeira avalia de forma simples o comportamento felino perante a dor aguda e a segunda mescla indicadores fisiológicos e comportamentais quantificando numericamente a dor por meio de escores, ambas são de rápida e fácil utilização, tornando-se convenientes.

4.4.1. Escala da Universidade do Colorado

Não houve diferença significativa na avaliação da dor aguda entre os tempos com a utilização da Escala da Universidade do Colorado, durante todos os tempos avaliados as médias mantiveram-se entre 1,8 a 3. Em cada um dos tempos T5, T6 e T7 um animal recebeu pontuação 3 e conseqüentemente resgate analgésico. Já em T8 um animal recebeu pontuação 3 e um pontuação 4 (passando direto de 1 em T7 para 4 em T8). Somente um animal chegou até T11 (T9 a T11), quando recebeu pontuação 3.

Para cada escore eram avaliadas características psicológicas e comportamentais, resposta à palpação e tensão que o animal apresentava, em função disso durante muitos momentos houve dificuldade em classificar os animais em uma categoria, pois os indivíduos apresentavam características pertencentes a escores diferentes, prevalecendo o escore que agrupava a maioria das características que o animal apresentava (TABELA 13 e FIGURA 10).

Tabela 13. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da avaliação da analgesia pela Escala de Dor Aguda da Universidade do Colorado de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

ESCALA DE DOR AGUDA	TEMPOS						
	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11
Média\pm	2 ^a \pm	1,8 ^a \pm	2 ^a \pm	3 ^a \pm	2 ^a \pm	2 ^a \pm	3 ^a \pm
Desvio Padrão	0,63	1,09	0,81	1	0	0	0
Valor mínimo	1	0	1	2	2	2	3
Valor máximo	3	3	3	4	2	2	3
Número de animais	6	5	4	3	1	1	1

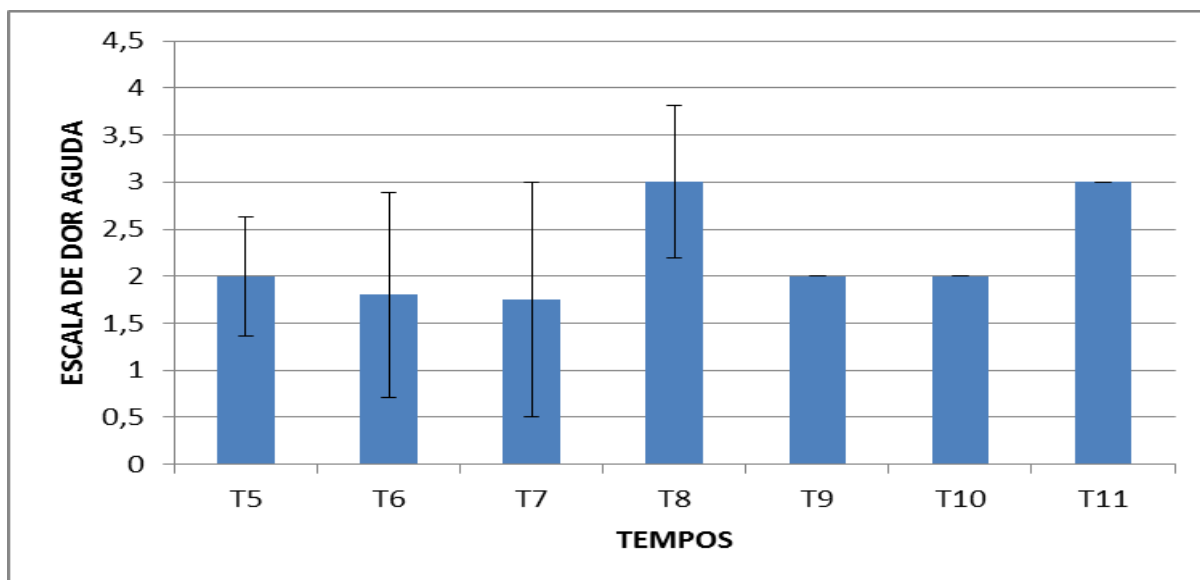


Figura 10. Avaliação da analgesia pela Escala de Dor Aguda de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).

4.4.2. Escala da Evolução Nociceptiva

Não houve diferença significativa na avaliação da dor através da Escala da Evolução Nociceptiva entre os tempos. Apesar de não haver diferença estatística percebeu-se o aumento gradativo dos escores ao longo dos tempos, sendo que um animal passou de escore 8 para 13 de T6 para T7 e foi mais fácil classificar os animais segundo essa escala. Entretanto, somente um animal, no T7, recebeu pontuação acima de 11, mesmo os animais já demonstrando sinais de dor moderada e atingido pontuação 3 na Escala da Universidade do Colorado e, portanto, recebendo o resgate analgésico, mostrando-se ser menos eficaz para a avaliação da nocicepção dos animais que participaram do experimento (TABELA 14 e FIGURA 11).

Tabela 14. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo e número de animais da avaliação da analgesia pela Escala da Evolução Nociceptiva de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

TEMPOS							
ESCALA DE EVOLUÇÃO NOCICEPTIVA	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11
Média\pm	6,83 ^a \pm	7,4 ^a \pm	9,75 ^a \pm	8,66 ^a \pm	9 ^a \pm	9 ^a \pm	9 ^a \pm
Desvio Padrão	2,22	2,6	2,21	0,57	0	0	0
Valor mínimo	4	3	8	8	9	9	9
Valor máximo	10	9	13	9	9	9	9
Número de animais	6	5	4	3	1	1	1

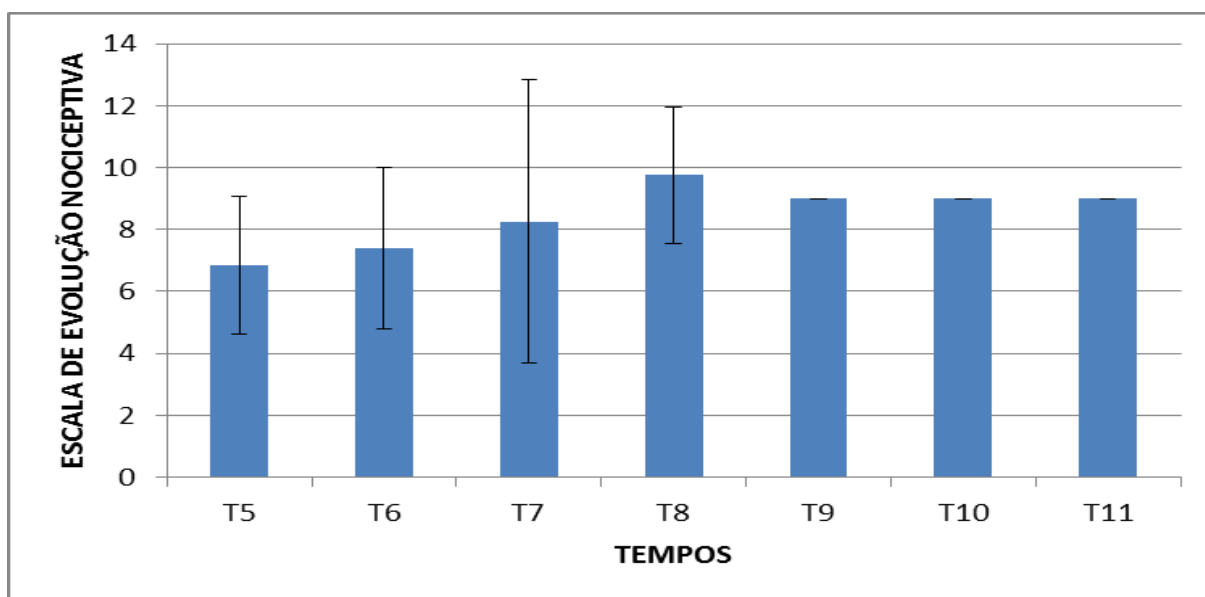


Figura 11. Avaliação da analgesia pela Escala de Evolução Nociceptiva de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB (n=6).

4.5. TEMPOS AVALIADOS

O Tempo de Cirurgia equivale ao tempo utilizado para realizar o procedimento cirúrgico e foi contabilizado a partir da incisão até o último ponto de pele. O tempo médio da cirurgia foi de 19,8 minutos, variando entre 18 e 23 minutos. Não houve nenhuma intercorrência cirúrgica em nenhum dos animais, o cirurgião relatou um relaxamento moderado dos pedículos ovarianos sem dificuldade para exposição, mesmo com as incisões pequenas. No decorrer das cirurgias não houve aumento significativo dos parâmetros, sugerindo que os animais não sentiram dor durante o procedimento ou estivessem em plano

anestésico profundo, tendo em vista que todos os animais precisaram de maiores doses de propofol para serem induzidos e de isoflurano, para atingirem plano anestésico adequado (TABELA 15).

O Tempo de Anestesia foi contado a partir da indução até o desligamento do isoflurano. A anestesia durou em média 43,3 minutos, variando entre 36 e 48 minutos. Esse tempo se deu pela excitação que os animais apresentaram devido aplicação do midazolam via intranasal, exigindo por volta de duas vezes a dose necessária (4 mg/kg) de propofol para serem induzidos e mais tempo para alcançarem plano anestésico desejado (TABELA 15). Semil et al. (2005), ao utilizarem cetamina-midazolam na MPA, induziram os felinos com 5 mg/kg de propofol sem incidentes adversos.

O Tempo para Extubação começou a ser contado a partir do desligamento do isoflurano até o momento em que os animais foram extubados. Os animais levaram em média 8,7 minutos para extubação, variando entre 5 e 12 minutos, demonstrando uma rápida recuperação dos animais e que a nalbufina não exerceu efeito sedativo relevante nos mesmos (TABELA 15).

O Tempo de Analgesia foi contabilizado a partir da aplicação da MPA até o momento onde o somatório da Escala de Dor Aguda da Universidade do Colorado atingisse valor igual ou maior que 3, ou quando o somatório da Escala de Evolução da Nocicepção atingisse valor igual ou maior que 11. A analgesia produzida pela nalbufina durou em média 329,5 minutos, variando entre 182 e 540 min. O tempo mínimo e a média se mostraram dentro dos valores esperados por Massone (2011) e Murtaugh (2006) para o tempo de analgesia da nalbufina, e o valor máximo superou o tempo esperado em 240 minutos, demonstrando a eficácia da via intranasal para administração do fármaco (TABELA 15).

O Tempo de Início de Ação do fármaco foi considerado a partir do momento em que o animal adotasse decúbito lateral, apesar dos animais não terem permanecido neste decúbito, eles o adotaram em uma média de tempo de 5,3 minutos, variando entre 3 e 10 minutos, onde mesmo com tal variação encurta o tempo de latência desse fármaco, que segundo Massone (2011) é de 15 minutos (TABELA 15).

Tabela 15. Valores médios \pm desvio padrão, mínimo, máximo dos Tempos Avaliados de gatas domésticas tratadas com nalbufina e midazolam via intranasal na medicação pré-anestésica, Areia-PB.

Tempos Avaliados					
	Tempo de Cirurgia	Tempo de Anestesia	Tempo para Extubação	Tempo de Analgesia	Tempo de Início de Ação
Média \pm Desvio Padrão	19,8 \pm 1,7	43,3 \pm 4,2	8,7 \pm 2,9	329,5 \pm 127,7	5,3 \pm 2,4
Min.	18	36	5	182	3
Max.	23	48	12	540	10
Número de Animais	6	6	6	6	6

5 CONCLUSÃO

A via intranasal se mostrou atraumática, de fácil aplicabilidade, e de excelente absorção, reduzindo o tempo de início de ação dos fármacos.

O midazolam via intranasal na dose de 0,3mg/kg não é uma boa opção para um protocolo onde se busca tranquilização e/ou sedação, pois promoveu excitação de todos os animais, acarretando na necessidade do aumento da dose necessária de propofol utilizada para a indução e aumento do tempo de anestesia, assim como o consumo de isoflurano. O midazolam também promoveu mais desconforto durante sua administração que a nalbufina.

A nalbufina via intranasal na dose de 0,3mg/kg, promoveu analgesia, com mínimos efeitos sobre os parâmetros cardiorrespiratórios, sem a necessidade de resgate analgésico no trans-operatório, sugerindo ausência de dor que perdurou em média 329 minutos. Durante sua administração foi observado em alguns animais relaxamento de 3ª pálpebra e comportamentos sugestivos de sedação.

No período pós-operatório imediato os animais se apresentaram agitados, provavelmente ainda por efeito do midazolam.

A nalbufina pode ser considerada um opióide seguro a ser utilizado em felinos, sendo o próximo passo utilizá-la juntamente com outros tranquilizantes ou sedativos para testar se ocorrerá diminuição da utilização de indutor anestésico bem como redução do tempo de anestesia e consumo de anestésico inalatório. Outra opção seria utilizá-la individualmente, aumentando a dose, para testar se acarretará em sedação e aumento da duração do efeito analgésico sem aparecimento de efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

ALEIXO, G. A. S.; TUDURY, E. A.; COELHO, M. C. O. C.; ANDRADE, L. S. S.; BESSA, A. L. N. G.. **Tratamento da dor em pequenos animais: classificação, indicações e vias de administração dos analgésicos** (revisão de literatura: parte II). Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, Brasil, 2017.

ALVES NETO, O.; COSTA, C. M. C.; SIQUEIRA, J. T. T.; TEXEIRA, M. J. **Dor: princípios e práticas**, 2º edição. Porto alegre: Artmed Editora S. A., 2009. 1422p.

BEAVER, B. V. G. **Comportamento Felino: um guia para veterinários**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2005.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R. LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. **Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats**. Journal of Veterinary Internal Medicine. v.21, n.3, p.542-548. 2007.

CALADO, J. G. **Avaliação da analgesia trans e pós-operatória da nalbufina epidural em gatas**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, Areia, 2017.

CASTRO, D. G.; CALDEIRA, J. A.; DEVITO, F. C.; MELO, S. R.; CORTOPASSI, S. R. G. Efeitos do midazolam, associado ao propofol, na indução e recuperação da anestesia em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 36, n. 6, suplemento 2, p. 4269-4276, 2015

COTÉ, C. J.; LERMAN, J.; WARD, R. M.; LUGO, R. A.; GOUDSOUZIAN, N. **A Practice of Anesthesia for Infants and Children**. 4.ed., Ed.: Saunders, Filadélfia, EUA , 2008, 1192p.

DANTAS, L. M. de S. **Comportamento social de gatos domésticos e sua relação com a clínica médica veterinária e o bem-estar animal**. Tese (Doutorado em Clínica e Reprodução Animal) Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, p. 139. 2010.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2.ed. São Paulo: Roca. 2010. 620p.

FEITOSA, F. L. F. **Semiologia Veterinária: A Arte do Diagnóstico**. 3 ed. : Roca - Brasil, 2014.

FÉLIX, T. R. **Comparação dos efeitos da xilazina e da dexmedetomidina pelas vias intranasal e intramuscular e avaliação do efeito antagonista do atipamezole em gatos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, Areia, 2016.

GOLDBERG M. E.; SHAFFRAN N. **Pain Management for Veterinary Technicians and Nurses**, IN: MCNERNEY T.; FARRY T. **Surgical Pain Management**, c. 4 by John Wiley & Sons, Inc., 2015. p.93-114.

HEATH, S. **Problemas Comportamentais Comuns em Felinos**. In: CHANDLER, E. A; GASKELL, C. J; GASKELL, R. M. **Clínica e Terapêutica em Felinos**. 3. ed. São Paulo: ROCA, 2006. p. 41 – 56.

HELLYER, P.W.; ROBERTSON, S.A.; FAILS, A.D. **Pain and its management**. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**, 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing, cap. 3, p. 31-57.2007.

HORTA, R. dos S.; FUKUSHIMA, F. B. Avaliação da nocicepção em cães e gatos. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.10, n.18; p.488, 2014.

IBAÑEZ, J. F. **Anestesia veterinária para acadêmicos e iniciantes**. 1.ed. São Paulo: MedVet. 2012. 153p.

IBGE - **População de Animais de Estimação no Brasil - 2013 - ABINPET 79.pdf**. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-tematicas/insumos-agropecuarios/anos-anteriores/ibge-populacao-de-animais-de-estimacao-no-brasil-2013-abinpet-79.pdf/view>. Acesso em: 06 de setembro de 2018.

JUNQUEIRA LC; CARNEIRO J. **Histologia Básica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan; p. 343, 2004. 533p

KUBICA-CIELIŃSKA, A.; ZIELIŃSKA, M. **Anaesthesiology Intensive Therapy**, Breslávia, Polônia, vol. 47, no 3, p.252–256, 2015.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. **Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants**. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4.ed. Blackwell Iowa, EUA, 2007. p. 241- 272.

LUMB & JONES. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5.ed. State Avenue, Ames, USA: Blackwell Publishing. 2015.

MALM, C.; SAVASSI-ROCHA, P.R.; GHELLER, V.A.; OLIVEIRA, H.P.; LAMOUNIER, A.R.; FOLTYNEK, V. Ovario-histerectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina. II – Evolução clínica pós-operatória. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.57, n.2, p.162-172, 2005.

MARJANI, M.; AKBARINEJAD, V.; BAGHEI, M. **Comparison of intranasal and intramuscular ketamine midazolam combination in cats**. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42, p. 178–181, 2015. DOI:10.1111/vaa.12183

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 467p.

MICIELI, F.; SANTANGELO, B.; REYNAUD F.; MIRRA, A.; NAPOLEONEA, G.; VALLEA, G. D.; PORTIER, K. G. & VESCEA, G. Sedative and cardiovascular effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 44, p. 703 e 709, 2017. DOI: 10.1016/j.vaa. 2016.08.009

MUIR III, W. W.; HUBBELL, J. A. E.; SKARDA, R. T.; BEDNARSKI, R. M. **Manual de Anestesia Veterinária**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.

MUIR, W. W. III; GAYNOR, J. S., **Pain behaviors**. In. GAYNOR, J., MUIR, W.W. III, **Handbook of veterinary pain management** (2 nd ed.) Mosby: Missouri, 2009, p. 62-79.

MURTAUGH, R. J. **Tratamento intensivo em medicina veterinária**. São Paulo : Roca, 2006.

NATALINI, C. C. **Teorias e técnicas em anestesiologia veterinária**. 1.ed. Porto Alegre: Artmed. 2007. 293p.

Portal CFMV: **População de gatos cresce em média 8% ao ano no Brasil e está perto de se igualar a de cães**. Disponível em: <http://portal.cfmv.gov.br/noticia/4064>. Acesso em: 06 de setembro de 2018.

SELMI, A. L.; FIGUEIREDO, J. P.; MENDES, G. M.; LAVOR, L. M. S.; MACHADO, P. M. L. Infusão contínua de propofol em gatos pré-medicados com cetamina-midazolam. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.57, n.3, p.295-299, 2005

SURENDAR, M. N.; PANDEY, R. K.; SAKSENA, A. K.; KUMAR, R.; CHANDRA, G. A Comparative evaluation of Intranasal Dexmedetomidine, Midazolam and Ketamine for their sedative and analgesic properties: A Triple Blind Randomized Study. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 38, n. 3, p. 255-261, 2014.

THRALL, M. A et al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2006. 582 p.

TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C. & GRIMM, K. A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4.ed. São Paulo: Roca, 2013. 1192 p.

VALADÃO, C. A. A.; ALMEIDA, P. E.; OLESKOVICZ, N. Estudo da Associação da Nalbufina com Acepromazina ou Midazolam em Cães. **Revista ARS Veterinária**, Jaboticabal, V.17, n.2, p.93-97, 2001.

WALDMAN, S. **Pain Management**: 2 volume, 1.Ed., Ed.: Saunders, Filadélfia, EUA , 2006, v.2., 1664 p.

WOLFE, T. R.; BRAUDE, D. A. Intranasal Medication Delivery for Children: A Brief Review and Update. **American Academy of Pediatrics**, v. 126, n. 3, p. 532–537, 2010.

ANEXO A – TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO NO EXPERIMENTO



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
HOSPITAL VETERINÁRIO

RG: _____
DATA: ____/____/____



TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO DE EXPERIMENTO

Eu, _____,
portador do CPF: _____ e do RG: _____, responsável (ou seu representante autorizado) pelo animal de nome _____, da espécie _____, raça _____, idade _____, sexo _____ e pelagem _____, autorizo a participação do animal acima descrito no experimento que tem como título: “Efeitos sedativos e analgésicos da nalbufina e midazolam intranasal como medicação pré-anestésica em gatas submetidas à OSH”, que acontecerá no Hospital Veterinário CCA-UFPB Areia e atesto que fui esclarecido sobre o protocolo experimental.

Areia, _____ de _____ de 20__.

Assinatura do responsável pelo animal

ANEXO B – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS DA UFPB



Universidade
Federal da
Paraíba

Comissão de Ética no
Uso de Animais

Reitoria



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeitos sedativos e analgésicos da nalbuphina e midazolam intranasal como medicação pré-anestésica em gatas submetidas à OSH.", protocolada sob o CEUA nº 1741020518 (ID 000196), sob a responsabilidade de **Simone Bopp** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal da Paraíba (CEUA/UFPB) na reunião de 30/05/2018.

We certify that the proposal "Sedative and analgesic effects of nalbuphine and midazolam intranasal as preanesthetic medication in cats submitted to OSH.", utilizing 8 Cats (8 females), protocol number CEUA 1741020518 (ID 000196), under the responsibility of **Simone Bopp** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Paraíba (CEUA/UFPB) in the meeting of 05/30/2018.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **06/2018** a **07/2018**

Área: **Ciências Veterinárias**

Origem: **Animais de proprietários**

Espécie: **Gatos**

sexo: **Fêmeas**

idade: **2 a 5 anos**

N: **8**

Linhagem: **SRD**

Peso: **3 a 5 kg**

Local do experimento: Hospital Veterinário do CCA UFPB

João Pessoa, 04 de julho de 2018

Isolania Gisela A. Gonçalves

Profa. Dra. Isolania Gisela Albuquerque Gonçalves
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal da Paraíba

Ricardo Romão Guerra

Prof. Dr. Ricardo Romão Guerra
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal da Paraíba