

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EM GALINHAS DOMÉSTICAS (*GALLUS GALLUS DOMESTICUS*) COM PROPOFOL OU PROPOFOL ASSOCIADO À METADONA, NALBUFINA OU FENTANIL DURANTE OSTEOTOMIA DE ULNA**

**Eduardo Almeida Ruivo dos Santos**

Porto Alegre, 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EM GALINHAS DOMÉSTICAS (*GALLUS GALLUS DOMESTICUS*) COM PROPOFOL OU PROPOFOL ASSOCIADO À METADONA, NALBUFINA OU FENTANIL DURANTE OSTEOTOMIA DE ULNA**

**Autor:** Eduardo Almeida Ruivo dos Santos

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias na área de concentração em Morfologia, Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal e subárea Anestesiologia Veterinária.

**Orientador:** Prof. Dr. Marcelo Meller  
Alievi

**Coorientador:** Prof. Dr. Eduardo Raposo  
Monteiro

Porto Alegre, 2018

### CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Eduardo Almeida Ruivo dos  
Anestesia total intravenosa em galinhas  
domésticas (*Gallus gallus domesticus*) com propofol  
ou propofol associado à metadona, nalbufina ou  
fentanil durante osteotomia de ulna / Eduardo  
Almeida Ruivo dos Santos. -- 2018.

54 f.

Orientador: Marcelo Meller Alievi.

Coorientador: Eduardo Raposo Monteiro.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Anestesia injetável . 2. Aves. 3. ATIV. 4.  
Opióides. I. Meller Alievi, Marcelo, orient. II.  
Raposo Monteiro, Eduardo, coorient. III. Título.

Eduardo Almeida Ruivo dos Santos

ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EM GALINHAS DOMÉSTICAS (*GALLUS GALLUS DOMESTICUS*) COM PROPOFOL OU PROPOFOL ASSOCIADO À METADONA, NALBUFINA OU FENTANIL DURANTE OSTEOTOMIA DE ULNA

Aprovada em 22 março de 2018

APROVADO POR:

---

Prof. Dr. Marcelo Meller Alievi

Orientador e Presidente da Comissão

---

Dr. Cesar Dias Freire

Membro da Comissão

---

Prof. Dr. Martielo Ivan Gehrcke

Membro da Comissão

---

Prof. Dr. Régis Adriel Zanette

Membro da Comissão

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Marcelo Meller Alievi, por ter me orientado por boa parte da graduação até esta etapa, por todos os ensinamentos e conhecimentos transmitidos, pela disponibilidade, bom humor e pelos conselhos dados nos momentos mais difíceis;

Ao Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro, pela coorientação e por todos os ensinamentos passados, além da paciência e disponibilidade durante as etapas do estudo;

Aos meus amigos e colegas, Aires Rumpel, Alessandra Ventura, Bernardo Schmitt, José Herrera, Kaue Helene, Leticia Gutierrez, Lucas Schuster, Manuel Trujillo, Mariana Boos, Miúriel Goulart e Verônica Mombach pela dedicação e colaboração durante este e outros estudos, além da parceria na rotina hospitalar e fora do ambiente acadêmico;

A Faculdade de Veterinária da UFRGS, por me permitir usar de suas estruturas e contribuir com a realização do estudo;

A Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e ao PPGCV-UFRGS pela concessão da bolsa de estudos;

Aos funcionários do Bloco de Ensino e Pesquisa da FAVET-UFRGS, em especial a Dra. Luciana Branquinho Queiroga e Fabio de Mello Viegas por ajudarem com tudo que esteve a seu alcance;

Aos meus colegas do PRESERVAS, por se dedicarem a reabilitação de animais silvestres, uma área da medicina veterinária tão importante e tão subestimada;

Aos meus colega do PPGCV, pelo apoio e parceria nestes dois anos;

Aos meus pais e família, por tudo que sou hoje;

Aos meus amigos, pelo suporte psicológico, trazendo felicidade e alegria;

A todos os animais que já fizeram parte de minha vida profissional e pessoal.

## RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a viabilidade, comparar as variáveis cardiorrespiratórias e comparar a taxa de infusão da anestesia total intravenosa (ATIV) com propofol isoladamente ou em associação ao fentanil, metadona ou nalbufina, para osteotomias de ulna em galinhas domésticas. Foram utilizadas 58 galinhas, adultas, pesando  $1,5 \pm 0,2$  kg. Após indução com propofol 9 mg/kg em 1 minuto, e 30 minutos com uma taxa de infusão contínua de propofol (1,2 mg/kg/minuto), foram registrados parâmetros como frequência cardíaca, pressão arterial invasiva, frequência respiratória, EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> e temperatura esofágica (M1). Imediatamente após M1, os animais foram aleatoriamente divididos em quatro grupos e recebiam seus tratamentos: grupo P, com infusão de propofol; grupo PM, com infusão de propofol e metadona 6 mg/kg, intramuscular; grupo PN, com infusão de propofol e nalbufina 12,5 mg/kg, intramuscular; e grupo PF, com infusão de propofol e um bolus de fentanil de 30 µg/kg, intravenoso, seguido imediatamente por infusão contínua de 30 µg/kg/hora. Cinco minutos após M1, a aplicação do tratamento, as variáveis foram novamente registradas (M2). Imediatamente após este, a taxa de infusão de propofol foi reduzida para 0,9 mg/kg/minuto no primeiro animal de cada grupo, porém a partir do segundo animal de cada grupo, essa modificação da taxa de infusão do propofol foi baseada na taxa de infusão observada no momento M7 do animal anterior do mesmo grupo. Os momentos M3, M4, M5, M6 e M7, ocorreram após arrancamento das penas da região do rádio e ulna, após incisão da pele, após osteotomia da ulna, após introdução do pino intramedular e após o final da sutura de pele (fim da anestesia), respectivamente. A partir de M3, a taxa de infusão de propofol era reduzida em 0,1 mg/kg/minuto se o paciente não apresentasse movimentação de membros e/ou cabeça durante a etapa cirúrgica anterior. Se apresentasse movimentação, a taxa era aumentada em 0,2 mg/kg/minuto e se aguardava 5 minutos sem estímulo algum para dar continuidade a cirurgia. As taxas de infusão médias (em mg/kg/minuto) de cada grupo durante os momentos cirúrgicos (M3 a M7) foram de  $0,53 \pm 0,22$  no grupo P;  $0,47 \pm 0,21$  (redução de 11%) no Grupo PF;  $0,30 \pm 0,22$  (redução de 43%) no Grupo PM; e  $0,28 \pm 0,21$  (redução de 47%) no Grupo PN. Diferenças significativas na taxa de infusão, em relação ao grupo P, foram encontradas de M3 a M7 no grupo PM e de M3 ao M7 no grupo PN. O fentanil na taxa de infusão empregada reduziu as necessidades médias de propofol, mas não de maneira significativa. Não houveram grandes diferenças entre grupos nos parâmetros cardiorrespiratórios. Hipercapnia foi um achado comum em todos os grupos. A metadona e a

nalbufina nas doses empregadas, foram efetivas em reduzir a taxa de infusão de propofol, sem interferir com as variáveis fisiológicas aferidas.

Palavras-chave: Anestesia injetável, aves, ATIV, opioides.

## ABSTRACT

The objective of the present study was to evaluate the viability and to compare the infusion rate of propofol total intravenous anesthesia alone or in combination with fentanyl, methadone or nalbuphine, and to verify if the intravenous infusion of propofol provides suitable conditions for orthopedic surgeries in domestic chickens. Cardiorespiratory variables measured during anesthesia were also compared. Fifty eight adult chickens weighing  $1.5 \pm 0.2$  kg were used. After a propofol bolus of 9 mg/kg in 1 minute, and 30 minutes with a continuous rate infusion of propofol (1.2 mg/kg/minute), parameters such as heart rate, invasive blood pressure, respiratory rate, EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> and esophageal temperature were recorded (M1). Immediately after M1, the animals were randomly divided into 4 groups and received their treatment: P, with propofol infusion; PM, with propofol infusion and methadone 6 mg/kg, intramuscular; PN, with propofol infusion and nalbuphine 12.5 mg/kg, intramuscular; and PF, with propofol infusion and a 30 µg/kg fentanyl bolus, intravenously, followed immediately by continuous infusion of 30 µg/kg/hour. Five minutes after M1, the variables were again recorded (M2). Immediately after, the infusion rate of propofol was reduced to 0.9 mg/kg /minute in the first animal of each group, however, after the second animal in each group, this modification of the propofol infusion rate was based on the rate recorded at M7 in the previous animal of the same group. The moments M3, M4, M5, M6 and M7 occurred after feather plucking of the region of the radius and ulna, after skin incision, after ulna osteotomy, after insertion of the intramedullary pin and after the end of the skin suture (end of anesthesia), respectively. After M3, the infusion rate of propofol was reduced by 0.1 mg/kg /minute if the patient had no movement of limbs and/or head during the previous surgical step. If the patient presented movement, the rate was increased by 0.2 mg/kg/minute and the patient was given 5 minutes without stimulus to continue the surgery. The mean infusion rates (in mg/kg/minute) in each group during the surgical moments (M3 to M7) were  $0.53 \pm 0.22$  in the P group;  $0.47 \pm 0.21$  (11% reduction) in the PF Group;  $0.30 \pm 0.22$  (43% reduction) in the PM Group; and  $0.28 \pm 0.21$  (47% reduction) in the PN Group. Significant differences in infusion rate were found from M3 to M7 in the PM group and from M3 to M7 in the PN group, compared to P group. Fentanyl at the infusion rate employed reduced propofol needs (11%), but not significantly. There were no major differences between groups of cardiorespiratory parameters during anesthesia. Hypercapnia was a common finding during anesthesia. Methadone and nalbuphine, in the doses used, were effective in reducing the propofol rate of infusion, without interfering with the physiological variables measured.



Key words: Injectable anesthesia, avian, TIVA, opioid.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1-** Linha do tempo dos processos e momentos envolvidos no procedimento experimental de todos os animais submetidos a osteotomia de ulna. Os momentos de avaliação transoperatória foram o M1, 30 minutos após a indução e manutenção anestésica com propofol em uma taxa fixa de 1,2 mg/kg/minuto; M2, 5 minutos após o tratamento de cada grupo (M1); M3, após o arrancamento de penas; M4, após a incisão de pele; M5, após a osteotomia; M6, após a inserção do pino intramedular e M7, após a sutura. Eram registrados também os tempos de extubação e de estação do animal..... 29
- Figura 2-** Valores médios ( $\pm$ DP) da taxa de infusão de propofol isoladamente (grupo P), associado ao fentanil (bolus de 30  $\mu$ g/kg, infusão contínua de 30  $\mu$ g/kg/hora, IV; grupo PF), metadona (6 mg/kg, IM; grupo PM) ou nalbufina (12,5 mg/kg, IM; grupo PN). O momento M1 foi registrado 30 minutos após o início da infusão de propofol. O momento M2 ocorreu 5 minutos após o tratamento (M1). Os momentos M3 a M6 foram registrados durante a cirurgia e o momento M7 foi registrado ao final do procedimento cirúrgico ..... 32
- Figura 2-** Valores médios ( $\pm$ DP) de frequência cardíaca (FC) em batimentos por minutos (bpm), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) em milímetros de mercúrio (mmHg), durante os diferentes tempos cirúrgicos de galinhas anestesiadas com propofol isoladamente (grupo P), associado ao fentanil (grupo PF), metadona (grupo PM) ou nalbufina (grupo PN) para procedimentos cirúrgicos ortopédicos. Ver legendas anteriores para detalhamento completo..... 34

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1- Valores médios ( $\pm$ DP) da taxa de infusão de propofol isoladamente (grupo P), associado ao fentanil (bolus de 30  $\mu$ g/kg, infusão contínua de 30  $\mu$ g/kg/hora, IV; grupo PF), metadona (6 mg/kg, IM; grupo PM) ou nalbufina (12,5 mg/kg, IM; grupo PN). O momento M1 foi registrado 30 minutos após o início da infusão de propofol. O momento M2 ocorreu 5 minutos após o tratamento (M1). Os momentos M3 a M6 foram registrados durante a cirurgia e o momento M7 foi registrado ao final do procedimento cirúrgico..... 32
- Tabela 2- Medianas (quartil inferior – quartil superior), da duração da anestesia e cirurgia e dos tempos de recuperação em galinhas anestesiadas para procedimentos cirúrgicos ortopédicos com anestesia total intravenosa de propofol isoladamente (grupo P), com propofol em associação a fentanil (bolus de 30  $\mu$ g/kg, infusão contínua de 30  $\mu$ g/kg/hora, IV; grupo PF), com propofol em associação a metadona (6 mg/kg, IM; grupo PM) e com propofol em associação a nalbufina (12,5 mg/kg, IM; grupo PN)..... 33
- Tabela 3- Valores médios ( $\pm$ DP) de parâmetros cardiovasculares como frequência cardíaca (FC) em batimentos por minutos (bpm), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) em milímetros de mercúrio (mmHg), de galinhas anestesiadas com propofol isoladamente (grupo P), associado ao fentanil (bolus de 30  $\mu$ g/kg, infusão contínua de 30  $\mu$ g/kg/hora, IV; grupo PF), metadona (6 mg/kg, IM; grupo PM) ou nalbufina (12,5 mg/kg, IM; grupo PN) para procedimentos cirúrgicos ortopédicos. O momento M1 foi registrado 30 minutos após o início da infusão de propofol. O momento M2 ocorreu 5 minutos após o tratamento (M1). Os momentos M3 a M6 foram registrados durante a cirurgia e o momento M7 foi registrado ao final do procedimento cirúrgico..... 35
- Tabela 4- Valores médios ( $\pm$ DP) como frequência respiratória (FR) em movimentos por minutos (mpm), CO<sub>2</sub> ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) em milímetros de mercúrio (mmHg), saturação parcial de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) em porcentagem (%) e temperatura esofágica em

graus Celsius (°C) de galinhas anestesiadas com propofol isoladamente (grupo P), associado ao fentanil (bolus de 30 µg/kg, infusão contínua de 30 µg/kg/hora, IV; grupo PF), metadona (6 mg/kg, IM; grupo PM) ou nalbufina (12,5 mg/kg, IM; grupo PN) para procedimentos cirúrgicos ortopédicos. Ver legendas anteriores para detalhamento completo .....

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATIV	Anestesia Total Intravenosa
kg	Quilograma
mg/kg	Miligramas por quilograma
µg/kg	Microgramas por quilograma
µg/kg/h	Microgramas por quilograma por hora
mg/kg/minuto	Miligramas por quilograma por minuto
EtCO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono ao final da expiração
SpO <sub>2</sub>	Saturação parcial de oxigênio
%	Por cento
±	Mais ou menos
pH	Potencial hidrogeniônico
NMDA	N-metil D-aspartato
µ	Receptor opioide mu
δ	Receptor opioide delta
κ	Receptor opioide kappa
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
CAM	Concentração anestésica mínima ou concentração alveolar mínima
TIM	Taxa de Infusão Mínima
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
CEUA	Comissão de Ética de Uso de Animais
m	Metros
ml	Mililitros
NaCl 0,9%	Solução de cloreto de sódio a 0,9%
mL/kg/h	Mililitro por quilograma por hora
µg/mL	Microgramas por mililitro
L/min	Litros por minuto

°C	Graus Celsius
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
ECG	Eletrocardiograma
<	Menor
G	Gauge
PAS	Pressão arterial sistólica
PAM	Pressão arterial média
PAD	Pressão arterial diastólica
UI/mL	Unidades internacionais por mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
SID	<i>semel in die</i>
BID	<i>bis in die</i>
VO	Via oral
DP	Desvio padrão
ANOVA	Análise de variância
P	Nível de significância
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
bpm	Batimentos por minuto
mpm	Movimentos por minuto
EEG	Eletroencefalograma

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	17
<b>2.1</b>	<b>Anestesia Total Intravenosa (ATIV)</b> .....	17
<b>2.2</b>	<b>Propofol</b> .....	18
<b>2.3</b>	<b>Opioides</b> .....	20
<b>2.4</b>	<b>Associação propofol-opioides na ATIV</b> .....	22
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	25
<b>3.1</b>	<b>Animais</b> .....	25
<b>3.2</b>	<b>Delineamento e grupos experimentais</b> .....	25
<b>3.3</b>	<b>Anestesia e instrumentação</b> .....	26
<b>3.4</b>	<b>Procedimento experimental</b> .....	27
<b>3.5</b>	<b>Procedimento cirúrgico ortopédico</b> .....	29
<b>3.6</b>	<b>Cuidados pós-operatórios</b> .....	29
<b>3.7</b>	<b>Análise estatística</b> .....	30
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	31
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	37
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	47
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	48

## 1 INTRODUÇÃO

Com o crescente avanço do desenvolvimento e da urbanização, conflitos com a fauna silvestre tem se tornado mais comuns. Nessa temática, entre as espécies animais, as interações com aves silvestres são as mais comuns, sendo referido que entre essas os processos traumáticos e acidentes são os mais prevalentes. Além disso, com o surgimento de novos criadouros comerciais de aves silvestres no Brasil, o número de aves como animal de estimação tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. O médico veterinário deve conhecer a anatomia, fisiologia e medicina aviária, para assim poder realizar uma adequada contenção química e anestesia nesta classe de animais. Levando em consideração a importância da conservação de diversas espécies, a anestesia e cirurgia de aves silvestres passou por uma grande evolução nos últimos anos, tendo ocorrido avanços nas técnicas anestésicas.

A anestesia inalatória é mais comumente usada em aves por apresentar facilidade de indução, recuperação rápida e com boa qualidade. Comparativamente, poucos estudos foram realizados com anestésicos injetáveis e anestesia total intravenosa (ATIV) em aves.

Apesar do número crescente de procedimentos cirúrgicos realizados em aves domésticas e silvestres, a analgesia em aves é um tema ainda muito controverso e métodos eficazes de avaliá-la ainda são discutidos. Há grandes diferenças quanto ao tipo e distribuição dos receptores opioides disponíveis em aves, e quais fármacos, doses e intervalos devem ser usados.

O presente estudo descreve a técnica de ATIV, associada a 3 diferentes opioides e avaliando seu efeito sobre a taxa de infusão intravenosa de propofol. Os objetivos foram avaliar a viabilidade da ATIV com propofol isoladamente ou em associação à metadona, nalbufina ou fentanil, verificando se esta técnica proporciona condições adequadas em galinhas domésticas submetidas a cirurgias ortopédicas. Outros objetivos foram comparar a taxa de infusão de propofol administrado isoladamente ou associado aos opioides, assim como avaliar as variáveis cardiorrespiratórias. As hipóteses do estudo foram que a ATIV com propofol proporciona condições cirúrgicas adequadas em galinhas domésticas submetidas a procedimentos cirúrgicos ortopédicos e que a taxa de infusão de propofol seria menor, e sem resultar em maior depressão cardiorrespiratória, quando em associação com metadona, nalbufina e fentanil. O presente trabalho apresenta relevância pela utilização de galinhas domésticas como modelo experimental



de ATIV para aves silvestres e exóticas, gerando novos conhecimentos técnicos e científicos nessa área.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Anestesia total intravenosa (ATIV)

Anestesia total intravenosa é uma técnica de anestesia que utiliza anestésicos injetáveis hipnóticos (com ou sem analgésicos) de maneira intravenosa, evitando-se totalmente a anestesia inalatória (AL-RIFAI; MULVEY, 2016). Apesar de serem comumente utilizados, os agentes anestésicos voláteis têm algumas desvantagens em algumas situações clínicas. Em humanos, prefere-se o uso de ATIV em diversas situações incluindo pacientes com risco de hipertermia maligna, dificuldade de intubação e durante neurocirurgias (AL-RIFAI, MULVEY, 2016). Em aves, devido a anatomia do seu sistema respiratório, a reparação de ossos fraturados pode expor o cirurgião e a equipe a gases anestésicos, além do que, cirurgias abdominais ou do trato respiratório que requerem a invasão dos sacos aéreos também podem causar a poluição do ambiente de trabalho. O escape de gases anestésicos do trato respiratório pode dificultar a manutenção da profundidade anestésica para esses procedimentos (LUKASIK *et al.*, 1997). Além disso, a entrega dos agentes anestésicos requer equipamentos mais caros, que são frequentemente muito pesados para serem utilizados em situações de cirurgias a campo (MACHIN; CAULKETT, 2000). Nessas situações o uso de ATIV seria conveniente, sendo o propofol uma boa escolha e o mais utilizado entre eles (LUKASIK *et al.*, 1997).

A ATIV pode ser realizada por meio de bolus ou intermitente, por infusão contínua ou infusão contínua alvo controlada. A anestesia por bolus consiste na aplicação de certas doses de anestésicos, de maneira intravenosa, de tempos em tempos, tendo como desvantagens um plano anestésico errático, onde os animais superficializam rapidamente interferindo com os procedimentos (MÜLLER; HOLZAPFEL; BRUNNBERG, 2011). A anestesia por infusão contínua se inicia por um bolus ou uma infusão contínua até que se obtenha plano anestésico, então o paciente é mantido em infusão contínua onde uma dose constante é administrada em uma unidade de tempo (MORTON, 2013).

### 2.2 Propofol

O Propofol (2,6 diisopropilfenol) é um alquilfenol utilizado pela primeira vez em humanos no ano de 1977 (KAY, 1977). Altamente lipofílico e pouco solúvel em água ele é vendido em uma emulsão de óleo e água contendo 1% propofol, 10% óleo de

soja, 2,25% glicerol e 1,2% de fosfatídeo de ovo purificado, sendo uma substância levemente viscosa e leitosa com pH de 6,5 - 8,5 (BERRY, 2015). Como os barbitúricos, o propofol parece exercer seus efeitos anestésicos interagindo com receptores ácido gama-aminobutírico (GABA<sub>A</sub>) (YING; GOLDSTEIN, 2005). O propofol também inibe os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) modulando a abertura dos canais, contribuindo para seus efeitos em sistema nervoso central (ORSER *et al.*, 1995). Seu uso para indução anestésica deve ser por injeção intravenosa e permite uma transição suave para a inconsciência, com retorno anestésico rápido e de boa qualidade (BERRY, 2015). Para a ATIV, fármacos com rápido início e fim dos efeitos são mais adequados para balancear a hipnose e promover uma rápida recuperação. O declínio na concentração plasmática da maioria dos agentes intravenosos diminui com o aumento da duração da infusão (meia vida contexto dependente), porém o propofol apresenta, na maioria das espécies, um pequena meia vida contexto dependente, colaborando com a recuperação anestésica (AL-RIFAI; MULVEY, 2016).

Seu uso em aves foi descrito diversas vezes em literatura, sendo utilizado em bolus intermitentes (MACHIN; CAULKETT, 1998b; MACHIN; CAULKETT, 2000; MÜLLER; HOLZAPFEL; BRUNNBERG, 2011) ou em infusão contínua (BIGBY *et al.*, 2007; LUKASIK *et al.*, 1997; MACHIN; CAULKETT, 1998a; MACHIN; CAULKETT, 1999; MAMA; PHILLIPS; PASCOE, 1996; HAWKINS *et al.*, 2003; LANGLOIS *et al.*, 2003; SCHUMACHER *et al.*, 1997; MÜLLER; HOLZAPFEL; BRUNNBERG, 2011; ARAÚJO *et al.*, 2013). Apesar de haver pequena quantidade de estudos descritos com ATIV de propofol em aves, há inconsistências nas doses de indução e de infusão contínua, provavelmente por utilizarem espécies e metodologias diferentes. Em um estudo com ATIV de propofol em galinhas, as anestésias eram induzidas com uma dose mediana de 6,8 mg/kg só até o relaxamento dos animais, e depois foram mantidas com uma taxa mediana de 1 mg/kg/minuto, sendo diminuída ou aumentada em 10% pela resposta a um estímulo de pinçamento de dedos por 30 segundos com pinça hemostática, seguido por arrancamento de uma das penas de vôo se a resposta fosse negativa (LUKASIK *et al.*, 1997). Em papagaios-de-hispaniola anestesiados sem estímulo nociceptivo, uma infusão contínua de propofol de 1 mg/kg/minuto resultou em um plano anestésico leve em 8 de 10 papagaios e plano cirúrgico em 2 de 10 animais, sendo o plano anestésico monitorado pelos reflexos corneais, palpebrais e cloacais (LANGLOIS *et al.*, 2003). Em cisnes-brancos, um bolus de propofol de 8 mg/kg em 30 segundos seguido de uma taxa de 0,85 mg/kg/minuto,

levaram a uma rápida e suave anestesia, com bom relaxamento muscular e adequada para procedimentos não dolorosos. Para o ajuste da taxa de infusão e profundidade anestésica foram aferidos os reflexos interfalangeais, de deglutição e corneal (MÜLLER; HOLZAPFEL; BRUNNBERG, 2011). Em patos canvasback, a anestesia era induzida com 15 mg/kg de propofol em 1 minuto, seguida por uma infusão contínua de 0,8 mg/kg/minuto, sendo o plano anestésico aferido pelos reflexos de pinçamento de dedo e arrancamento de penas e pela frequência respiratória (MACHIN; CAULKETT, 1999). Em um estudo com perus selvagens, foi realizada a indução anestésica com propofol 5 mg/kg em 20 segundos e mantida anestesia com infusão contínua de propofol na dose 0,5 mg/kg/minuto durante 30 minutos. O plano anestésico foi aferido pelos reflexos palpebrais, corneais, cloacais e pinçamento de dedo e o propofol se mostrou um bom agente para indução e manutenção da anestesia (SCHUMACHER *et al.*, 1997). Em um estudo farmacocinético em duas fases, objetivou-se manter um plano superficial de anestesia e esta foi induzida em duas espécies de aves (gaviões-do-rabo-vermelho e corujas-orelhudas) com uma infusão contínua de propofol começando com 0,2 mg/kg/minuto por 30 minutos. Esta era então aumentada em 0,05 mg/kg/minuto a cada 15 minutos até que as respostas de canto medial de terceira pálpebra, tônus do bico, reflexo laríngeo, pinçamento de dedo e arrancamento de penas secundárias e coberteiras cessassem. Quando todas as respostas, menos o reflexo de terceira pálpebra, foram cessados, a infusão era desligada e registrada como a taxa de infusão contínua para aquela espécie, obtendo-se 0,48 mg/kg/minuto para gaviões-do-rabo-vermelho e 0,56 mg/kg/minuto para corujas-orelhudas. O arrancamento de penas secundárias não provocou nenhuma resposta durante o estudo e o estímulo de pinçamento de dedos foi o último a ser perdido para a definição de plano anestésico superficial. Utilizou-se um modelo de dois compartimentos para definir a farmacocinética do propofol em corujas, devido ao menor volume de sangue, tempo de anestesia e amostragem (HAWKINS *et al.*, 2003).

Apneias após a indução foram observadas em patos selvagens (MACHIN; CAULKETT, 1998b), patos canvasback (MACHIN; CAULKETT, 1999), cisnes-brancos (MÜLLER; HOLZAPFEL; BRUNNBERG, 2011) e perus selvagens (SCHUMACHER *et al.*, 1997). Lukasik *et al.* (1997) relataram que 13 das 14 galinhas anestesiadas apresentaram arritmias como complexos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular, bloqueios de primeiro e segundo grau e *pulsus alternans*. Foi sugerido que esses achados foram resultados da depressão cardiovascular e respiratória,

levando a uma diminuição da saturação parcial de oxigênio ( $SpO_2$ ), e/ou liberação de catecolaminas devido ao estresse do manejo, sendo que essas aves não recebiam oxigênio vaporizado durante o estudo. No estudo realizado por Müller, Holzapfel e Brunnberg (2011), 55% dos cisnes anestesiados tiveram a recuperação anestésica acompanhada de excitação que cessou em poucos minutos. Em patos canvasback a qualidade da recuperação anestésica foi melhor que a do isoflurano e sem nenhuma excitação (MACHIN; CAULKETT, 2000). Quanto a recuperação anestésica foi relatado que patos-selvagens tiveram tremores (MACHIN; CAULKETT, 1998a), gaviões-do-rabo-vermelho e corujas-orelhudas tiveram tremores de cabeça, atividades mioelétricas e opistótono cessando em poucos minutos (HAWKINS *et al.*, 2003). Papagaios-de-hispaniola demonstraram excitação e uma ave apresentou tremor de cabeça que só cessou após 72 horas (LANGLOIS *et al.*, 2003).

### 2.3 Opioides

O uso de opioides analgésicos tem uma longa história clínica, embora as funções dos receptores opioides ainda sejam pouco compreendidas. Os receptores opioide, espalhados pelo corpo, estão envolvidos em diversas atividades fisiológicas e patofisiológicas, além da modulação da dor. A regulação da homeostase da membrana iônica, proliferação celular, resposta emocional, convulsões epiléticas, função imune, alimentação, obesidade, controle respiratório e cardiovascular, doenças neurodegenerativas e hibernação são algumas das atividades que os opioides estão envolvidos (FENG *et al.*, 2012). Três receptores opioides foram identificados até hoje e nomeados com as letras gregas  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , podendo também ser identificados com os símbolos soletrados por extenso (mu, delta e kappa) e pelos acrônimos MOP, DOP e KOP. Um novo receptor opioide, chamado de NOP, foi descoberto em 1994, e apesar de sua estrutura semelhante, foi considerado somente como “relacionado a opioide” devido a sua farmacologia diferenciada de não se ligar a naloxona, e por isto não será tratado adiante neste trabalho (ALEXANDER *et al.*, 2017; PATHAN; WILLIAMS, 2012). Esta nomenclatura de letras gregas e seus respectivos nomes por extenso, a mais utilizada na literatura médica, considerada apropriada pela International Union of Pharmacology (IUPHAR) (ALEXANDER *et al.*, 2017), será utilizada no presente trabalho. Todos os opioide agonistas podem causar analgesia, porém aqueles que se ligam aos receptores  $\mu$  podem causar sedação, euforia, miose ou midríase, depressão respiratória, bradicardia, náusea, vômito, antidiurese e redução da motilidade gástrica,

enquanto os agonistas  $\delta$  podem reduzir motilidade gástrica, aumentar apetite, e os agonistas  $\kappa$  foram associados a diurese, disforia, sedação, miose ou midríase (KUKANICH; WIESE, 2015; PATHAN; WILLIAMS, 2012). Desta maneira, os opioides são classificados pelos receptores que agem ( $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ ) e pelo efeito que geram (relação dose-resposta), além de serem classificados como sintéticos ou naturais (PATHAN; WILLIAMS, 2012). Um agonista completo vai produzir um aumento dose dependente do efeito até que a máxima estimulação do receptor seja alcançada. Um agonista parcial vai produzir um aumento dose dependente do efeito, mas seu platô será mais baixo do que o do agonista completo. Um antagonista vai se ligar em um receptor com grande afinidade, sem causar efeito algum, impedindo a ligação de outros agonistas e devido a esta alta afinidade, deslocar os agonistas que haviam se ligado anteriormente revertendo os efeitos do receptor (KUKANICH; WIESE, 2015). A potência de um opioide descreve a dose relativa para gerar um efeito, mais comumente analgesia (mudança na latência de retirada de membro ou aumento do limiar para um estímulo nocivo), podendo ser influenciada pelas diferenças de afinidade e eficácia em um mesmo receptor, ação em outros receptores (kappa, N-metil-D-aspartato) ou por inibirem mecanismos de receptação de serotonina e norepinefrina como o opiáceo tramadol (DREWES *et al.*, 2013; EBERT *et al.*, 1998; CODD *et al.*, 1995). Logo, dois opioides  $\mu$  diferentes podem ter a mesma eficácia, mas suas potências podem ser diferentes (KUKANICH; WIESE, 2015).

Em aves, um dos primeiros estudos mapeando receptores opioides no cérebro de pombos relatou que no prosencéfalo existe uma maioria dos receptores kappa, mas não há predominância no mesencéfalo (REINER *et al.*, 1989). Isso sugeriu que agonistas de receptores *kappa*, como butorfanol e nalbufina, podem ser analgésicos mais eficazes em aves do que agonistas *mu*, como a morfina. No entanto no prosencéfalo e mesencéfalo de galinhas de um dia de vida os receptores *mu* foram mais prevalentes (CSILLAG; BOURNE; STEWART, 1990). Em um trabalho recente de um congresso científico, a expressão e estrutura dos receptores opioides em tecidos espinais, supraespinais e periféricos de um falcão peregrino (*Falco peregrinus*), um papagaio-verdadeiro (*Amazona aestiva*) e uma coruja-das-neves (*Bubo scandiacus*) foram relatados. No falcão peregrino e no papagaio-verdadeiro houve maior expressão de receptores *mu*, já na coruja-das-neves não houve predominância (DUHAMELLE *et al.*, 2017). A variabilidade dos efeitos de opioides observados em diferentes espécies de aves pode ser então explicada por uma possível diferença na expressão dos receptores (REINER *et al.*,

1989, CSILLAG; BOURNE; STEWART, 1990), como também nas diferenças de estruturas dos mesmos (DUHAMELLE *et al.*, 2017).

A metadona, como a morfina, é um opioide que se liga preferencialmente a receptores mu ( $\mu$ ), e é disponível comercialmente na forma de uma mistura racêmica (*dl*-metadona), sendo a *l*-metadona a maior responsável pela analgesia opiácea em humanos (OLSEN *et al.*, 1976). Ambos os isômeros possuem efeito antagonista do N-metil D-aspartato (NMDA) no cérebro e medula espinhal de ratos, sendo possivelmente mais efetivos que outros opioides em dores crônicas e neuropáticas e diminuindo os efeitos de tolerância e dependência (GORMAN; ELLIOTT; INTURRISI, 1997). Em um estudo em galinhas, observou-se redução de 29%, 27% e 10% da concentração alveolar mínima (CAM) de isoflurano após 15, 25 e 30 minutos, respectivamente, da aplicação de 6 mg/kg de metadona intramuscular (ESCOBAR *et al.*, 2016).

O citrato de fentanila (N-feniletil-N-[1,2-feniletil 4-piperidil] propanamida) é um opioide sintético agonista mu puro, com rápido início de ação e curta duração. É considerado de 75 a 100 vezes mais potente que a morfina (YAKSH; NOUEIHED; DURANT, 1986). O fentanil foi administrado para cacatuas-alba (*Cacatua alba*) na dose de 0,2 mg/kg, intramuscular (IM), sendo observada resposta analgésica significativa a estímulos elétricos por 60 minutos e por 90 minutos para estímulos térmicos em 4 de 7 animais (HOPPES *et al.*, 2003). Em um estudo avaliando da CAM do isoflurano, após a administração intravenosa de 30  $\mu$ g/kg de fentanil em galinhas, identificou-se uma redução de 43% e 13%, após 5 e 15 minutos, respectivamente (ROCHA *et al.*, 2017). Utilizando-se a infusão de fentanil alvo controlada, foi obtida em outro estudo a redução de até 55% da CAM do isoflurano em gaviões-do-rabovermelho (*Buteo jamaicensis*) (PAVEZ *et al.*, 2011).

A nalbufina é um opioide agonista kappa e antagonista mu pouco usado em medicina veterinária (KUKANICH; WIESE, 2015). Em papagaios-de-hispaniola (*Amazona ventralis*), o cloridrato de nalbufina aplicado nas doses de 12,5 mg/kg, 25 mg/kg e 50 mg/kg intramuscular, aumentou o limiar da dor a um estímulo térmico por até 3 horas, não havendo diferença significativa entre as três doses (GUZMAN *et al.*, 2011a). Em outro estudo avaliando a redução da CAM do sevoflurano em galinhas-d'angola (*Numida meleagris*) após a aplicação de butorfanol (4 mg/kg, IV), outro opioide kappa, foi observada redução de 21% e 11%, após 15 e 30 minutos, respectivamente (ESCOBAR *et al.*, 2012).

## 2.4 Associação propofol-opioides na ATIV

Por não promover antinocicepção (WILDER-SMITH; KOLLETZKI; WILDER-SMITH, 1995), o propofol é normalmente utilizado em combinação com um opioide para ATIV durante procedimentos cirúrgicos dolorosos. Estudos em humanos sugeriram que a infusão contínua de opioides juntamente com o propofol, além de providenciar analgesia, promove melhoras nos parâmetros cardiovasculares e qualidade de anestesia e recuperação anestésica em comparação ao uso isolado do propofol (AHONEN *et al.*, 2000). Porém em um estudo com cães, a infusão de remifentanil (0,3 µg/kg/minuto) concomitante ao propofol em infusão alvo controlada, promoveu grande redução do índice cardíaco, com um aumento do índice de resistência vascular sistêmica, não gerando alterações nas pressões sanguíneas de câeshígidos e sem diferença nos tempos de extubação (BEIER *et al.*, 2015). Em outro estudo com cães, duas infusões diferentes de fentanil (bolus 5 µg/kg em 5 minutos seguido de infusão de 0,1 µg/kg/minuto ou bolus de 10 µg/kg em 5 minutos seguido de 0,2 µg/kg/minuto) causaram reduções na taxa de infusão do propofol (DAVIS *et al.*, 2017). Porém, esta redução não foi acompanhada de melhora nos parâmetros cardiovasculares, tendo uma diminuição significativa das pressões arteriais médias dos grupos com fentanil em relação ao controle e redução significativa da frequência cardíaca de maneira dose dependente nos grupos do fentanil (DAVIS *et al.*, 2017). Em gatos, infusões de fentanil (0,1 µg/kg/minuto), sufentanil (0,01 µg/kg/minuto) ou alfentanil (0,5 µg/kg/minuto) causaram reduções significativas na taxa de infusão do propofol. Entretanto, não houve mudanças significativas nas variáveis cardiovasculares em comparação ao propofol isoladamente e, somente no grupo alfentanil, houve maiores sinais de redução de frequência cardíaca e pressão arterial (MENDES; SELMI, 2003).

Estudos com redução nos requerimentos anestésicos permitem uma técnica de avaliação da farmacodinâmica *in vivo*, medindo a redução da quantidade de anestésico inalado capaz de manter um nível mínimo de anestesia, após a administração do analgésico sob investigação. Este tipo de teste foi usado em muitas espécies para avaliar as propriedades analgésicas dos fármacos, especialmente opioides. Apesar dessa abordagem fornecer informações significativas, existem algumas limitações devido ao anestésico em si ser uma variável de confusão e ao se avaliar opioides é difícil afirmar que o efeito observado é uma resposta analgésica ou sedativa ao fármaco (HAWKINS; PAUL-MURPHY, 2011). Outra maneira de se avaliar o efeito poupador de anestésico é através da taxa de infusão mínima (TIM). A taxa de infusão mínima de um fármaco é



definida com a dose efetiva em 50% da população de um anestésico intravenoso que previne um movimento proposital em resposta a um estímulo cirúrgico. Esse conceito foi criado como uma necessidade de determinar a dose de um anestésico para se alcançar determinada profundidade anestésica (HALL; CHAMBERS, 1987). Estudos da redução da TIM do propofol em cães já foram realizados utilizando cetamina (REED *et al.*, 2015), fentanil (DAVIS *et al.*, 2017), lidocaína e cetamina-lidocaína (MANNARINO *et al.*, 2012) e, em gatos, com cetamina (ILKIW; PASCOE; TRIPP, 2003) e com fentanil, sufentanil ou alfentanil (MENDES; SELMI, 2003).

Devido aos trabalhos onde se observou redução na CAM dos anestésicos inalatórios em aves após a aplicação de opioides (ESCOBAR *et al.*, 2012; ESCOBAR *et al.*, 2016; PAVEZ *et al.*, 2011; ROCHA *et al.*, 2017; CURRO; BRUNSON; PAUL-MURPHY, 1994; CONCANNON; DODAM; HELLYER, 1995), especula-se que a administração de opioides também deva reduzir a taxa de infusão de propofol em aves.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Animais

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) (protocolos 31439 e 31391). Foram utilizadas 59 galinhas poedeiras da linhagem Hissex Brown adquiridas especificamente para dois experimentos com cirurgia ortopédica na ulna. As aves utilizadas tinham idade de 3 a 6 meses, peso entre 1 e 1,9 kg, apresentavam boas condições de saúde e foram vermifugadas e vacinadas previamente ao início do estudo. As mesmas foram alojadas em uma gaiola coletiva de 2,6 m x 1,26 m x 1,2 m em uma sala localizada na Faculdade de Veterinária da UFRGS, com temperatura ambiente controlada, alimentação e água disponível *ad libitum*, limpeza e higienização diária do ambiente durante todo o experimento. As aves tiveram um período de adaptação de, no mínimo, 20 dias antes da anestesia e passaram por exame clínico geral e ainda por avaliação bioquímica e hematológica, sendo utilizadas somente aquelas que apresentassem os resultados dos exames dentro dos valores de referência para a espécie. Os animais foram transferidos 48 horas antes do procedimento cirúrgico para gaiolas menores que comportavam duas galinhas (0,75 m x 1,17 m x 0,4 m), sendo submetidos a jejum alimentar de 8 horas e hídrico de 1 hora antes de cada experimento. Após as cirurgias, permaneceram nestas gaiolas durante os 10 primeiros dias de pós-operatório (PO) quando então retornavam para a gaiola coletiva.

#### 3.2 Delineamento e grupos experimentais

Os animais foram aleatoriamente divididos em quatro grupos. A distribuição aleatória foi realizada por meio de sorteio. Todos os animais foram submetidos a cirurgias ortopédicas da ulna sob anestesia com infusão intravenosa de propofol isoladamente ou associado a um analgésico opioide. Os quatro grupos foram organizados da seguinte forma: grupo P, com animais que receberam somente infusão de propofol (Provive, Claris Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.); grupo PM, com animais que receberam infusão de propofol e metadona (Mytedom, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.) 6 mg/kg, intramuscular; grupo PN, com animais que receberam infusão de propofol e nalbufina (Nubain, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.) 12,5 mg/kg, intramuscular; e grupo PF, com animais que receberam infusão contínua de propofol e um bolus de fentanil (Fentanest, Cristália

Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.) de 30 µg/kg, intravenoso, administrado em 1 minuto, seguido imediatamente por infusão contínua de 30 µg/kg/h. Para infusão de fentanil no grupo PF, foi preparada solução diluindo-se 0,6 mL de fentanil base (50 µg/mL) em 9,4 mL de solução de NaCl 0,9%, obtendo-se uma solução com concentração final de 3 µg/mL de fentanil, a qual foi administrada na velocidade de 10 mL/kg/h. Nos grupos P, PM e PN, os animais receberam fluidoterapia intravenosa com igual volume de NaCl 0,9% (10 mL/kg/h). Em todos os grupos, as infusões de propofol e de fentanil ou salina foram realizadas por meio de bombas de infusão de seringa (Samtronic ST 670, Samtronic Indústria e Comércio Ltda.) e utilizaram o mesmo acesso venoso.

### 3.3 Anestesia e instrumentação

Todas as anestésias foram realizadas pelo mesmo anestesista o qual tinha conhecimento sobre o grupo experimental sorteado. Foi introduzido um cateter 24 G (Safelet, Nipro Medical Corporation do Brasil) na veia metatársica medial de maneira asséptica e um plug adaptador PRN *luerlock* (BD PRN Adapter, Becton Dickinson Ind Cir Ltda) foi conectado. A seguir, foi realizada a indução anestésica com um bolus de propofol na dose de 9 mg/kg, IV, administrado em 1 minuto e, se necessário, eram realizados bolus IV adicionais de 1 mg/kg de propofol até que fosse possível realizar a intubação orotraqueal com tubo 3,0 sem balonete. Imediatamente após a indução, era iniciada a infusão contínua de propofol na taxa de 1,2 mg/kg/minuto. O tubo orotraqueal era conectado a um circuito de Baraka, sem reinalação de gases, para permitir o fornecimento de oxigênio medicinal (100%) em fluxo de 1 L/min. Foi administrado enrofloxacino (Chemitril, Chemitec agro-veterinária Ltda) na dose de 15 mg/kg, IM e os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre um colchonete térmico (Brasmed, Empresa Brasileira de Cirurgia Veterinária Ltda) para manter sua temperatura corporal entre 38°C e 43°C.

A frequência respiratória e a concentração de CO<sub>2</sub> ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) foram monitorados por um capnógrafo tipo *mainstream* conectado entre o tubo orotraqueal e o circuito de Baraka; a saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) e frequência de pulso foram mensuradas por um oxímetro de pulso cujo sensor foi posicionado na comissura do bico. Eletrodos de ECG eram fixados nos membros pélvicos e no peito para avaliação eletrocardiográfica na derivação II. Um cateter 24G foi introduzido por punção percutânea na artéria ulnar superficial para monitoração da

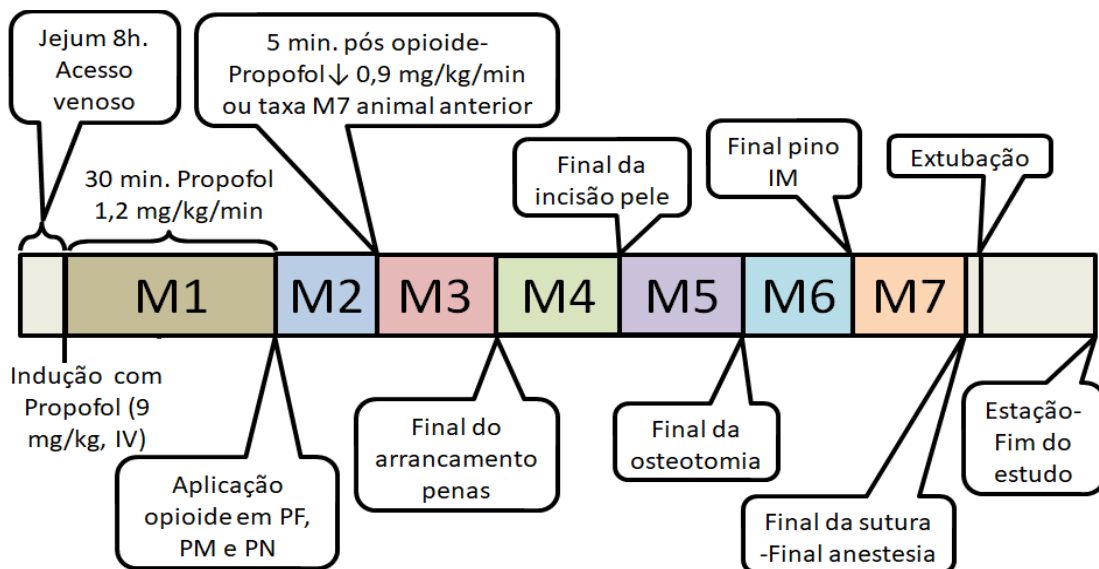
pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD) e frequência de pulso. O cateter arterial foi conectado a um transdutor de pressão (GaBmed TP-00930, GaBmed Produtos Específicos Ltda.) zerado na altura do coração, definido como a caixa torácica do animal, tendo o sistema todo preenchido com solução de NaCl 0,9% heparinizada (5 UI/mL) e pressurizado a 300 mmHg (Medex Clear-Cuff, Smiths Medical Inc.). Um termômetro esofágico foi utilizado para monitoração contínua da temperatura corpórea e inserido até aproximadamente a entrada do tórax. Todas as variáveis supracitadas foram mensuradas com auxílio de um monitor multiparamétrico (General Electric Dash 4000, General Electric do Brasil Ltda). Nos animais que não fosse possível realizar o acesso arterial para a verificação da pressão arterial invasiva, a pressão não invasiva era aferida através de um doppler (Parks 811-B, Parks Medical Electronics, Inc) cuja probe era colocada sobre a artéria metatársica lateral e um manguito número 1 ajustado proximalmente sobre o tibiotarso, no entanto estes dados não eram incluídos na análise.

#### 3.4 Procedimento experimental

A condução dos procedimentos anestésicos, bem como os ajustes na taxa de infusão de propofol foram realizados sempre pelo mesmo anestesista. Após um período de instrumentação de 30 minutos, durante anestesia com taxa de infusão contínua de propofol (1,2 mg/kg/min), foram registrados todos os parâmetros avaliados (momento M1). Imediatamente após M1, foi administrado metadona, nalbufina e fentanil (bolus) respectivamente nos grupos PM, PN e PF. O grupo P não recebeu nada após o registro das variáveis em M1. A seguir era iniciada infusão intravenosa de solução de NaCl 0,9% na velocidade de 10 mL/kg/h nos grupos P, PM e PN. No grupo PF, a infusão de fentanil era iniciada imediatamente após a conclusão do bolus. Após 5 minutos de M1, as variáveis foram novamente registradas (momento M2). Depois de registradas as variáveis em M2, a taxa de infusão de propofol foi reduzida para 0,9 mg/kg/min no primeiro animal de cada grupo. Subsequentemente, era realizado o arrancamento das penas da região do rádio e ulna onde seria realizado o acesso cirúrgico, e após esta etapa, foram registradas novamente as variáveis (momento M3). O registro das variáveis nos momentos M4, M5, M6 e M7, ocorreram após a incisão da pele, após a osteotomia da ulna, após a introdução do pino intramedular e após o final da sutura de pele (fim da cirurgia), respectivamente.

Nos momentos M3, M4, M5, M6 e M7, a taxa de infusão de propofol era reduzida em 0,1 mg/kg/minuto se o paciente não apresentasse movimentação de membros e/ou cabeça durante a etapa cirúrgica anterior. Se o paciente apresentasse movimentação a qualquer momento, a taxa de infusão de propofol era aumentada em 0,2 mg/kg/minuto e se aguardava 5 minutos sem estímulo algum para se retornar ao procedimento cirúrgico. A partir do segundo animal de cada grupo, a modificação da taxa de infusão do propofol após o momento M2 foi baseada na taxa de infusão observada no momento M7 do animal anterior do mesmo grupo (ex: se a taxa de infusão de propofol do animal 1 do grupo P foi 0,6 mg/kg/min em M7, a taxa de infusão empregada no animal 2 do mesmo grupo seria 0,6 mg/kg/min após o registro das variáveis em M2). Os ajustes na taxa de infusão durante os momentos M3 a M7 foram realizados conforme descrito anteriormente. A taxa de infusão média de propofol em cada grupo foi calculada como a média aritmética das taxas de infusão de todos os animais do grupo durante os momentos M3 a M7. Ao final do procedimento cirúrgico, era descontinuada a infusão de propofol. Imediatamente após o fim da anestesia, todos os animais receberam meloxicam 0,5 mg/kg, IV e tramadol 15 mg/kg, IM e eram extubados quando recuperavam seus reflexos de deglutição e registrados os tempos para extubação e para o animal ficar em estação, além da qualidade da recuperação anestésica, de maneira descritiva.

**Figura 1:** Linha do tempo dos processos e momentos envolvidos no procedimento experimental de todos os animais submetidos à osteotomia de ulna. Os momentos de avaliação trans-operatória foram: M1, 30 minutos após a indução e manutenção anestésica com propofol em uma taxa fixa de 1,2 mg/kg/minuto; M2, 5 minutos após os tratamentos de cada grupo (M1); M3, após o arrancamento de penas; M4, após a incisão de pele; M5, após a osteotomia; M6, após a inserção do pino intramedular e M7, após a sutura. Eram registrados também os tempos de extubação e de estação do animal.



### 3.5 Procedimento cirúrgico ortopédico

Os procedimentos cirúrgicos eram realizados conforme consta nos projetos “31439 – Determinação do defeito crítico em ulna de *Gallus gallus domesticus*” e “31391- Hidroxiapatita deficiente em cálcio associada a BMP para tratamento de defeito crítico em ulna de *Gallus gallus domesticus*”, ambos aprovados pela CEUA-UFRGS. Resumidamente, consistiam na realização de duas osteotomias transversais e paralelas na diáfise da ulna. O fragmento ósseo seccionado era removido e um pino intramedular era inserido no canal da ulna de maneira normógrada. Após, era realizada a aproximação do tecido subcutâneo e rafia de pele com fio mononáilon 4-0 e pontos simples contínuos e simples isolados, respectivamente.

### 3.6 Cuidados pós-operatórios

No pós-operatório, todos os animais receberam meloxicam (0,5 mg/kg/SID/IM/3dias), cloridrato de tramadol (15 mg/kg/BID/IM/5dias) e enrofloxacina (30 mg/kg/SID/VO/7dias). A limpeza da ferida cirúrgica era realizada com solução fisiológica e gaze a cada 12 horas durante 10 dias, quando então as suturas eram removidas.

### 3.7 Análise estatística

Os dados obtidos foram tabulados no programa Excel e posteriormente exportados para o software Graphpad Prism versão 6.05 para Windows (GraphPad Software, Inc. Califórnia, EUA). A distribuição normal das variáveis foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis com distribuição simétrica (peso, frequência cardíaca, PAS, PAM, PAD, frequência respiratória, EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, temperatura e taxa de propofol) foram descritas pela média e o desvio padrão (DP). As variáveis com distribuição assimétrica (tempo de anestesia, de cirurgia, para extubação e para estação e dose de indução de propofol) foram apresentadas por mediana, quartil inferior e quartil superior. Para comparações entre grupos nas variáveis com distribuição normal, foi empregada a análise de variância (ANOVA) a dois fatores de classificação. Quando evidenciada diferença significativa entre grupos, foi empregado teste de Tukey para comparações múltiplas de forma a identificar quais grupos diferiram entre si. Para comparações intra-grupo em relação ao momento M1, foi empregada a ANOVA seguida do teste de Dunnett. Para comparações entre grupos nas variáveis não paramétricas, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de múltiplas comparações de Dunn, enquanto que diferenças intra grupo foram analisadas pelo teste de Friedman seguido do teste de Dunn. Todas as análises foram realizadas ao nível de significância de 5% ( $P < 0,05$ ).

#### 4 RESULTADOS

Das 59 galinhas submetidas a anestesia 58 completaram totalmente o estudo, sendo 15 do grupo P, 14 do grupo PF, 15 do grupo PM e 14 do grupo PN. Uma galinha do grupo PN teve seu acesso venoso ocluído durante a anestesia impossibilitando a infusão de propofol. Todos os dados desse animal foram excluídos do estudo. Não foi possível realizar o acesso arterial de oito galinhas, sendo uma do grupo PN, uma do grupo PM, 3 do grupo PF e 3 do grupo P. Os dados de PAS, PAM e PAD dessas 8 galinhas foram excluídos da análise. Não houve diferença significativa entre grupos no peso dos animais. O peso médio de todos os animais do estudo foi de  $1,5 \pm 0,2$  kg.

As induções anestésicas foram rápidas e sem excitação em todos os animais. Foram necessários 13 bolus adicionais de 1 mg/kg de propofol para a indução além da dose inicial de 9 mg/kg. As doses totais de propofol, em mg/kg (mediana [intervalo interquartil]), utilizadas para indução anestésica foram 9,0 (9,0–9,0) no grupo P; 9,0 (9,0–9,3) no grupo PF; 9,0 (9,0–9,0) no grupo PM e 9,0 (9,0–9,0) no grupo PN e não houve diferença significativa entre os grupos. As taxas de infusão de propofol registradas encontram-se descritas na Tabela 1 e representadas graficamente na Figura 1. As taxas de infusão médias do M3 ao M7 (em mg/kg/minuto) em cada grupo foram de  $0,53 \pm 0,22$  no grupo P;  $0,47 \pm 0,21$  no Grupo PF;  $0,30 \pm 0,22$  no Grupo PM; e  $0,28 \pm 0,21$  no Grupo PN. Comparativamente ao Grupo P, as taxas de infusão médias de propofol nos grupos PF, PM e PN foram 11%, 43% e 47% menores, respectivamente. Diferenças significativas em relação ao grupo P na taxa de infusão foram encontradas de M3 a M7 no grupo PM ( $P < 0,02$  de M3 a M4;  $P < 0,05$  de M5 a M7) e de M3 ao M7 no grupo PN ( $P < 0,01$  de M3 a M4;  $P < 0,04$  de M5 a M7). No grupo PF, as taxas de infusão foram numericamente inferiores ao grupo P (redução média de 11%), mas a diferença não foi significativa.

Não houve diferença significativa entre os grupos na duração da anestesia e cirurgia bem como nos tempos de extubação e estação. Os valores dos tempos (medianas [intervalos interquartis]) estão descritos na Tabela 2.

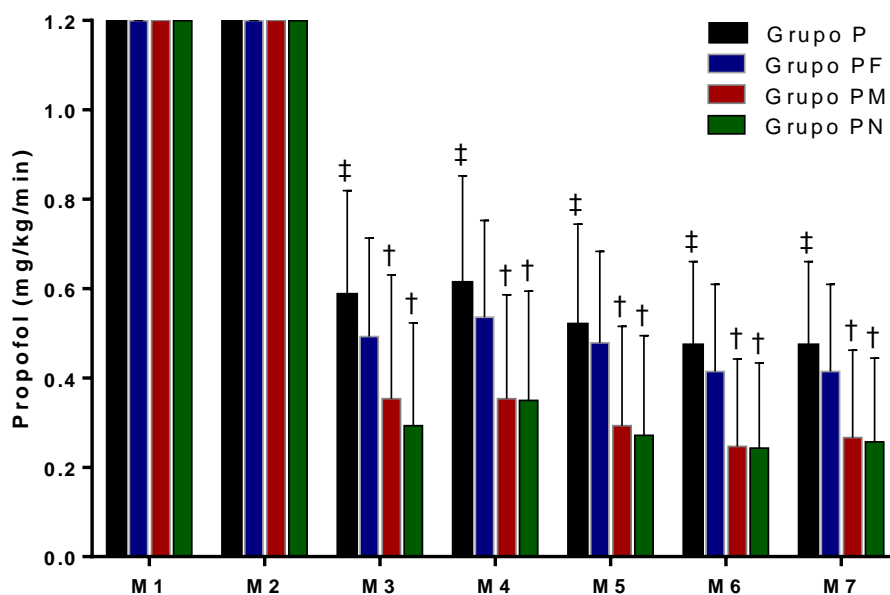


Tabela 1- Valores médios ( $\pm$ DP) da taxa de infusão de propofol isoladamente (grupo P), associado ao fentanil (bolus de 30  $\mu$ g/kg, infusão contínua de 30  $\mu$ g/kg/hora, IV; grupo PF), metadona (6 mg/kg, IM; grupo PM) ou nalbufina (12,5 mg/kg, IM; grupo PN). O momento M1 foi registrado 30 minutos após o início da infusão de propofol. O momento M2 ocorreu 5 minutos após o tratamento (M1). Os momentos M3 a M6 foram registrados durante a cirurgia e o momento M7 foi registrado ao final do procedimento cirúrgico.

	P	PF	PM	PN
<b>M1</b>	1,20	1,20	1,20	1,20
<b>M2</b>	1,20	1,20	1,20	1,20
<b>Propofol (mg/kg/min)</b>				
<b>M3</b>	0,59 $\pm$ 0,23 <sup>‡</sup>	0,49 $\pm$ 0,22	0,35 $\pm$ 0,28 <sup>†</sup>	0,29 $\pm$ 0,23 <sup>†</sup>
<b>M4</b>	0,61 $\pm$ 0,24 <sup>‡</sup>	0,54 $\pm$ 0,22	0,35 $\pm$ 0,23 <sup>†</sup>	0,35 $\pm$ 0,24 <sup>†</sup>
<b>M5</b>	0,52 $\pm$ 0,22 <sup>‡</sup>	0,48 $\pm$ 0,20	0,29 $\pm$ 0,22 <sup>†</sup>	0,27 $\pm$ 0,22 <sup>†</sup>
<b>M6</b>	0,47 $\pm$ 0,19 <sup>‡</sup>	0,41 $\pm$ 0,20	0,25 $\pm$ 0,20 <sup>†</sup>	0,24 $\pm$ 0,19 <sup>†</sup>
<b>M7</b>	0,47 $\pm$ 0,19 <sup>‡</sup>	0,41 $\pm$ 0,19	0,27 $\pm$ 0,20 <sup>†</sup>	0,26 $\pm$ 0,19 <sup>†</sup>

<sup>†</sup>: diferença significativa em relação ao grupo P; <sup>‡</sup>: diferença significativa em relação ao grupo PM; (P < 0,05).

**Figura 2-** Valores médios ( $\pm$ DP) da taxa de infusão de propofol isoladamente (grupo P), associado ao fentanil (bolus de 30  $\mu$ g/kg, infusão contínua de 30  $\mu$ g/kg/hora, IV; grupo PF), metadona (6 mg/kg, IM; grupo PM) ou nalbufina (12,5 mg/kg, IM; grupo PN). O momento M1 foi registrado 30 minutos após o início da infusão de propofol. O momento M2 ocorreu 5 minutos após o tratamento (M1). Os momentos M3 a M6 foram registrados durante a cirurgia e o momento M7 foi registrado ao final do procedimento cirúrgico.



<sup>†</sup>: diferença significativa em relação ao grupo P; <sup>‡</sup>: diferença significativa em relação ao grupo PM; (P < 0,05).

Tabela 2- Medianas (quartil inferior – quartil superior), da duração da anestesia e cirurgia e dos tempos de recuperação em galinhas anestesiadas para procedimentos cirúrgicos ortopédicos com anestesia total intravenosa de propofol isoladamente (grupo P), com propofol em associação a fentanil (bolus de 30 µg/kg, infusão contínua de 30 µg/kg/hora, IV; grupo PF), com propofol em associação a metadona (6 mg/kg, IM; grupo PM) e com propofol em associação a nalbufina (12,5 mg/kg, IM; grupo PN).

Tempos (minutos)	Grupo			
	P	PF	PM	PN
<b>Anestesia</b>	80 (76-96)	89 (84-95)	82 (73-89)	91 (81-106)
<b>Cirurgia</b>	18 (14-23)	25 (20-28)	23 (20-29)	24 (19-30)
<b>Extubação</b>	3 (3-4)	4 (3-7)	4 (2-7)	5 (2-6)
<b>Estação</b>	44 (38-56)	48 (37-61)	51 (45-69)	50 (40-64)

Os valores dos parâmetros cardiovasculares estão descritos na íntegra na Tabela 3 e representados graficamente na Figura 2. A única alteração evidenciada em frequência cardíaca (FC) nas comparações de mesmo grupo, foi diminuição significativa no grupo PM nos momentos M2 e M3 comparados a M1. Os grupos PF e PN apresentaram valores significativamente mais elevados de FC do que o grupo PM em M3, sendo o grupo PF mais elevado também que os valores do grupo P neste momento. Elevação significativa da PAS em relação ao M1 foi observada somente no grupo PM em M3 e M6. No grupo PM, PAM apresentou aumento significativo em relação a M1 no momento M6; no grupo PF houve aumento significativo da PAM em M4 e, no grupo PN, somente em M7. A PAD teve aumento significativo em comparação ao M1 no grupo PF em M4. Os valores de PAM no grupo PN foram significativamente menores que no grupo P nos momentos M1 e M2. Não houve diferenças significativas nas comparações entre grupos para as variáveis PAS e PAD.

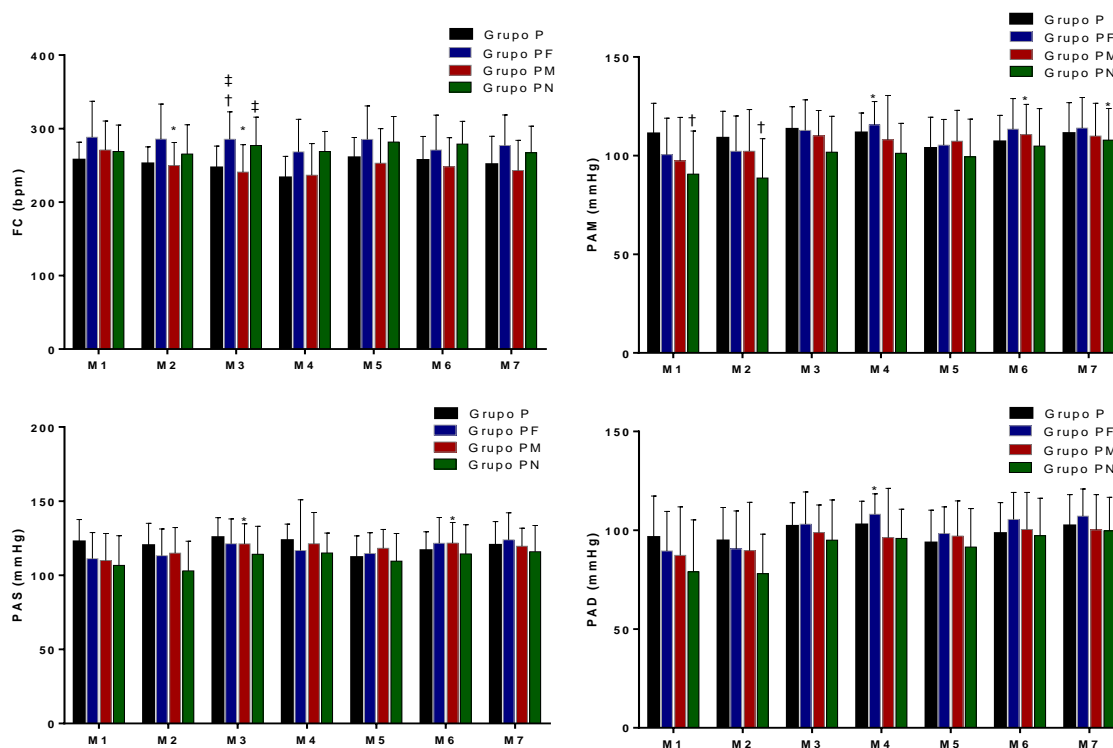
Das 58 galinhas, 6 apresentaram apneia após indução durante a anestesia, sendo uma do grupo P, uma do grupo PF, 2 do grupo PM e 2 do grupo PN. Em todos os casos, a ocorrência de apneia durou poucos minutos. Os valores dos parâmetros respiratórios e temperatura corporal estão representados na íntegra na Tabela 4. Para a variável frequência respiratória (FR), houve aumento significativo em relação a M1 no momento M5 do grupo P e no momento M6 do grupo PF. Diferenças significativas entre grupos na FR não foram observadas. Houve diminuição significativa da a EtCO<sub>2</sub> nos momentos M3, M4, M5, M6 e M7 do grupo P. No momento M3, o valor da EtCO<sub>2</sub> foi significativamente maior no PM em comparação ao grupo P. No momento M6, o valor da EtCO<sub>2</sub> foi significativamente maior no PM do que no grupo PN e no momento M7, a

diferença foi significativa somente entre PM e PF. Os valores de SpO<sub>2</sub> não apresentaram diferença significativa nas comparações intra-grupo e entre grupos.

A temperatura corporal (T°C), nas comparações intragrupo, apresentou valores menores que M1 no grupo P em M3 e M4, no grupo PF em M7 e no grupo PN em M4, M5, M6 e M7. Não houve diferenças significativas entre os grupos. As reduções máximas apresentadas na temperatura (°C) foram de: 0,7 °C em P; 0,4 °C em PF 0,4 °C em PM; e 0,8°C em PN.

As recuperações anestésicas foram sem tremores musculares e excitações no geral. Dois animais (3%) apresentaram opistótono após a extubação, sendo um no grupo P e outro no grupo PN, mas os sinais cessaram em poucos minutos.

**Figura 3-** Valores médios ( $\pm$ DP) de frequência cardíaca (FC) em batimentos por minutos (bpm), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) em milímetros de mercúrio (mmHg), durante os diferentes tempos cirúrgicos de galinhas anestesiadas com propofol isoladamente (grupo P), associado ao fentanil (grupo PF), metadona (grupo PM) ou nalbufina (grupo PN) para procedimentos cirúrgicos ortopédicos. Ver legendas anteriores para detalhamento completo.



\*: diferença significativa em relação a M1; †: diferença significativa em relação a grupo P; ‡: diferença significativa em relação a grupo PM; ( $P < 0,05$ ).

Tabela 3-Valores médios ( $\pm$ DP) de parâmetros cardiovasculares como frequência cardíaca (FC) em batimentos por minutos (bpm), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) em milímetros de mercúrio (mmHg), de galinhas anestesiadas com propofol isoladamente (grupo P), associado ao fentanil (bolus de 30  $\mu$ g/kg, infusão contínua de 30  $\mu$ g/kg/hora, IV; grupo PF), metadona (6 mg/kg, IM; grupo PM) ou nalbufina (12,5 mg/kg, IM; grupo PN) para procedimentos cirúrgicos ortopédicos. O momento M1 foi registrado 30 minutos após o início da infusão de propofol. O momento M2 ocorreu 5 minutos após o tratamento (M1). Os momentos M3 a M6 foram registrados durante a cirurgia e o momento M7 foi registrado ao final do procedimento cirúrgico.

	Momentos	P	PF	PM	PN
<b>FC (bpm)</b>	<b>M1</b>	258 $\pm$ 24	288 $\pm$ 49	271 $\pm$ 39	269 $\pm$ 36
	<b>M2</b>	253 $\pm$ 22	286 $\pm$ 48	250 $\pm$ 31*	265 $\pm$ 40
	<b>M3</b>	247 $\pm$ 29	286 $\pm$ 37 <sup>†‡</sup>	241 $\pm$ 37*	277 $\pm$ 39 <sup>‡</sup>
	<b>M4</b>	234 $\pm$ 28	268 $\pm$ 44	237 $\pm$ 43	269 $\pm$ 27
	<b>M5</b>	261 $\pm$ 27	285 $\pm$ 46	253 $\pm$ 47	282 $\pm$ 35
	<b>M6</b>	257 $\pm$ 32	271 $\pm$ 47	248 $\pm$ 40	279 $\pm$ 31
	<b>M7</b>	252 $\pm$ 38	277 $\pm$ 42	243 $\pm$ 41	267 $\pm$ 36
<b>PAS(mmHg)</b>	<b>M1</b>	123 $\pm$ 15	111 $\pm$ 18	110 $\pm$ 18	107 $\pm$ 20
	<b>M2</b>	120 $\pm$ 15	113 $\pm$ 18	115 $\pm$ 17	103 $\pm$ 20
	<b>M3</b>	126 $\pm$ 13	121 $\pm$ 17	121 $\pm$ 14*	114 $\pm$ 19
	<b>M4</b>	124 $\pm$ 11	117 $\pm$ 34	121 $\pm$ 21	115 $\pm$ 13
	<b>M5</b>	112 $\pm$ 14	115 $\pm$ 14	118 $\pm$ 13	110 $\pm$ 19
	<b>M6</b>	117 $\pm$ 12	122 $\pm$ 17	122 $\pm$ 14*	114 $\pm$ 20
	<b>M7</b>	121 $\pm$ 16	124 $\pm$ 18	120 $\pm$ 13	116 $\pm$ 18
<b>PAM (mmHg)</b>	<b>M1</b>	111 $\pm$ 15	101 $\pm$ 19	97 $\pm$ 22	91 $\pm$ 22 <sup>†</sup>
	<b>M2</b>	108 $\pm$ 15	102 $\pm$ 18	102 $\pm$ 21	87 $\pm$ 20 <sup>†</sup>
	<b>M3</b>	114 $\pm$ 11	113 $\pm$ 15	110 $\pm$ 13	102 $\pm$ 18
	<b>M4</b>	112 $\pm$ 10	116 $\pm$ 12*	108 $\pm$ 23	101 $\pm$ 15
	<b>M5</b>	104 $\pm$ 16	105 $\pm$ 13	107 $\pm$ 16	99 $\pm$ 19
	<b>M6</b>	107 $\pm$ 13	114 $\pm$ 15	111 $\pm$ 15*	105 $\pm$ 19
	<b>M7</b>	111 $\pm$ 15	114 $\pm$ 15	110 $\pm$ 16	108 $\pm$ 16*
<b>PAD (mmHg)</b>	<b>M1</b>	99 $\pm$ 17	90 $\pm$ 20	87 $\pm$ 25	79 $\pm$ 26
	<b>M2</b>	95 $\pm$ 17	91 $\pm$ 19	90 $\pm$ 24	78 $\pm$ 20
	<b>M3</b>	102 $\pm$ 12	103 $\pm$ 16	99 $\pm$ 14	95 $\pm$ 20
	<b>M4</b>	103 $\pm$ 12	108 $\pm$ 10*	96 $\pm$ 25	96 $\pm$ 15
	<b>M5</b>	94 $\pm$ 16	98 $\pm$ 13	97 $\pm$ 18	92 $\pm$ 19
	<b>M6</b>	99 $\pm$ 15	105 $\pm$ 14	100 $\pm$ 19	97 $\pm$ 19
	<b>M7</b>	103 $\pm$ 16	107 $\pm$ 14	100 $\pm$ 18	100 $\pm$ 17

\*: diferença significativa em relação a M1. †: diferença significativa em relação a grupo P. ‡: diferença significativa em relação a grupo PM; (P< 0,05).

Tabela 4-Valores médios ( $\pm$ DP) como frequência respiratória (FR) em movimentos por minutos (mpm), CO<sub>2</sub> ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) em milímetros de mercúrio (mmHg), saturação parcial de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) em porcentagem (%) e temperatura esofágica em graus Celsius (°C) de galinhas anestesiadas com propofol isoladamente (grupo P), associado ao fentanil (bolus de 30  $\mu$ g/kg, infusão contínua de 30  $\mu$ g/kg/hora, IV; grupo PF), metadona (6 mg/kg, IM; grupo PM) ou nalbufina (12,5 mg/kg, IM; grupo PN) para procedimentos cirúrgicos ortopédicos. Ver legendas anteriores para detalhamento completo.

		<b>P</b>	<b>PF</b>	<b>PM</b>	<b>PN</b>
<b>FR (mpm)</b>	<b>M1</b>	15 $\pm$ 7	15 $\pm$ 6	16 $\pm$ 8	19 $\pm$ 15
	<b>M2</b>	17 $\pm$ 6	15 $\pm$ 7	15 $\pm$ 6	20 $\pm$ 12
	<b>M3</b>	19 $\pm$ 6	18 $\pm$ 4	17 $\pm$ 7	19 $\pm$ 9
	<b>M4</b>	20 $\pm$ 6	19 $\pm$ 5	19 $\pm$ 3	20 $\pm$ 7
	<b>M5</b>	20 $\pm$ 6*	18 $\pm$ 4	19 $\pm$ 5	21 $\pm$ 8
	<b>M6</b>	19 $\pm$ 8	20 $\pm$ 4*	19 $\pm$ 4	20 $\pm$ 5
	<b>M7</b>	20 $\pm$ 13	20 $\pm$ 8	20 $\pm$ 6	22 $\pm$ 8
<b>EtCO<sub>2</sub>(mmHg)</b>	<b>M1</b>	64 $\pm$ 10	63 $\pm$ 14	61 $\pm$ 9	59 $\pm$ 14
	<b>M2</b>	63 $\pm$ 6	67 $\pm$ 13	63 $\pm$ 10	65 $\pm$ 15
	<b>M3</b>	56 $\pm$ 9*‡	58 $\pm$ 9	66 $\pm$ 10†	59 $\pm$ 11
	<b>M4</b>	55 $\pm$ 11*	57 $\pm$ 7	60 $\pm$ 6	55 $\pm$ 8
	<b>M5</b>	56 $\pm$ 13*	55 $\pm$ 9	63 $\pm$ 8	55 $\pm$ 9
	<b>M6</b>	54 $\pm$ 9*	56 $\pm$ 6	63 $\pm$ 8	52 $\pm$ 7‡
	<b>M7</b>	53 $\pm$ 9*	53 $\pm$ 9‡	60 $\pm$ 6	51 $\pm$ 7
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	<b>M1</b>	96 $\pm$ 3	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 1	97 $\pm$ 2
	<b>M2</b>	97 $\pm$ 2	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 2
	<b>M3</b>	97 $\pm$ 3	97 $\pm$ 2	97 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2
	<b>M4</b>	96 $\pm$ 3	97 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2
	<b>M5</b>	98 $\pm$ 3	97 $\pm$ 2	97 $\pm$ 2	97 $\pm$ 2
	<b>M6</b>	97 $\pm$ 2	97 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	97 $\pm$ 2
	<b>M7</b>	97 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 1
<b>T°C</b>	<b>M1</b>	40,1 $\pm$ 0,6	39,7 $\pm$ 0,6	39,9 $\pm$ 0,6	40,1 $\pm$ 1,1
	<b>M2</b>	39,9 $\pm$ 0,5	39,8 $\pm$ 0,5	39,8 $\pm$ 0,6	40 $\pm$ 1,2
	<b>M3</b>	39,6 $\pm$ 0,6*	39,4 $\pm$ 0,5	39,7 $\pm$ 0,5	39,8 $\pm$ 1,2
	<b>M4</b>	39,5 $\pm$ 0,6*	39,1 $\pm$ 0,7	39,5 $\pm$ 0,5	39,3 $\pm$ 0,9*
	<b>M5</b>	39,4 $\pm$ 0,6	39,3 $\pm$ 0,6	39,5 $\pm$ 0,7	39,3 $\pm$ 0,7*
	<b>M6</b>	39,4 $\pm$ 0,6	39,5 $\pm$ 0,7	39,5 $\pm$ 0,6	39,3 $\pm$ 0,7*
	<b>M7</b>	39,4 $\pm$ 0,6	39,5 $\pm$ 0,8	39,5 $\pm$ 0,6*	39,3 $\pm$ 0,6*

\*: diferença significativa em relação a M1; †: diferença significativa em relação a grupo P; ‡: diferença significativa em relação a grupo PM; (P < 0,05).

## 9 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram que é possível realizar anestesia total intravenosa com propofol em galinhas durante procedimentos ortopédicos. As induções anestésicas foram satisfatórias para a intubação e as recuperações anestésicas foram consideradas satisfatórias na maior parte dos animais. A aplicação intramuscular de metadona e nalbufina causaram diminuição significativa da taxa de infusão de propofol necessária para a manutenção da anestesia. Porém, essa redução não foi acompanhada de benefícios clinicamente relevantes nas variáveis fisiológicas.

No presente estudo, a taxa de infusão foi mantida fixa em 1,2 mg/kg/minuto desde a indução até o momento M2 (por aproximadamente 35 minutos). Essa metodologia foi adotada porque em estudos piloto, o uso de taxas de infusão abaixo de 1 mg/kg/min foram insuficientes para impedir a movimentação das galinhas durante o período de instrumentação. Somente durante o período cirúrgico (momentos M3 a M7), foram realizados ajustes na taxa de infusão de propofol. Devido a essa metodologia, as taxas de infusão médias calculadas baseadas nos momentos M3 a M7 não podem ser consideradas taxas de infusão mínima (TIM). O cálculo da TIM é baseado na média aritmética entre a maior taxa de infusão que permite movimento em resposta a um estímulo nociceptivo e a menor taxa de infusão que inibe tal resposta em um mesmo animal (MANNARINO *et al.*, 2012). Devido à curta duração dos procedimentos cirúrgicos no presente estudo (18 a 25 minutos), nem sempre foram evidenciadas respostas positiva (movimento) e negativa (não movimento) em um mesmo animal, impossibilitando o cálculo da TIM. Também em função da curta duração dos procedimentos cirúrgicos, optou-se por utilizar a taxa de infusão observada no momento M7 do animal anterior como a taxa a ser empregada a partir de M3 no animal seguinte do mesmo grupo. Caso a taxa de infusão fosse gradualmente reduzida a partir de 1,2 mg/kg/minuto em todos os animais, não haveria tempo hábil para se reduzir a taxa de infusão até a dose efetivamente necessária à manutenção da anestesia e, como resultado, as taxas de infusão média em todos os grupos seriam bem mais elevadas do que as determinadas no presente estudo.

As doses de indução de propofol empregadas no presente estudo foram baseadas na literatura já existente para galinhas (LUKASIK *et al.*, 1997). Foram necessários 13 bolus adicionais de 1 mg/kg para a intubação e a dose mediana de indução utilizada foi semelhante à dose inicial (9 mg/kg) estabelecida para o projeto. A dose de propofol utilizada na indução no presente estudo foi semelhante à calculada alometricamente por

Lukasik *et al.*(1997) (9,0 mg/kg neste estudo versus 9,4 mg/kg no estudo anterior), mas diferiu da dose realmente utilizada no estudo de Lukasik *et al.*, de 6,8 mg/kg, pois eles prontamente paravam o bolus assim que as aves relaxavam. Esta diferença pode ter ocorrido pois as aves utilizadas por Lukasik *et al.* não eram intubadas e eram induzidas somente até o relaxamento, não necessitando a perda dos reflexos de deglutição, ao contrário do presente trabalho.

No presente estudo, a taxa de infusão do propofol necessária para a manutenção da anestesia no grupo P variou de 0,47 a 0,61 mg/kg/minuto (média 0,53 mg/kg/minuto). Essa taxa de infusão é menor que a taxa 0,5 a 1,2 mg/kg/minuto relatada em um estudo anterior realizado em galinhas (LUKASIK *et al.*, 1997). As menores taxas encontradas no grupo P podem ter se dado devido as diferentes metodologias nos dois estudos. O primeiro fator que pode ter influenciado na diferença das taxas de infusão entre os dois estudos é que as aves de Lukasik *et al.* (1997) eram induzidas somente até o relaxamento muscular, enquanto no presente trabalho elas eram induzidas em planos mais profundos para permitir a intubação com uma dose de indução maior (9 mg/kg) e seguidas por uma infusão maior por 35 minutos. Dessa forma, o emprego dessas doses maiores inicialmente pode ter causado saturação de compartimentos permitindo a redução da dose necessária à manutenção da anestesia durante a cirurgia (M3 a M7) no presente trabalho. Em ambos os estudos a dose foi ajustada para manter-se o plano anestésico cirúrgico, porém no presente trabalho a dose inicial da taxa de infusão continua de propofol de cada animal era ajustada baseado na dose final do último animal do mesmo grupo, após um período de instrumentação anestésica com uma taxa fixa de 1,2 mg/kg/minuto, enquanto no trabalho de Lukasik *et al.* (1997) era ajustada individualmente baseada na resposta de cada animal. No estudo de Lukasik, o estímulo nociceptivo empregado foi o pinçamento de dedos com pinça hemostática e arrancamento de penas, enquanto que neste estudo o estímulo foi constituído de arrancamento de penas, incisão de pele, osteotomia, inserção de pino intramedular e sutura de pele e tecido subcutâneo, sendo que estes estímulos foram realizados em momentos distintos. É possível que o estímulo empregado no estudo anterior represente maior intensidade que os estímulos realizados no presente estudo e, sendo assim, maiores taxas de infusão foram necessárias para inibir a resposta motora (movimento de membros, cabeça ou pescoço) no estudo anterior (LUKASIK *et al.*, 1997). Apesar de diferente daquela relatada no estudo anterior em galinhas (LUKASIK *et al.*, 1997), a taxa de infusão observada no grupo P do presente estudo é semelhante às

utilizadas em outras aves, como em perus selvagens (0,5 mg/kg/minuto) (SCHUMACHER *et al.*, 1997), em gaviões-do-rabo-vermelho (0,48 mg/kg/minuto) e corujas-orelhudas (0,56 mg/kg/minuto) (HAWKINS *et al.*, 2003).

A redução na dose de manutenção de anestésicos gerais causada por adjuvantes da anestesia, como os opioides, pode ser devido a ações sedativas e/ou analgésicas (MUIR; WIESE; MARCH, 2003). Para diferenciá-los, estudos com eletroencefalograma (EEG) e diferentes fármacos foram realizados em cães, observando-se que, com opioides como a morfina, que apesar de causar sedação, podem ocorrer aumentos na atividade do EEG durante anestésias com isoflurano, sugerindo que o efeito redutor da CAM se deve à atividade antinociceptiva (MUIR; WIESE; MARCH, 2003). Em aves, a literatura é controversa com alguns trabalhos demonstrando que os opioides podem causar sedação leve (SINGH *et al.*, 2017; RIGGS *et al.*, 2008; GUZMAN *et al.*, 2013; CEULEMANS *et al.*, 2014), excitação (HOPPES *et al.*, 2003; GUZMAN *et al.*, 2014) ou nenhum efeito (SINGH *et al.*, 2017; BUCHWALDER; HUBER-EICHER, 2005; GUZMAN *et al.*, 2011a; GUZMAN *et al.*, 2011b, GUZMAN *et al.*, 2014). No presente estudo, foi observado redução significativa na taxa de infusão de propofol dos grupos PM e PN. Pelo fato dos opioides não serem bons sedativos em aves sugere-se que a menor taxa de infusão de propofol observada nos grupos PM e PN seja pelo efeito antinociceptivo já evidenciado dos opioides em aves (HOPPES *et al.*, 2003; GUZMAN *et al.*, 2011a; GUZMAN *et al.*, 2013; CEULEMANS *et al.*, 2014; BUCHWALDER; HUBER-EICHER, 2005; SINGH *et al.*, 2017).

A dose de metadona administrada nos animais do grupo PM (6 mg/kg, IM) foi baseada no estudo de Escobar *et al.* (2016), a qual resultou em redução de até 56% na concentração anestésica mínima (CAM) do isoflurano. A dose de nalbufina empregada no grupo PN (12,5 mg/kg, IM) foi baseada em um estudo anterior realizado em papagaios-de-hispaniola (GUZMAN *et al.*, 2011a). Nesse estudo anterior, a dose de 12,5 mg/kg elevou o limiar nociceptivo térmico por até 3 horas e a utilização de doses maiores não resultou em maior eficácia ou maior duração de efeito (GUZMAN *et al.*, 2011). A dose do bolus de fentanil utilizada foi baseada no estudo de Rocha *et al.* (2017) que relataram reduções de 43% e 13% na CAM do isoflurano aos 5 e 15 minutos após administração intravenosa de dose única de 30 µg/kg de fentanil em galinhas.

Os resultados de estudos que utilizaram opioides em aves são conflitantes e podem variar muito conforme a espécie, dose, via de administração e frequência de



aplicação. Em um estudo, houve redução de até 21% na CAM do sevoflurano em galinhas-d'angola após a aplicação de butorfanol (4 mg/kg, IV) (ESCOBAR *et al.*, 2012). Em outro estudo, a administração de butorfanol (1 mg/kg, IM) causou redução de 25% da CAM do isoflurano em cacatuas (CURRO; BRUNSON; PAUL-MURPHY, 1994). Essas porcentagens de redução na CAM com o butorfanol, um agonista de receptores kappa (KUKANICH; WIESE, 2015), são menores do que as reduções na CAM do isoflurano observadas em galinhas após a aplicação de opioides agonistas de receptores  $\mu$  (KUKANICH; WIESE, 2015), como o fentanil (30  $\mu$ g/kg, IV), que reduziu 43% (ROCHA *et al.*, 2017) e a morfina (3 mg/kg, IV), que reduziu 52% (CONCANNON; DODAM; HELLYER, 1995). Por outro lado, a administração intramuscular de 6 mg/kg de metadona, um outro opioide agonista de receptores  $\mu$  (KUKANICH; WIESE, 2015), causou redução de 29% na CAM do isoflurano (ESCOBAR *et al.*, 2016), redução essa que se assemelha aos resultados obtidos com o butorfanol em cacatuas (CURRO; BRUNSON; PAUL-MURPHY, 1994) e galinhas d'angola (ESCOBAR *et al.*, 2012). No presente estudo, a administração da nalbufina e da metadona resultou em reduções médias de 47% e 43% respectivamente, na taxa de infusão média do propofol durante M3 a M7. Essa diferença da redução das taxas de anestésicos quanto a utilização de metadona (6 mg/kg, IM), de 29% para a redução da CAM do isoflurano encontrado por Escobar *et al.* (2016) e a redução média de 43% na taxa de infusão de propofol encontrada no presente trabalho podem ter se dado aos diferentes estímulos utilizados (estímulo elétrico coxa *versus* arrancamento de penas, incisão pele, osteotomia, inserção de pino intramedular e sutura de pele e tecido subcutâneo em momentos diferentes) e diferentes fármacos utilizados para anestesia geral (isoflurano *versus* propofol). Esses resultados sugerem eficácia similar do agonista kappa e do agonista  $\mu$  em reduzir a taxa de infusão do propofol em galinhas. Para se afirmar que a metadona e nalbufina apresentam a mesma eficácia em reduzir a taxa de infusão média do propofol em galinhas, seria necessário um estudo empregando doses equipotentes dos opioides, o que não foi o objetivo deste estudo. Não foram encontrados dados sobre equipotência de analgésicos opioides em galinhas e, sendo assim, não se pode afirmar se as doses de metadona e nalbufina foram equipotentes.

A administração de fentanil (bolus de 30  $\mu$ g/kg e infusão de 30  $\mu$ g/kg/hora) no grupo PF foi insuficiente para reduzir significativamente a taxa de infusão do propofol em qualquer dos momentos M3, M4, M5, M6 ou M7 em comparação ao grupo P. Esse resultado foi inesperado uma vez que, em um estudo anterior, a administração de bolus

único da mesma dose de fentanil causou redução de até 43% na CAM do isoflurano em galinhas (ROCHA *et al.*, 2017). Pelo fato do estudo anterior ter conseguido redução significativa e clinicamente relevante na CAM do isoflurano após apenas uma administração da dose de 30 µg/kg, pode-se sugerir que o bolus administrado no grupo PF tenha sido suficiente para atingir concentrações plasmáticas adequadas do opioide. Porém, é possível que a taxa de infusão contínua utilizada tenha sido insuficiente para manter concentrações plasmáticas adequadas de fentanil. Essa hipótese pode ser reforçada por um estudo anterior no qual a infusão alvo controlada de fentanil em gaviões-do-rabo-vermelho reduziu em até 55% a CAM do isoflurano com concentrações plasmáticas de aproximadamente 29 ng/mL (PAVEZ *et al.*, 2011). Novos estudos são necessários para evidenciar se doses maiores de infusão contínua de fentanil podem incorrer em diminuição significativa da taxa de infusão de propofol em galinhas.

No presente estudo, somente 2 animais (3%) apresentaram sinais de excitação após a extubação (opistótono), sendo um no grupo P e outro no grupo PN, diferentemente de outros estudos que obtiveram recuperação de qualidade ruim em 55% em cisnes-brancos (MÜLLER; HOLZAPFEL; BRUNNBERG, 2011), aproximadamente 66% em gaviões-do-rabo-vermelho e corujas-orelhudas (HAWKINS *et al.*, 2003) e 60% em papagaios-de-hispaniola (LANGLOIS *et al.*, 2003). Com base na literatura consultada, esse é o primeiro estudo a relatar o uso de infusão de propofol para manutenção anestésica durante procedimentos cirúrgicos em galinhas. Em um estudo com fêmeas de patos canvasback, a anestesia com propofol levou a um menor abandono de ninhos do que o isoflurano, ambos sem relatos de excitação, assim como neste estudo (MACHIN; CAULKETT, 2000). Não houve diferenças entre grupos com relação aos tempos de extubação e estação, logo, os opioides não retardaram o tempo de recuperação conforme relatado no estudo de Escobar *et al.* (2016).

Em cães, o propofol reduz a pressão arterial, o débito cardíaco e a resistência total periférica, provavelmente agindo mais na vasculatura venosa e diminuindo o tônus simpático (GOODCHILD; SERRAO, 1989). Porém, a resposta em aves varia entre espécies, podendo diminuir a FC em papagaios-de-hispaniola (LANGLOIS *et al.*, 2013), gaviões-do-rabo-vermelho (HAWKINS *et al.*, 2003), cisnes-brancos (MÜLLER; HOLZAPFEL; BRUNNBERG, 2011) e patos mallard (MACHIN; CAULKETT, 1998a) e aumentar em galinhas (LUKASIK *et al.*, 1997), patos canvasback (MACHIN; CAULKETT, 1999), emas (ARAÚJO *et al.*, 2013) e perus selvagens (SCHUMACHER *et al.*, 1997). No presente estudo, no entanto, poucos animais apresentaram mudanças

significativas em FC, PAS, PAM e PAD durante o período de infusão de propofol. Diversos valores de pressões arteriais de aves já foram relatados na literatura, mas estas são normalmente anestesiadas, carecendo então dos valores fisiológicos em animais acordados. Além disso, certas ordens de aves, como os Acciptriformes, Falconiformes, Strigiformes, Gruiformes e Psittaciformes apresentam pressões mais altas que mamíferos e que outras aves (ACIERNO *et al.*, 2008; LUDDERS; RODE; MITCHELL, 1989; ZEHNDER *et al.*, 2009; HAWKINS *et al.*, 2003). Não se tem perfeitamente estabelecido o que são valores de hipo ou hipertensão para as aves em geral, mas se sabe que valores de 60 a 110 mmHg de PAM mantiveram estável a taxa de filtração glomerular em galinhas, enquanto que valores < 50 mmHg levaram a interrupção da filtração glomerular e débito urinário (FORMAN; WIDEMAN, 1999). No presente estudo encontramos uma variação nas pressões arteriais de 103 a 126 mmHg em PAS, 87 a 116 mmHg em PAM e 78 a 108 mmHg em PAD (considerando valores para todos os grupos), encontrando-se ligeiramente acima dos valores para galinhas anestesiadas com sevoflurano (PAS: 86 a 112, PAM: 71 a 97 e PAD: 54 a 84 mmHg; NAGANOBU *et al.*, 2000), com isoflurano associado a 30 µg/kg de fentanil (PAS: 99 a 107, PAM: 96 a 103 e PAD: 90 a 97 mmHg; ROCHA *et al.*, 2017) e isoflurano associado a 6 mg/kg de metadona (PAS: 96 a 111, PAM: 89 a 105 e PAD: 80 a 96; ESCOBAR *et al.*, 2016). Por outro lado, os valores do presente estudo foram menores que os valores de PAM de 98 a 134 mmHg relatados em galinhas anestesiadas com propofol (LUKASIK *et al.*, 1997). Baseado nesses dados pode se supor que o propofol tem menos efeitos hipotensores que o isoflurano em galinhas e/ou que as galinhas anestesiadas no presente trabalho e no estudo de Lukasik *et al.* (1997) estavam em planos anestésicos mais superficiais, mantendo pressões arteriais mais elevadas.

Os valores de FC de 234 – 288 bpm observados nos animais dos quatro grupos no presente estudo se assemelham a alguns relatos da literatura, de 240 – 310 bpm (LUKASIK *et al.*, 1997) com galinhas anestesiadas com propofol, 168 – 244 bpm (ROCHA *et al.*, 2017) de galinhas anestesiadas com isoflurano em associação fentanil e 150 – 292 (ESCOBAR *et al.*, 2016) de galinhas anestesiadas com isoflurano em associação a metadona, mas diferem muito de outros valores como 92 – 208 bpm (NAGANOBU *et al.*, 2000) de galinhas anestesiadas com sevoflurano. Tais diferenças podem ter ocorrido devido as diferenças de linhagens de galinhas, de estímulo nociceptivo, de profundidade anestésica e do protocolo anestésico empregado. Visto que houve poucas mudanças nas variáveis cardiovasculares nas comparações intra e entre

grupos, pode se questionar o uso dos opioides visando diminuir a taxa de propofol e mitigar seu impacto sobre estas durante o procedimento anestésico. No grupo PM observou-se diminuição significativa da FC comparado ao basal em M2 e M3 e aumento da PAS em M3 e M6 e PAM em M6. Uma diminuição da FC com aumento da pressão arterial também foi observado por Escobar *et al.* (2016) em seu estudo da redução da CAM do isoflurano em galinhas e pode ter se dado devido ao aumento do tônus vagal (KUKANICH; WIESE, 2015) ou liberação de vasopressina causado pela metadona, como evidenciado em cães (HELLEBREKERS; VAN DEN BROM; MOL, 1989). Mesmo no grupo P, as aves deste estudo demonstraram poucas mudanças cardiovasculares nos momentos cirúrgicos aferidos e, inclusive nos momentos que apresentavam movimentações de cabeça e membros, o monitor multiparamétrico registrava breves mudanças fisiológicas que normalizavam rapidamente. Tais dados são semelhantes aos encontrados na literatura onde estímulos nociceptivos de arrancamento de penas, pinçamento e estímulo térmico na crista levaram a pequenos aumentos de pressão que normalizaram em até 40 segundos (WOOLEY; GENTLE, 1987; GENTLE; HUNTER, 1991). Pelas dificuldades práticas de se avaliar eficientemente tais variáveis durante os procedimentos cirúrgicos, infere-se que estas não são boas indicadoras de plano anestésico e resposta à nocicepção em galinhas. Embora a redução na taxa de propofol pelos opioides não tenha resultado em benefício nas variáveis fisiológicas, é possível que o uso preemptivo de analgésicos reduza a ocorrência de sensibilização central e/ou periférica as quais resultam em hiperalgesia pós-operatória e alodinia (VADIVELU *et al.*, 2014), condições pouco conhecidas em aves.

Estudos com aves demonstraram que a anestesia por infusão contínua de propofol causa aumentos significativos da EtCO<sub>2</sub> (HAWKINS *et al.*, 2003; LANGLOIS *et al.*, 2003) e da PaCO<sub>2</sub> (HAWKINS *et al.*, 2003; LUKASIK *et al.*, 1997; SCHUMACHER *et al.*, 1997; MACHIN; CAULKETT, 1998a, MACHIN; CAULKETT, 1999), podendo cursar com aumentos significativos da FR (MACHIN; CAULKETT, 1998a; MÜLLER; HOLZAPFEL; BRUNNBERG, 2011), diminuições da FR (MEHMANNAVAZ *et al.*, 2015; LANGLOIS *et al.*, 2003; SCHUMACHER *et al.*, 1997) ou nenhuma alteração nessa variável (LUKASIK *et al.*, 1997; HAWKINS *et al.*, 2003; MACHIN; CAULKETT, 1999; ARAÚJO *et al.*, 2013). No presente estudo houve uma tendência a aumentar a FR comparado a M1, mas houve poucos aumentos significativos nos quatro grupos, assim como houve uma tendência a diminuir a EtCO<sub>2</sub>, com diferenças significativas intragrupo somente nos 5 últimos momentos do grupo P.

Embora a administração de opioides tenha potencializado a depressão respiratória em mamíferos quando associada a outro agente anestésico depressor respiratório (LEIBETSEDER; MOSING; JONES, 2006; KEATING *et al.*, 2013, STEFFEY *et al.*, 1993), no presente estudo não houve alteração significativa na FR e na  $ETCO_2$  após a administração dos opioides, sugerindo que, nas doses empregadas, os opioides não interferiram com variáveis respiratórias em galinhas. Cabe ressaltar que, no presente estudo, só foram avaliados os dados após 30 minutos de anestesia com uma taxa de 1,2 mg/kg/min de propofol, após o qual as taxas de infusão eram diminuídas baseado no animal anterior do mesmo grupo. Possivelmente, por esse motivo, não foi observado um aumento gradual de  $EtCO_2$  dos minutos logo após o início da infusão até M1, mas pode ser observada, após esse, uma tendência de diminuição em alguns grupos. Apesar das pequenas diferenças entre os momentos, o padrão respiratório fraco e superficial, aliado a valores elevados de  $EtCO_2$  comparados a outros estudos (ROCHA *et al.*, 2017; ESCOBAR *et al.*, 2016) nos leva a crer que as aves estavam hipoventilando. Uma das limitações do presente estudo foi a impossibilidade de se realizar a análise de gases arteriais qual iria esclarecer a validade da  $ETCO_2$  como estimativa da  $PaCO_2$  e também se os animais ficaram em acidose respiratória grave, mas deve se levar em consideração que devido o mecanismo de contra corrente nos parabrônquios das aves, a  $EtCO_2$  pode exceder a  $PaCO_2$ , o que é impossível nas trocas alveolares dos mamíferos (POWEL, 2015). Logo, sabendo que  $PaCO_2$  de 34-39 mmHg foram aferidos em galinhas poedeiras conscientes (WIDEMAN; BUSS, 1985) espera-se que nossos resultados estejam acima do normal para a espécie, mas possivelmente abaixo de uma hipercapnia considerada grave. As apneias nesse estudo ocorreram na indução, ao contrário do estudo de Lukasik *et al.* (1997) no qual foi relatado que ocorreram durante as anestésias. Essas diferenças podem ter ocorrido pelo fato das doses utilizadas no presente trabalho terem sido superiores para viabilizar a intubação dos animais, levando a planos mais profundos e causando maior depressão respiratória. Outra possível causa deve-se à velocidade da administração dos bolus, em que no presente trabalho, era realizada em um espaço de tempo curto (1 minuto), levando a apneia pós indução, por rápida velocidade de administração (BIGBY *et al.*, 2017), comparada a uma velocidade mais lenta realizada no trabalho de Lukasik *et al.* (1997). Entretanto, em um estudo com cisnes-brancos, somente de 2 de 20 animais apresentaram apneia pós indução de no máximo 1 minuto, após bolus de 8 mg/kg de propofol em 30 segundos (MÜLLER;

HOLZAPFEL; BRUNNBERG, 2011), sugerindo que essa ocorrência durante a indução da anestesia com propofol pode ser variável entre diferentes espécies de aves.

Em estudos anteriores, a anestesia por infusão contínua de propofol causou diminuições significativas da SpO<sub>2</sub> em aves respirando oxigênio a concentração do ambiente (LUKASIK *et al.*, 1997; MÜLLER; HOLZAPFEL; BRUNNBERG, 2011; MACHIN; CAULKETT, 1999; MACHIN; CAULKETT, 1998a; LANGLOIS *et al.*, 2003; SCHUMACHER *et al.*, 1997) e até em pombos intubados recebendo oxigênio a 100% (MEHMANNAVAZ *et al.*, 2015). No entanto, no presente estudo não houve mudanças significativas na SpO<sub>2</sub> com os valores se mantendo adequados sempre acima de 96%, como relatou Hawkins *et al.* (2003). Deve se levar em consideração que os sensores de oximetria são desenhados para analisar a saturação parcial de oxigênio nas mudanças pulsáteis da absorção relativa das luzes vermelha e infravermelha pela hemoglobina oxigenada e desoxigenada, e não nas hemácias nucleadas de aves e sua curva de dissociação (SCHMITT; GÖBEL; TRAUTVETTER, 1998). Os resultados obtidos desta maneira podem não refletir realmente os resultados absolutos, sendo facilmente alterados por artefatos de movimentação, mas mesmo assim são importantes para demonstrar tendências de saturação (SCHMITT; GÖBEL; TRAUTVETTER, 1998).

O propofol pode levar à hipotermia grave com diminuições significativas nas temperaturas de diversas espécies de aves (MEHMANNAVAZ *et al.*, 2015; LANGLOIS *et al.*, 2003; MACHIN; CAULKETT, 2000; MÜLLER; HOLZAPFEL; BRUNNBERG, 2011; SCHUMACHER *et al.*, 1997). Sabe-se que a temperatura corporal varia muito com o padrão de atividade nas horas de luz e escuridão em galinhas em postura, com médias de  $40,3 \pm 0,8$  nas horas de luz e  $39,7 \pm 0,0$  nas horas de escuridão (KHALIL, MATSUI, TAKEDA, 2004). No presente estudo, não houve reduções de temperatura clinicamente relevantes, com as médias de todos os grupos se mantendo semelhantes aos valores de referência para a espécie. O grupo PN apresentou a maior diminuição de temperatura entre todos os grupos (redução de até  $0,8^{\circ}\text{C}$ ), mas não houve diferença significativa entre os grupos. Foi relatado em estudos anteriores que poucos métodos são eficientes para evitar perdas significativas de calor após 30 minutos de anestesia e possivelmente um sistema com ar quente forçado seja o mais efetivo para manter os decréscimos de temperatura esperados durante as anestésias prolongadas em aves (REMBERT *et al.*, 2001; BOEDEKER; CARPENTER; MASON,

2005). No presente estudo, apesar das anestésias durarem de 80 a 91 minutos, o colchão térmico, se mostrou eficiente para manter a temperatura das aves anestesiadas.

## **10 CONCLUSÕES**

Em conclusão o propofol é um agente efetivo para indução e manutenção anestésica em galinhas submetidas a cirurgias ortopédicas de osteotomia de ulna, mantendo as variáveis fisiológicas dentro dos valores aceitáveis para a espécie. Nossos achados demonstraram que a metadona e a nalbufina, nas doses empregadas, foram efetivos em reduzir a dose necessária de propofol para a manutenção anestésica, sem interferir com as variáveis fisiológicas aferidas em galinhas domésticas. O fentanil, na taxa de infusão empregada, não reduziu significativamente as necessidades de propofol durante a anestesia, mas mais estudos são necessários para avaliar se taxas mais altas podem ser eficazes para esse fim.



## REFERÊNCIAS

ACIERNO, M.J.; DA CUNHA, A.; SMITH, J.; TULLY, T.N.; GUZMAN, D. S.; SERRA, V.; MITCHELL, M. A. Agreement between direct and indirect blood pressure measurements obtained from anesthetized Hispaniolan Amazon parrots. **J Am Vet Med Assoc.** v. 233, p. 1587-1590, 2008.

AHONEN, J.; OLKKOLA, K. T.; HYNYNEN, M.; SEPPÄLÄ, T.; IKÄVALKO, H.; REMMERIE, B.; SALMENPERÄ, M. Comparison of alfentanil, fentanyl and sufentanil for total intravenous anaesthesia with propofol in patients undergoing coronary artery bypass surgery. **Br J Anaesth.** v. 85, n. 4, p. 533-540, 2000.

ALEXANDER, S. P. H.; CHRISTOPOULOS, A.; DAVENPORT, A.P.; KELLY, E.; MARRION, N.V.; PETERS, J. A.; FACCENDA, E.; HARDING, S. D.; PAWSON, A. J.; SHARMAN, J. L.; SOUTHAN, C.; DAVIES, J. A.; CGTP COLLABORATORS. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2017/18: G protein-coupled receptors. **Br J Pharmacol.** v.174, n. 1, S17-S129, 2017.

AL-RIFAI, ZIAD; MULVEY, D. Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. **BJA Education.** v. 16, n. 3, p. 92–97, 2016.

ARAÚJO, K. S. M.; NUNES, T. L.; OLIVEIRA, M; G. C.; PAIVA, A. L. C.; OLIVEIRA, M. F.; PAULA, V. V. Uso do propofol na indução anestésica de emas (Rhea americana americana). **Pesq Vet Bras.** v. 33, n. 9, p.1121-1124, 2013.

BEIER, S. L.; MATTOSO, C. R. S.; AGUIAR, A. J. A.; VIANNA, P. T. G.; MASSONE, F. Hemodynamic effects of target-controlled infusion of propofol alone or in combination with a constant-rate infusion of remifentanil in dogs. **Can J Vet Res.** v. 79, n. 4, p. 309–315, 2015.

BERRY, S. H. Injectable anesthetics. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A.; **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, The Fifth Edition of Lumb and Jones. Ames, Wiley Blackwell, 2015, p. 277-296.

BIGBY, S. E.; BETHS, T.; BAUQUIER, S.; CARTER, J. E. Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnea in dogs. **Vet Anaesth Analg.** v. 44, n. 6, p. 1267-1275, 2017.

BOEDEKER, N. C.; CARPENTER, J. W.; MASON, D. E. Comparison of Body Temperatures of Pigeons (*Columba Livia*) Anesthetized by Three Different Anesthetic Delivery Systems. **J Avian Med Surg.** v. 19, n. 1, p. 1-6, 2005.

BUCHWALDER, T.; HUBER-EICHER, B. Effect of the analgesic butorphanol on activity behaviour in turkeys (*Meleagris gallopavo*). **Res Vet Sci.** v. 79, n. 3, p. 239-244, 2005.

CEULEMANS, S. M.; GUZMAN, D. S.; OLSEN, G. H.; BEAUFRÈRE, H.; PAUL-MURPHY, J. R. Evaluation of thermal antinociceptive effects after intramuscular

administration of buprenorphine hydrochloride to American kestrels (*Falco sparverius*). **Am J Vet Res.** v. 75, n. 8, p. 705-710, 2014.

CODD, E. E.; SHANK, R. P.; SCHUPSKY, J. J.; RAFFA, R. B. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. **J Pharmacol Exp Ther.** v. 274, n. 3, p. 1263-1270, 1995.

CONCANNON, K. T.; DODAM, J. R.; HELLYER, P. W. Influence of a mu- and kappa-opioid agonist on isoflurane minimal anesthetic concentration in chickens. **Am J Vet Res.** v. 56, n. 6, p. 806-811, 1995.

CSILLAG, A.; BOURNE, R. C.; STEWART, M. G. Distribution of mu, delta, and kappa opioid receptor binding sites in the brain of the one-day-old domestic chick (*Gallus domesticus*): an in vitro quantitative autoradiographic study. **J Comp Neurol.** v. 302, n. 3, p. 543-551, 1990.

CURRO, T. G.; BRUNSON, D. B.; PAUL-MURPHY, J. Determination of the ED50 of isoflurane and evaluation of the isoflurane-sparing effect of butorphanol in cockatoos (*Cacatua spp.*). **Vet Surg.** v. 23, p. 429-433. 1994

DAVIS, C. A., SEDDIGHI, R.; COX, S. K.; SUN, X; EGGER, C. M.; DOHERTY, T. J. Effect of fentanyl on the induction dose and minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. **Vet Anaesth Analg.** v. 44, n. 4, p. 727-737, 2017.

DREWES, A. M., JENSEN, R. D., NIELSEN, L. M., DRONEY, J., CHRISTRUP, L. L., ARENDT-NIELSEN, L.; RILEY, J.; DAHAN, A. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. **Br J Clin Pharmacol.** v. 75, n. 1, p. 60-78, 2013.

DUHAMELLE, A.; RAIWET, D.; LANGLOIS, I.; SILVERSIDES, D. Structure and expression of opioid receptor genes in the peregrine falcon (*Falco peregrinus*), the snowy owl (*Bubo scandiacus*) and the blue-fronted Amazon (*Amazona aestiva*). In: ICARE, 2017, Veneza. **Trabalho apresentado.** Veneza, ICARE, 2017.

EBERT, B.; THORKILDSEN, C.; ANDERSEN, S.; CHRISTRUP, L. L.; HJEDS, H. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. **Biochem Pharmacol.** v. 56, n. 5, p. 553-559, 1998.

ESCOBAR, A.; DA ROCHA, R. W.; PYPENDOP, B. H.; ZANGIROLAMI FILHO D.; SOUSA, S. S.; VALADÃO, C. A. A. Effects of Methadone on the Minimum Anesthetic Concentration of Isoflurane, and Its Effects on Heart Rate, Blood Pressure and Ventilation during Isoflurane Anesthesia in Hens (*Gallus gallus domesticus*). **PLoS ONE**, v. 11, n. 3, 2016.

ESCOBAR, A.; VALADÃO, C. A. A.; BROSANAN, R. J.; DENICOL, A. C.; FLÔRES, F. N.; THIESEN, R.; COELHO, C. M. M. Effects of butorphanol on the minimum anesthetic concentration for sevoflurane in guineafowl (*Numida meleagris*). **Am J Vet Res**, v. 73, p. 183-188, 2012.

FENG, Y.; HE, X.; YANG, Y.; CHAO, D.; LAZARUS, L. H.; XIA, Y. Current Research on Opioid Receptor Function. **Curr Drug Targets**. v. 13, n. 2, p. 230–246, 2012.

FORMAN, M. F.; WIDEMAN, R. F. JR. Renal responses of normal and preascitic broilers to systemic hypotension induced by unilateral pulmonary artery occlusion. **Poult Sci**. v. 78, n. 12, p. 1773-1785, 1999.

GENTLE, M. J.; HUNTER, L. N. Physiological and behavioural responses associated with feather removal in *Gallus gallus* var domesticus. **Res Vet Sci**. v. 50, n. 1, p. 95-101, 1991.

GOODCHILD, C. S.; SERRAO, J. M. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. **Br J Anaesth**. v. 63, n. 1, p. 87-92, 1989.

GORMAN, A. L.; ELLIOTT, K. J.; INTURRISI, C. E. The *d*- and *l*-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. **Neurosci Lett**, v. 223, p. 5–8, 1997.

GUZMAN, D. S.; DRAZENOVICH, T. L.; KUKANICH, B.; OLSEN, G. H.; WILLITS, N. H.; PAUL-MURPHY, J. R. Evaluation of thermal antinociceptive effects and pharmacokinetics after intramuscular administration of butorphanol tartrate to American kestrels (*Falco sparverius*). **Am J Vet Res**. v. 75, n. 1, p.11-18, 2014.

GUZMAN, D. S.; DRAZENOVICH, T. L.; OLSEN, G. H.; WILLITS, N. H.; PAUL-MURPHY, J. R. Evaluation of thermal antinociceptive effects after intramuscular administration of hydromorphone hydrochloride to American kestrels (*Falco sparverius*). **Am J Vet Res**. v. 74, n. 6, p. 817-822, 2013.

GUZMAN, D. S.; FLAMMER, K.; PAUL-MURPHY, J. R.; BARKER, S. A.; TULLY, T. N. JR. Pharmacokinetics of butorphanol after intravenous, intramuscular, and oral administration in Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). **J Avian Med Surg**. v. 25, n. 3, p. 185-191, 2011b.

GUZMAN, D. S.; KUKANICH, B.; KEULER, N. S.; KLAUER, J. M.; PAUL-MURPHY, J. R. Pharmacokinetics and antinociceptive effects of nalbuphine hydrochloride in Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). **Am J Vet Res**. v. 72, n. 6, p. 736-40, 2011a.

HALL, L. W.; CHAMBERS, J. P. A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs. **J Small Anim Pract**, v. 28, p. 623–637, 1987.

HAWKINS, M. G.; PAUL-MURPHY, J. Avian analgesia. **Vet Clin North Am Exot Anim Pract**., v. 14, n. 1, p. 61-80, 2011.

HAWKINS, M. G.; WRIGHT, B. D.; PASCOE, P. J.; KASS, P. H.; MAXWELL, L. K.; TELL, L. A. Pharmacokinetics and anesthetic and cardiopulmonar effects of propofol in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*) and great horned owls (*Bubo virginianus*). **Am J Vet Res**, v. 64, p. 677–68, 2003.

HELLEBREKERS, L. J.; VAN DEN BROM, W. E.; MOL, J. A. Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. **J Pharmacol Exp Ther**. v. 248, n. 1, p. 329-333, 1989.

HOPPE, S.; FLAMMER, K.; HOERSCH, K.; PAPICH, M.; PAUL-MURPHY, J. R. Disposition and analgesic effects of fentanyl in white cockatoos (*Cacatua alba*). **J Avian Med Surg**, v. 17, n. 3, p. 124-130, 2003.

ILKIW, J. E.; PASCOE, P. J.; TRIPP, L. D. Effect of variable-dose propofol alone and in combination with two fixed doses of ketamine for total intravenous anesthesia in cats. **Am J Vet Res**. v. 64, n. 7, p. 907-912, 2003.

KAY, B.; ROLLY, G. I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. **Acta Anaesth Belg**, v. 28, n. 4, p.303-316, 1977.

KHALIL, A. M.; MATSUI, K.; TAKEDA, K. Diurnal and oviposition-related changes in heart rate, body temperature and locomotor activity of laying hens. **J Anim Sci**. v. 75, p. 169-174, 2004.

KEATING, S. C.; KERR, C. L.; VALVERDE, A.; JOHNSON, R. J.; MCDONELL, W. N. Cardiopulmonary effects of intravenous fentanyl infusion in dogs during isoflurane anesthesia and with concurrent acepromazine or dexmedetomidine administration during anesthetic recovery. **Am J Vet Res**. v. 74, n. 5, p. 672-682, 2013.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J. Opioids. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A.; **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, The Fifth Edition of Lumb and Jones. Ames, Wiley Blackwell, 2015, p. 207-226.

LANGLOIS, I.; HARVEY, R. C.; JONES, M. P.; SCHUMACHER, J. Cardiopulmonary and anesthetic effects of isoflurane and propofol in Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). **J Avian Med Surg**, v. 17, p. 4-10, 2003.

LEIBETSEDER, E. N.; MOSING, M.; JONES, R. S. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. **Vet Anaesth Analg**. v. 33, p. 128-136, 2006.

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

LUKASIK, V. M.; GENTZ, E. J.; ERB, H. N.; LUDDERS, J.W.; SCARLETT, J. M. Cardiopulmonary effects of propofol anesthesia in chickens (*Gallus gallus domesticus*). **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 11, p. 93-97, 1997.

MACHIN, K. L.; CAULKETT, N. A. Cardiopulmonary effects of propofol and a medetomidine-midazolam-ketamine combination in mallard ducks. **Am J Vet Res**, v. 59, p. 598-602, 1998a.

MACHIN, K. L.; CAULKETT, N. A. Investigation of injectable anesthetic agents in mallard ducks (*Anas platyrhynchos*): a descriptive study. **J Avian Med Surg**, v. 12, p. 255–262, 1998b.

MACHIN, K. L.; CAULKETT, N. A. Cardiopulmonary effects of propofol infusion in canvasback ducks (*Aythya valisineria*). **J Avian Med Surg**, v. 13, p. 167–172, 1999.

MACHIN, K. L.; CAULKETT, N. A. Evaluation of isoflurane and propofol anesthesia for intraabdominal transmitter placement in nesting female canvasback ducks. **J Wildl Dis**, v. 36, p. 324–334, 2000.

MANNARINO, R.; LUNA, S. P. L.; MONTEIRO, E. R.; BEIER, S. L.; CASTRO, V. B. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. **Vet Anaesth Analg**, v. 39, n. 2, p. 160-173, 2012.

MAMA, K. R.; PHILLIPS, L. G.; PASCOE, P. J. Use of propofol for induction and maintenance of anesthesia in a barn owl (*Tyto alba*) undergoing tracheal resection. **J Zoo Wildl Med**, v. 27, p. 397–401, 1996.

MENDES, G. M.; SELMI, A. L. Use of a combination of propofol and fentanyl, alfentanil, or sufentanil for total intravenous anesthesia in cats. **J Am Vet Med Assoc**, v. 223, n. 11, p. 1608-1613, 2003.

MEHMANNAVAZ, H.; EMAMI, M. R.; RAZMYAR, J.; MEHRJERDI, H. K. A comparative study on some cardiopulmonary effects, anesthesia quality, and recovery time of isoflurane vs. propofol in domestic pigeons (*Columba livia domestica*). **Iran J Vet Med**, v.9, n.1, p. 33-40, 2015.

MORTON, N. S. Total Intravenous Anesthesia (TIVA) and Target Controlled Infusions (TCI) in Children. **Curr Anesthesiol Rep**, v. 3, p. 37–41, 2013.

MUIR, W. W.; GADAWSKI, J. E. Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. **Am J Vet Res**, v. 59, n. 2, p. 157-161, 1998.

MUIR, W. W.; WIESE, A. J.; MARCH, P. A. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. **Am J Vet Res**, v. 64, n. 9, p. 1155-1160, 2003.

MÜLLER, K.; HOLZAPFEL, J.; BRUNNBERG, L. Total intravenous anaesthesia by boluses or by continuous rate infusion of propofol in mute swans (*Cygnus olor*). **Vet Anaesth Analg**, v. 38, n. 4, p. 286-91, 2011.

NAGANOBU, K.; FUJISAWA, Y.; OHDE, H.; MATSUDA, Y.; SONODA, T.; OGAWA, H. Determination of the minimum anesthetic concentration and cardiovascular dose response for sevoflurane in chickens during controlled ventilation. **Vet Surg**, v. 29, n. 1, p. 102-105, 2000.

OLSEN, G. D.; WENDEL, H. A.; LIVERMORE, J. D.; LEGER, R. M.; LYNN, R. K.; GERBER, N. Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers. **Clin. Pharmacol. Ther.** v. 21, p. 147–157, 1976.

ORSER, B. A.; BERTLIK, M.; WANG, L. Y.; MACDONALD, J. F. Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. **Br J Pharmacol**, v. 116, n. 2, p.1761–1768, 1995.

PATHAN, H.; WILLIAMS, J. Basic opioid pharmacology: an update. **Br J Pain**. v. 6, n. 1, p. 11–16, 2012.

PAVEZ, J. C.; HAWKINS, M. G.; PASCOE, P. J.; KNYCH, H. K.; KASS, P. H. Effect of fentanyl target-controlled infusions on isoflurane minimum anaesthetic concentration and cardiovascular function in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*). **Vet Anaesth Analg**. v. 38, n. 4, p. 344-351, 2011.

POWELL, F. Respiration. In: SCANES, C. G. **Sturkie's avian physiology**. San Diego, Academic Press Inc, 2015, p. 301–336.

REED, R. A.; SEDDIGHI, M. R.; ODOI, A.; COX, S. K.; EGGER, C. M.; DOHERTY, T. J. Effect of ketamine on the minimum infusion rate of propofol needed to prevent motor movement in dogs. **Am J Vet Res**. v. 76, n. 12, p. 1022-1030, 2015.

REINER, A.; BRUTH, S. E.; KITT, C.A.; QUIRION, R. Distribution of mu, delta, and kappa opiate receptor types in the forebrain and midbrain of pigeons. **J Comp Neurol**. v. 280, n. 3, p. 359-382, 1989.

REMBERT, M. S.; SMITH, J. A.; HOSGOOD, G.; MARKS, S. L.; TULLY, T. N. Comparison of Traditional Thermal Support Devices with the Forced-Air Warmer System in Anesthetized Hispaniolan Amazon Parrots (*Amazona Ventralis*). **J Avian Med Surg**. v. 15, n. 3, p. 187-193, 2001.

RIGGS, S. M.; HAWKINS, M.G.; CRAIGMILL, A. L.; KASS, P. H.; STANLEY, S. D.; TAYLOR, I. T. Pharmacokinetics of butorphanol tartrate in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*) and great horned owls (*Bubo virginianus*). **Am J Vet Res**. v. 69, n. 5, p. 596-603, 2008

ROCHA, R. W.; ZANGIROLAMI FILHO, D.; THIESEN, R.; SOUSA, S. S.; VALADÃO, C. A. A.; ESCOBAR, A. Effects of a single intravenous bolus of fentanyl on the minimum anesthetic concentration of isoflurane in chickens (*Gallus gallus domesticus*). **Vet Anaesth Analg**. v. 44, p. 546-554, 2017.

SCHMITT, P.; GÖBEL, T.; TRAUTVETTER, E. Evaluation of Pulse Oximetry as a Monitoring Method in Avian Anesthesia. **J Avian Med Surg**. v. 12, n. 2, p. 91-99, 1998.

SCHUMACHER, J.; CITINO, S. B.; HERNANDEZ, K.; HUTT, J.; DIXON, B. Cardiopulmonary and anesthetic effects of propofol in wild turkeys. **Am J Vet Res**, v. 58, p. 1014–1017 1997.

SINGH, P. M.; JOHNSON, C. B.; GARTRELL, B.; MITCHINSON, S.; JACOB, A.; CHAMBERS, P. Analgesic effects of morphine and butorphanol in broiler chickens. **Vet Anaesth Analg**. v. 44, p. 538-545, 2017.

STEFFEY, E. P.; EISELE, J.H.; BAGGOT, J. D.; WOLINER, M. J.; JARVIS, K. A.; ELLIOTT, A. R. Influence of inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine. **Anesth Analg**. v. 77, n. 2, p. 346-351, 1993.

VADIVELU, N.; MITRA, S.; SCHERMER, E.; KODUMUDI, V.; KAYE, A. D.; URMAN, R. D. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. **Local Reg Anesth**. v. 7, p. 17–22, 2014.

WIDEMAN, R. F. JR.; BUSS, E. G. Arterial blood gas, pH, and bicarbonate values in laying hens selected for thick or thin eggshell production. **Poult Sci**. v. 64, n. 5, p. 1015-1019, 1985.

WILDER-SMITH, O. H.; KOLLETZKI, M.; WILDER-SMITH, C. H. Sedation with intravenous infusions of propofol or thiopentone. Effects on pain perception. **Anaesthesia**. v. 50, n. 3, p. 218–222, 1995.

WILLIAMSON, A. J.; SOARES, J. H. N.; PAVLISKO, N. D.; MCALISTER COUNCIL-TROCHE, R.; HENAO-GUERRERO, N. Isoflurane minimum alveolar concentration sparing effects of fentanyl in the dog. **Vet Anaesth Analg**. v. 44, n. 4, p. 738-745, 2017.

WOOLLEY, S. C.; GENTLE, M. J. Physiological and behavioural responses in the hen (*Gallus domesticus*) to nociceptive stimulation. **Comp Biochem Physiol**. v. 88, n. 1, p. 27-31, 1987.

YAKSH, T. L.; NOUEIHED, R. Y.; DURANT, P. A. Studies of the pharmacology and pathology of intrathecally administered 4-anilinopiperidine analogues and morphine in the rat and cat. **Anesthesiology**, v. 64, p. 54–66, 1986.

YING, S.W.; GOLDSTEIN, P. A. Propofol suppresses synaptic responsiveness of somatosensory relay neurons to excitatory input by potentiating GABA(A) receptor chloride channels. **Molec Pain**, v. 1, n. 2, 2005.

ZEHNDER, A. M.; HAWKINS, M. G.; PASCOE, P. J. Avian anatomy and Physiology. In: WEST, G; HEARD, D; CAULKETT, N. **Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia**. Ames, Wiley Blackwell, 2014, p. 391-398.

ZEHNDER, A. M.; HAWKINS, M. G.; PASCOE, P. J.; KASS, P. H. Evaluation of indirect blood pressure monitoring in awake and anesthetized red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*): effect of cuff size, cuff placement, and monitoring equipment. **Vet Anaesth Analg**. v. 36, p. 464–479, 2009.