

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV  
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**ÁTILA COSTA**

**PINÇAMENTO DIGITAL E ESTÍMULO ELÉTRICO NA  
DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO ANESTÉSICA MÍNIMA  
(CAM) DE ISOFLUORANO EM GALINHAS (*Gallus gallus*) PRÉ-  
TRATADAS OU NÃO COM MELOXICAM**

**Lages**

**Novembro de 2009**

**ÁTILA COSTA**

**PINÇAMENTO DIGITAL E ESTÍMULO ELÉTRICO NA  
DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO ANESTÉSICA MÍNIMA  
(CAM) DE ISOFLUORANO EM GALINHAS (*Gallus gallus*) PRÉ-  
TRATADAS OU NÃO COM MELOXICAM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal do Centro de Ciências Agroveterinárias da Universidade do Estado de Santa Catarina para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal

**Curso:**

Mestrado em Ciência Animal

**Departamento:**

Medicina Veterinária

**Orientador e Co-orientadora:**

Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes

Prof. Dra. Suzane Lilian Beier

**Lages**

**Novembro de 2009**

**ÁTILA COSTA**

**PINÇAMENTO DIGITAL E ESTÍMULO ELÉTRICO NA  
DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO ANESTÉSICA MÍNIMA  
(CAM) DE ISOFLUORANO EM GALINHAS (*Gallus gallus*) PRÉ-  
TRATADAS OU NÃO COM MELOXICAM**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado em Ciência Animal  
como requisito parcial para obtenção do título de Mestre

**BANCA EXAMINADORA**

**Orientador:**

---

Dr. Aury Nunes de Moraes

Departamento de Medicina Veterinária da UDESC – Lages/SC

**Membro:**

---

Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi

Departamento de Cirurgia Veterinária da USP – São Paulo/SP

**Membro:**

---

Prof. Dr. Nilson Oleskovicz

Departamento de Medicina Veterinária da UDESC – Lages/SC

**Lages, Novembro de 2009.**

Dedico esta dissertação aos meus **pais**, Gentil Lorenzetti Costa e Iara Schieffelbein Costa, a meus **irmãos**, Robson Costa e Ádson Costa, e o grande **mestre** e pai na ciência, Aury Nunes de Moraes; vocês são as pessoas mais importantes em minha formação pessoal, profissional e espiritual, ainda estou, e sempre estarei aprendendo e refletindo o que vocês me ensinaram.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus**, pela saúde, disposição e oportunidades. Ao grande amor da minha vida, **Daiani Moraes de Oliveira**, que me apoiou, incentivou, estimulou, e muitas vezes sendo compreensiva na medida certa. Sou eternamente agradecido pela maneira como meus **pais** me criaram e educaram, já reclamei bastante, hoje só agradeço. A meus dois grandes **irmãos**, pela parceria, apoio, e amizade incondicional, espero continuar a crescer e evoluir junto a vocês.

Agradeço do fundo de meu coração a **todas as pessoas que me incentivaram** e acreditaram que era possível quebrar paradigmas, vislumbrando caminhos de constante evolução em equipe. Entre todos estes, o professor **Dr. Aury Nunes de Moraes** foi peça chave, que após alguns cabelos brancos a mais, espero que tenha considerado que valeu a pena, sempre estará em meus pensamentos, e ocupando a primeira classe, você sempre será o grande mestre para mim. A professora **Dra. Suzane Lilian Beier**, que foi a principal incentivadora, garantindo a qualidade deste trabalho, você me pegou lá em baixo e jogou lá em cima, muito obrigado. Ao grande amigo, Ademir, esse ta virando um baita anestesiológico. A toda **família da Anestesiologia Veterinária** do Hospital de Clínica Veterinária da UDESC, André Corrêia, Nilson Oleskovicz, Douglas Regalin, e vários outros da família, que de tanto que cresce, nem caberia nesta folha.

Aos **amigos**, de faculdade e os Lageanos, que estão longe e os que estão perto, aos que vivem e aos que já se foram, a cada amizade uma encruzilhada, obrigado a todos que me levaram ao caminho do bem.

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	7
LISTA DE TABELAS .....	9
LISTA DE ABREVIACÕES E SÍMBOLOS .....	10
RESUMO.....	11
ABSTRACT.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
3.1 ANATOMIA E FISILOGIA .....	16
3.2 ANESTESIA INALATÓRIA .....	18
3.2.1 Concentração Anestésica Mínima (CAM) .....	19
3.2.2 Isoflurano.....	20
3.2.3 Determinação da CAM.....	22
3.2.4 Dor.....	25
3.3 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES) .....	28
3.3.1 Meloxicam.....	30
4 MATERIAIS E MÉTODOS .....	32
5 RESULTADOS - 1ª PARTE .....	38
5.1 Concentração Anestésica Mínima (CAM) .....	38
<b>TABELA 2 – Resultados médios (<math>\pm</math> desvio padrão) de variáveis fisiológicas de galinhas submetidas a determinação da CAM do isoflurano por três métodos nociceptivos, antes e depois dos estímulos.....</b>	42
5.2 Frequência Cardíaca (FC).....	43
5.3 Pressão Arterial (PAS, PAD e PAM).....	43
5.4 Frequência respiratória (f).....	43
5.5 Concentração expirada de dióxido de carbono (EtCO <sub>2</sub> ) e Pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO <sub>2</sub> ) .....	43
5.6 Potencial hidrogênionico (pH) e bicarbonato (HCO <sub>3</sub> ).....	44
5.7 Pressão parcial de oxigênio (PaO <sub>2</sub> ) e saturação oxihemoglobina (SpO <sub>2</sub> ).....	44
5.8 Temperatura esofágica (TE) e ambiente (TA).....	44
6 RESULTADOS - 2ª PARTE .....	45
6.1 Concentração Anestésica Mínima (CAM) .....	45
6.2 Frequência Cardíaca (FC).....	47
6.3 Pressão Arterial (PAS, PAD e PAM).....	47
6.4 Frequência respiratória (f).....	49
6.5 Concentração expirada de dióxido de carbono (EtCO <sub>2</sub> ) e Pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO <sub>2</sub> ) .....	49
6.6 Potencial hidrogênionico (pH) e bicarbonato (HCO <sub>3</sub> ).....	49
6.7 Pressão parcial de oxigênio (PaO <sub>2</sub> ) e saturação de oxi-hemoglobina (SpO <sub>2</sub> ).....	50
6.8 Temperatura esofágica (TE) e ambiente (TA).....	50
7 DISCUSSÃO .....	51
8 CONCLUSÕES.....	63
REFERÊNCIAS.....	64

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** – Demonstração esquemática dos grupos da primeira parte (P, E1 e E2), e da segunda parte, onde P e E2 foram utilizados como controle (CP e CE) em relação aos grupos submetidos aos mesmos estímulos e pré-medicados com meloxicam (MP e ME)..... 32
- FIGURA 2** – Apresentação dos intervalos durante paramentação e estimulação nociceptiva na determinação da CAM do isoflurano em galinhas adultas.....34
- FIGURA 3** – Estimulador, local dos dois tipos de estimulação elétrica e ambiente de experimentação.....35
- FIGURA 4** – Valores médios e respectivos desvios padrões de EtISO(%) incluídos na determinação da CAM do isoflurano em galinhas adultas, obtidos com pinçamento e dois métodos de estimulação elétrica.....38
- FIGURA 5** – Sequência de valores das concentrações expiradas de isoflurano (EtISO), ajustadas pelo método *up-and-down*, com indicação dos eventos de *crossover*, utilizando o pinçamento de dedo como estímulo.....39
- FIGURA 6** – Sequência de valores das concentrações expiradas de isoflurano (EtISO), ajustadas pelo método *up-and-down*, com indicação dos eventos de *crossover*, utilizando o estímulo elétrico com placas de alumínio como estímulo.....39
- FIGURA 7** – Sequência de valores das concentrações expiradas de isoflurano (EtISO), ajustadas pelo método *up-and-down*, com indicação dos eventos de *crossover*, utilizando o estímulo elétrico com agulhas hipodérmicas como estímulo.....40
- FIGURA 8** – Curva ajustada na determinação da CAM do isoflurano pelo método de estímulo elétrico com agulhas hipodérmicas (E2) em galinhas (*Gallus gallus domesticus*).....41
- FIGURA 9** - Valores médios e respectivos desvios padrões de EtISO(%) incluídos na determinação da CAM do isoflurano, obtidos com pinçamento (CP e MP) ou estímulo elétrico (CE e ME) em galinhas pré-tratadas (MP e ME) ou não (CP e CE) com meloxicam.....45

**FIGURA 10** - Sequência de valores das concentrações expiradas de isofluorano (EtISO), na determinação da CAM pelo método *up-and-down* (indicação dos eventos de *crossover*) utilizando o pinçamento de dedo, em galinhas pré-tratadas ou não com 0,5 mg/kg de meloxicam pela via intramuscular. ....46

**FIGURA 11** - Sequência de valores das concentrações expiradas de isofluorano (EtISO), na determinação da CAM pelo método *up-and-down* (indicação dos eventos de *crossover*) utilizando o estímulo elétrico com agulhas, em galinhas pré-tratadas ou não com 0,5 mg/kg de meloxicam pela via intramuscular.....46



## LISTA DE TABELAS

- TABELA 1** – Número de animais utilizados, valores de CAM, três índices de variação, e eventos de *crossover* obtidos na determinação da CAM do isofluorano em galinhas através de três estímulos nociceptivos.....41
- TABELA 2** – Resultados médios ( $\pm$  desvio padrão) de variáveis fisiológicas de galinhas submetidas a determinação da CAM do isofluorano por três métodos nociceptivos, antes e depois dos estímulos..42
- TABELA 3** – Número de animais utilizados, valores de CAM, três índices de variação, e eventos de *crossover* obtidos na determinação da CAM do isofluorano em galinhas por dois diferentes estímulos, pré-tratadas ou não com 0,5 mg/kg de meloxicam intramuscular.....47
- TABELA 4** - Resultados médios ( $\pm$  desvio padrão) de variáveis fisiológicas de galinhas na determinação da CAM do isofluorano antes e depois da estimulação nociceptiva (P – pinçamento de dedo; E – estímulo elétrico), pré-tratadas ou não com meloxicam.....48

## LISTA DE ABREVIÇÕES E SÍMBOLOS

**bpm** – Batimentos por minuto  
**bracketing** – Método usado na determinação de CAM comumente utilizada em animais  
**cp** – Coeficiente de partição sangue/gás  
**CP** – Controle com pinçamento de dedo  
**CE** – Controle com estimulação elétrica  
**CAM** – Concentração anestésica mínima  
**CO<sub>2</sub>** – Dióxido de carbono  
**COX** – Enzima ciclooxigenase  
**crossover** – Evento de mudança na direção das concentrações anestésicas, ou duas respostas consecutivas com respostas diferentes pelo método up-and-down  
**E1** – Estímulo elétrico com placas de alumínio  
**E2** – Estímulo elétrico com agulhas hipodérmicas  
**ECG** – Eletrocardiograma  
**EEG** – Eletroencefalograma  
**EtCO<sub>2</sub>** – Concentração de dióxido de carbono ao final da expiração  
**EtISO** – Concentração de isoflurano ao final da expiração  
*f* – Frequência respiratória  
**FC** – Frequência cardíaca  
**HCO<sub>3</sub>** – Íons bicarbonato  
**Hz** – Hertz  
**IV** – Intravenoso (a)  
**L/min** – Fluxo em litros por minuto  
**MP** – Meloxicam utilizando pinçamento de dedo  
**ME** – Meloxicam utilizando estímulo elétrico  
**min** – Minutos  
**mmHg** – Milímetros de mercúrio  
**mpm** – Movimentos por minuto  
**O<sub>2</sub>** – Oxigênio  
**°C** – Celsius  
**P** – Grupo pinçamento de dedo  
**PA** – Pressão arterial  
**PaCO<sub>2</sub>** – Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial  
**PAD** – Pressão arterial diastólica  
**PAM** – Pressão arterial média  
**PaO<sub>2</sub>** – Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial  
**PAS** – Pressão arterial sistólica  
**pH** – Potencial hidrogeniônico  
**QIPs** – Quimiorreceptores intrapulmonares  
**SNC** – Sistema nervoso central  
**SpO<sub>2</sub>** – Saturação periférica de oxihemoglobina  
**TA** – Temperatura ambiente na sala do experimento  
**TE** – Temperatura esofágica  
**up-and-down** – método proposto por DIXON, 1965, usado na determinação da CAM

## RESUMO

COSTA, Átila. **Pinçamento digital e estímulo elétrico na determinação da Concentração Anestésica Mínima (CAM) de isofluorano em galinhas pré-tratadas ou não com meloxicam.** 2009. 75f. Dissertação de Mestrado apresentado Programa de Pós Graduação em Ciência Animal da UDESC, Lages, 2009.

O pinçamento de dedo tem sido o estímulo nociceptivo na determinação da concentração anestésica mínima (CAM) em aves. Em mamíferos o estímulo elétrico tem sido utilizado, buscando maior acurácia e repetibilidade. O anti-inflamatório não esteroide meloxicam, tem sido utilizado com segurança em aves, porém sua eficácia e segurança durante anestesia inalatória, ainda é desconhecida. Trinta galinhas (*Gallus gallus*) saudáveis, de mesmo lote, idade de 30 a 45 semanas, e peso de  $1,733 \pm 266$ kg, foram alocadas aleatoriamente em cinco grupos, sempre respeitando um intervalo de no mínimo 10 dias nas aves reutilizadas. Na primeira parte, foram avaliadas duas modalidades de estimulação nociceptiva para determinação de CAM; o pinçamento de dedo (**P**), e duas formas de estímulo elétrico (30mA;50Hz), placas de alumínio na pata (**E1**), e agulhas hipodérmicas na coxa (**E2**). Na segunda parte, foi avaliada a CAM de aves pré-tratadas com meloxicam (0,5 mg/kg;IM;15 min. antes indução), utilizando o pinçamento de dedo (**MP**), e estímulo elétrico com agulhas (**ME**), ambos aproximadamente 60 minutos após meloxicam. Após 15 minutos para equilíbrio da concentração anestésica, parâmetros cardiorrespiratórios e hemogasométricos foram obtidos antes, e depois do estímulo nociceptivo. A determinação da CAM foi através do método *up-and-down*. Foi considerado significativo quando  $p < 0,05$ . A CAM do isofluorano no grupo P foi  $1,11 \pm 0,08\%$ , no E1  $0,92 \pm 0,21\%$ , e no E2  $1,47 \pm 0,10\%$ . Nos grupos pré-tratados com meloxicam, MP foi  $0,75 \pm 0,08\%$ , 32% menor que P ( $p < 0,001$ ), e ME foi  $1,27 \pm 0,02\%$ , 14% que E2 ( $p < 0,001$ ). O estímulo no E2 foi o mais intenso (supramáximo), sendo validado na determinação de CAM em aves. O pinçamento de dedo, apesar de não ser supramáximo, obteve uma precisão semelhante a E2, quando não pré-tratados. O estímulo em E1 foi considerado inválido. Galinhas quando pré-tratadas com meloxicam apresentam menores valores de CAM.

**Palavras chave:** CAM, aves, estímulo elétrico, meloxicam, isofluorano

## ABSTRACT

COSTA, Átila. **Toe pinch and electrical stimulation in determining the Minimum Anesthetic Concentration (MAC) of isoflurane in chickens pre-treated or not with meloxicam.** 2009. 75f. Dissertação de Mestrado apresentado Programa de Pós Graduação em Ciência Animal da UDESC, Lages, 2009.

The toe pinch has been the nociceptive stimuli in determining the minimum anesthetic concentration (MAC) in birds. In mammals electrical stimulation has been used with high accuracy and repeatability. The non steroid anti-inflammatory meloxicam, has been used safely in birds, but its efficacy and safety during anesthesia, is still unknown. Thirty chickens (*Gallus gallus*) healthy, same batch, age 30 to 45 weeks, and weight of  $1.733 \pm 266\text{kg}$ , were randomly allocated into five groups, respecting an interval of at least 10 days in birds reused. In the first part, were assessed two types of nociceptive stimulation for CAM determination, the toe pinch (P), and two forms of electrical stimulation (30mA; 50Hz); aluminium plates on the foot (E1), and hypodermic needles in the leg (E2). In the second part, we evaluated the CAM birds pre-treated with meloxicam (0.5 mg / kg, IM, 15 min. before induction), using the toe pinch (MP) and electrical stimulation with needles (ME), both about 60 minutes after meloxicam. After 15 minutes for equilibration the anesthetic concentration, arterial blood gases, and cardiorespiratory parameters were obtained before and after the nociceptive stimuli. The CAM determination was through the up-and-down method. Was considered significant when  $p < 0,05$ . The MAC of isoflurane in group P was  $1.11 \pm 0.08\%$  in E1  $0.92 \pm 0.21\%$ , and E2  $1.47 \pm 0.10\%$ . In the groups pre-treated with meloxicam, MP was  $0.75 \pm 0.08\%$ , 32% less than P ( $p < 0.001$ ), and ME was  $1.27 \pm 0.02\%$ , 14% to E2 ( $p < 0.001$ ). The stimulus in E2 was the most intense (supramaximal) and validated in the determination of MAC in birds. The toe pinch, although not supramaximal, obtained an similar precision to E2, when not pre-treated. The stimulus in E1 was considered invalid. Chickens when pre-treated with meloxicam had lower values of CAM.

**Keywords:** MAC, birds, eletrical stimulation, meloxicam, isoflurane

## 1 INTRODUÇÃO

A criação e manejo veterinário de aves silvestres e exóticas são crescentes mundialmente (RUPLEY, 1999). No Brasil, alguns estados chegaram a dobrar o número de criadores licenciados em 2006 (IBAMA, 2006). Esta crescente demanda por cuidados veterinários de qualidade a aves, aumenta a frequência de procedimentos veterinários, assim como procedimentos cirúrgicos e/ou dolorosos.

A anestesiologia é uma das áreas mais nova na medicina aviária, representando um grande desafio devido a particularidades anatômicas, fisiológicas e comportamentais (GUIMARÃES et al., 2000). Principalmente quando é considerado que a classe das Aves são os vertebrados voadores com maior biodiversidade no planeta, consistindo em aproximadamente 9700 espécies. O anestesiologista de aves deve reconhecer as diferenças anatômicas e fisiológicas destes pacientes em relação a mamíferos, pois assim sérios problemas podem ser evitados ou resolvidos (LUDDERS, 2001).

A anestesia inalatória tem sido considerada o melhor método para anestesia em aves (LUDDERS, 2001; PAUL-MURPHY; FIALKAWSKII, 2001). Porém em aves os anestésicos inalatórios têm sua Concentração Anestésica Mínima (CAM), muito próxima do Índice Anestésico (IA), que é um índice de risco de apnéia, ocorrendo que muitas vezes a concentração anestésica para evitar a resposta simpática ou motora (dor) é elevada a ponto de levar a ave a riscos anestésicos, como hipercapnia, arritmias cardíacas e hipotensão (LUDDERS, 2001).

Um dos melhores índices de sobrevivência em aves medicadas com AINEs, tem sido com o meloxicam (0,1 a 0,75mg/kg), onde 739 aves de 60 espécies tratadas, não foi relatado nenhum óbito. O carprofeno e fluxinin meglumine foram associados a mortalidade em algumas espécies, com mortalidade relatada de 13% (5/40) e 30% (7/23) respectivamente (CUTHBERT et al., 2006). Pereira e Werther avaliaram os efeitos renais do meloxicam em 32 periquitos australianos (*Melopsittacus undulatus*) tratados por sete dias com doses de 0,1mg/kg uma vez ao dia. As concentrações plasmáticas de ácido úrico, não tiveram seus valores

aumentados neste estudo. Vacúolos e congestão glomerular foram verificados em mesma proporção do grupo controle (PEREIRA; WERTHER, 2007).

Considerando variações no comportamento em resposta a dor em diferentes espécies, idades, raças e até mesmo indivíduos, ainda não existe um indicador universal para a dor em aves (GENTLE, 1992). A dificuldade de discussão da analgesia de aves é inerente a experiências clínicas pouco controladas em variadas espécies. Galinhas e pombos têm sido usados comumente como modelo para pesquisa de dor comparada em aves. Porém informações disponíveis a respeito da percepção da dor e manejo analgésico nestas ainda são bastante limitadas (CLYDE; PAUL-MURPHY, 1999; MACHIN, 2005; HAWKINS, 2006).

## 2 OBJETIVOS

Comparar duas modalidades de estímulos nociceptivos (mecânico e elétrico) na determinação da Concentração Anestésica Mínima (CAM) do isoflurano, em galinhas (*Gallus gallus domesticus*) como modelo para aves.

Buscar um estímulo mais confiável para estudos de associação de fármacos com a anestesia geral inalatória em aves.

Avaliar se o meloxicam reduz a CAM do isoflurano em galinhas, e a ocorrência de possíveis efeitos cardiorrespiratórios.

### Objetivos específicos

1 - Verificar a viabilidade da utilização do estímulo elétrico através de duas maneiras (com placas de alumínio na pata, ou agulhas na coxa) na determinação da CAM em aves.

2 - Comparar a precisão na determinação da CAM, utilizando estímulo de pinçamento de dedo, estímulo elétrico com placas de alumínio, e agulhas hipodérmicas..

3 - Verificar redução da CAM com a utilização de meloxicam, um anti-inflamatório não esteroideal.

4 - Avaliar possíveis alterações cardiorrespiratórias e hemogasométricas durante anestesia geral com isoflurano, em aves submetidas a duas modalidades de estímulos nociceptivos, e pré-tratadas com meloxicam.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA

Devido a alta taxa metabólica observada em aves, principalmente nas pequenas, estas estão mais sujeitas a hipoglicemia e cetose fatais no caso de jejum prolongado (HALL; CLARKE, 1987). Considerando que aves têm reservas reduzidas de glicogênio, tem sido recomendado que o jejum não ultrapasse 2 a 3 horas, buscando evitar uma hipoglicemia durante a anestesia (LUDDERS, 2001). Em ratídeos, cracídeos e aves aquáticas, o jejum durante toda a noite não é deletério e reduz a incidência de regurgitação (LUDDERS; MATTHEWS, 1996). Ritchie et al (1997), considera que o período de jejum deve ser o suficiente para que o trato gastrointestinal superior esteja vazio, 8 horas em aves grandes, e de 4 a 6 horas em aves pequenas.

O sistema respiratório das aves tem várias particularidades que devem ser consideradas durante a anestesia. A traquéia é formada por anéis de cartilagem completos, tendo grandes diferenças de forma nos diferentes gêneros. Algumas aves voadoras têm uma traquéia bastante longa, que se *acomoda em alça* no pescoço. Em alguns pingüins a traquéia é dupla. A traquéia típica de aves é 2,7 vezes mais longa e apresenta um diâmetro 1,29 vez maior do que a traquéia de um mamífero de tamanho semelhante. Como consequência a resistência é semelhante a de mamíferos, porém o espaço morto é 4,5 vezes maior (MCLELLAND, 1989).

As aves compensam o grande espaço morto traqueal tendo um grande volume corrente e uma baixa frequência respiratória, aproximadamente um terço da frequência em mamíferos. O volume minuto é mais ou menos 1,5 a 1,9 vezes maior do que em mamíferos. Aves submetidas a anestésicos relaxantes musculares e/ou depressores do sistema nervoso, comumente têm sua ventilação diminuída, e uma maior parte do volume minuto torna-se ventilação de espaço morto, comprometendo a eliminação de dióxido de carbono em aves anestesiadas (LUDDERS, 2001). Devido ao completo anel cartilaginoso traqueal, uma sonda endotraqueal com o balonete superinflado pode traumatizar ou romper a mucosa, ou ainda o anel



traqueal. Por esta razão o balonete não deve ser inflado, ou se uma ventilação mecânica ou assistida é necessária, este deve ser inflado só o mínimo necessário. Lesões na traquéia ficarão evidentes em até sete dias, onde o tecido fibrótico pode reduzir o lúmen da traquéia, assim levando a sinais de dispnéia (LUDDERS; MATTHEWS, 1996). Deve ser tomado bastante cuidado quanto à entubação de pequenas aves, pois secreções podem aumentar a resistência ao fluxo de ar, podendo até mesmo obstruir pequenas sondas (LUDDERS, 2001).

Com relação aos pulmões, os das aves são bastante diferentes dos de mamíferos. Proporcionalmente a cavidade, o pulmão das aves é pequeno, não mudando de volume entre a inspiração e expiração, onde quem altera o volume são os sacos aéreos. As trocas gasosas são feitas nos parabrônquios e não nos alvéolos (BANKS, 1992).

A maioria das aves tem nove sacos aéreos, quatro pares e um ímpar. Dependendo da espécie, os sacos aéreos podem ter divertículos que penetram e promovem a aeração das vértebras cervicais e de algumas torácicas, das costelas, esterno, úmero, pélvis, cabeça e corpo do fêmur. Os sacos aéreos promovem um fluxo corrente para o pulmão, mas não contribuem significativamente para a troca de gases. A posição do animal anestesiado pode afetar significativamente a ventilação. Durante o decúbito dorsal o peso das vísceras abdominais, comprime os sacos aéreos abdominais e reduzem o volume efetivo, reduzindo assim a ventilação (LUDDERS, 2001).

Apesar de os sacos aéreos craniais se expandirem durante a inspiração, eles não recebem o ar externo inalado, e sim o ar proveniente do pulmão. São necessários dois ciclos respiratórios completos para movimentar uma única massa de ar pelo sistema respiratório das aves (SWENSON; REECE, 1993). Em aves o fluxo de ar através dos parabrônquios paleopulmonares (rede vascular mais organizada) é unidirecional, o que proporciona um grande gradiente que extrai mais oxigênio de um mesmo volume de ar, comparado a mamíferos. Nos parabrônquios neopulmonares (rede vascular menos organizada), que varia mais entre espécies, o fluxo de ar é bidirecional (BANKS, 1992).

Assim como em mamíferos, aves têm quimiorreceptores extrapulmonares que afetam a ventilação diante a variação de pH e pressão parcial de CO<sub>2</sub>. Os corpos carotídeos são sensíveis a variações de CO<sub>2</sub> no sangue arterial,

influenciando a ventilação. A eliminação de CO<sub>2</sub> é aumentada caso a concentração arterial aumente, da mesma forma a eliminação é reduzida caso a concentração arterial diminua. Quimiorreceptores intrapulmonares sensíveis a CO<sub>2</sub> (QIPs) são encontrados unicamente em aves e répteis, estes inibem centros respiratórios e propiciam importante *feedback* no controle da respiração (OSBORNE; MITCHELL, 1978). Pela inibição dos QIPs em baixas PaCO<sub>2</sub>, gansos anestesiados com halotano tiveram aumento da atividade ventilatória causada principalmente por aumento da amplitude respiratória, efeito menos pronunciado em altas concentrações de CO<sub>2</sub> (PIZZARO et al., 1990). A depressão respiratória dose-dependente do isoflurano em aves, se deve em parte a inibição dos QIPs, reduzindo assim o tempo inspiratório (BERGER; TALLMAN, 1982).

### 3.2 ANESTESIA INALATÓRIA

A anestesia inalatória tem sido considerada o melhor método para anestesia em aves (LUDDERS, 2001; PAUL-MURPHY; FIALKAWSKII, 2001). Porém em aves os anestésicos inalatórios têm sua Concentração Anestésica Mínima (CAM), muito próxima do Índice Anestésico (IA), que é um índice de risco de apnéia, ocorrendo que muitas vezes a concentração anestésica para evitar a resposta simpática ou motora (dor) é elevada a ponto de levar a ave a riscos anestésicos, como hipercapnia, arritmias cardíacas e hipotensão (LUDDERS, 2001). A apnéia é uma consequência comum em aves anestesiadas com diminuição da função muscular e dos movimentos torácicos (LUDDERS, 2001). É sugerida a ventilação de pressão positiva pelo menos duas vezes por minuto para auxiliar aves com respiração espontânea. Já aves com apnéia devem ser ventiladas 10 a 15 vezes por minuto, com um volume corrente de aproximadamente 15 ml/kg (MUIR et al., 2001).

O relaxamento muscular e a vasodilatação periférica ocorrem com a utilização de grande parte dos agentes anestésicos, levando a uma redução da temperatura corpórea, efeito que se agrava em animais pequenos, possivelmente por terem maior superfície corporal em relação ao peso (FEDDE, 1978).

Após a administração de butorfanol a frequência cardíaca, volume corrente, o tempo de inspiração e expiração foram todos significativamente

diminuídos em três espécies de psitacíformes anestesiadas com isofluorano de forma controlada (CURRO, 1993; CURRO et al., 1994).

### 3.2.1 Concentração Anestésica Mínima (CAM)

Merkel e Eger (1963) introduziram o conceito de Concentração Alveolar Mínima, hoje também chamado de Concentração Anestésica Mínima (CAM), objetivando comparar os efeitos de dois anestésicos voláteis (halotano e halopropano) sobre os parâmetros respiratórios, cardiovasculares e hemogasométricos de cães, sendo a CAM um índice para comparação entre os agentes anestésicos. Naquela ocasião a CAM foi definida como a concentração alveolar mínima de um anestésico capaz de prevenir movimentos grosseiros em cães submetidos a estímulo nociceptivo. Essa concentração foi definida como 1,0 CAM e a partir de então, os diferentes níveis de profundidade anestésica passaram a ser expressos como múltiplos da CAM (1,5 CAM; 2,0 CAM e assim por diante). Um ano depois, Saidman e Eger (1964) definiram a CAM em pacientes humanos como sendo a concentração expirada de um anestésico na qual 50% dos pacientes se movem em resposta à incisão cirúrgica de pele. No entanto, o conceito CAM seria consagrado somente em 1965, a partir de um estudo que determinou a influência de grande número de fatores sobre esse índice (EGER et al., 1965a).

Com o aprimoramento da técnica de determinação da CAM, esta passou a ser definida como “a concentração alveolar mínima de um anestésico a uma atmosfera capaz de produzir imobilidade em 50% dos pacientes submetidos a um estímulo nociceptivo supramáximo” (STEFFEY, 1996). Tendo em vista que a CAM corresponde à  $DE_{50}$  (dose efetiva em 50% dos indivíduos de uma população), considera-se que concentrações anestésicas equivalentes a 1,0 CAM resultem em plano superficial de anestesia, o qual será inadequado em metade dos pacientes. Diante disso, considera-se mais adequado a utilização de concentrações variando de 1,2-1,4 CAM, as quais correspondem à  $DE_{95}$  (dose efetiva em 95% dos indivíduos de uma população). Concentrações de 2,0 CAM representam um plano profundo de anestesia (STEFFEY, 1996).

Desde sua definição, a CAM passou a ser utilizada como principal índice para comparar a potência dos anestésicos inalatórios (QUASHA et al., 1980,

VALVERDE et al., 2003). Adicionalmente a CAM passou a ser utilizada para determinar a influência de diversas situações clínicas (como por exemplo, hipotermia, hipercapnia e hipoxemia) e de fármacos adjuvantes da anestesia sobre o requerimento de anestésicos inalatórios. A duração da anestesia e o sexo pareceram não interferir com a CAM. Por outro lado, desequilíbrios eletrolíticos, o ritmo circadiano, disfunções da glândula tireóide e o estado gestacional demonstraram ser capazes de alterar a CAM dos anestésicos voláteis (QUASHA et al., 1980).

A Concentração Alveolar Mínima (CAM) tem sido considerada o padrão para mensurar a potência de anestésicos inalatórios em mamíferos (QUASHA et al., 1980; STEFFEY, 1996). No entanto em aves, este índice deve ter denominação diferente por não existir alvéolos pulmonares. Como as trocas gasosas são nos parabrônquios respiratórios, Ludders et al (1989), propôs a utilização do termo Concentração Anestésica Mínima, com mesma sigla CAM.

### 3.2.2 Isoflurano

O isoflurano e seu isômero enflurano surgiram no início da década de 60 a partir de pesquisas direcionadas ao desenvolvimento de anestésicos menos susceptíveis à biotransformação. Essa preocupação era baseada nos relatos de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade de metabólitos resultantes da degradação do halotano e do metoxiflurano, respectivamente (TOSKI et al., 2004). Em humanos sabe-se que o isoflurano é metabolizado em menos de 1% (STEFFEY, 1996), já o sevoflurano biotransformado em menos de 5% (WALLIN et al., 1975). De acordo com estudos prévios, a CAM do isoflurano em cães variou de 1,27 a 1,39% (STEFFEY; HOWLAND, 1977; STEFFEY, 1996; MUTOH et al., 1997; VALVERDE et al., 2003). O isoflurano tem coeficiente de partição sangue/gás (cp) de 1,46. Essa característica proporciona indução e recuperação mais rápida em relação ao halotano (cp – 2,54), porém mais lenta que o sevoflurano (cp – 0,68) e desflurano (cp – 0,42) (STEFFEY, 1996).

Com relação ao sistema cardiovascular, Frink et al (1992) verificaram que sevoflurano produziu menores alterações na frequência cardíaca, pressão sanguínea e no débito cardíaco quando comparado ao isoflurano em cães (FRINK

et al., 1992). Por isso é o agente mais indicado em pacientes pediátricos, geriátricos ou aqueles que apresentam maior comprometimento das funções orgânicas (MÂNICA, 1997). Steffey e Howland (1977) e Mutoh et al (1997), apesar de concordarem com a diminuição da pressão arterial em plano superficial de anestesia (1 CAM), com o aumento da concentração de sevoflurano, o débito cardíaco foi preservado em concentrações de até 2 CAM em função da elevação da frequência cardíaca. Sendo que o sevoflurano quando comparado ao isoflurano, causou alterações cardiopulmonares de mesma magnitude (MUTOH et al., 1997).

Em concentrações equipotentes, a depressão respiratória causada pelo isoflurano é maior em relação ao halotano na ausência de estímulo nociceptivo, porém semelhante na presença deste (HALL et al., 2001). Quando comparado ao halotano durante a anestesia com concentrações equipotentes no cão (1,5 CAM), o isoflurano causou menor depressão cardiovascular caracterizada por menor interferência sobre o débito cardíaco, embora a pressão arterial não apresente diferença significativa entre esses agentes em cães (TEIXEIRA NETO et al., 2007).

O halotano, isoflurano e sevoflurano deprimem a ventilação de maneira dose-dependente nas aves (LUDDERS et al., 1988; LUDDERS, et al., 1989; LUDDERS, et al., 1990). Quando uma ave hipoventila durante a anestesia geral inalatória, ocorre não somente a dificuldade para mantê-la em plano anestésico, mas também a hipercapnia eminente pode ocorrer alterações na função cardíaca (LUDDERS, 2001). Em aves o isoflurano causa redução da pressão arterial de maneira dose-dependente (LUDDERS et al., 1990; GOELZ et al., 1990; GREENLESS et al., 1990).

Arritmias cardíacas frequentemente ocorrem em aves anestesiadas com halotano, sendo o isoflurano mais usado pela maior estabilidade cardíaca observada em experiências clínicas (LUDDERS, 2001). Porém paradoxalmente um estudo com modelo de fibrilação elétrica em galinhas, o isoflurano apresentou menor limiar para fibrilação que o halotano (GREENLESS et al., 1990).

Já foi observado que aumentos na concentração de isoflurano causam hipoventilação em humanos, cães, gatos, cavalos e algumas espécies de aves, evidenciado por aumentos na PaCO<sub>2</sub> (STEFFEY; HOWLAND, 1977; EGER, 1984; LUDDERS, 2001). Efeitos do isoflurano relativos à ventilação variam de acordo com a espécie. A frequência respiratória é mais deprimida em cães e cavalos, já em

gatos o volume corrente é variavelmente deprimido (STEFFEY; HOWLAND, 1977). Em grous submetidos a; 1, 1,5 e 2 CAM do isoflurano, diferentemente de mamíferos, foi verificado aumento da frequência respiratória e redução do volume corrente (LUDDERS et al., 1989), porém mais tarde, esta alteração foi associada ao decúbito dorsal, onde as vísceras reduzem o volume corrente por compressão dos sacos aéreos abdominais (LUDDERS, 2001).

### 3.2.3 Determinação da CAM

Para a determinação da CAM de forma precisa, três requisitos fundamentais devem ser atingidos: 1) utilização de um estímulo nociceptivo supramáximo; 2) determinação de critérios claros para definir as resposta motora positiva e negativa desencadeadas pela estimulação nociceptiva; e 3) equilíbrio entre as concentrações anestésicas no ar alveolar, no sangue arterial e no sistema nervoso central (SNC) (QUASHA et al., 1980).

Para que uma determinada intensidade de estimulação nociceptiva seja considerada supramáxima, alterações adicionais na sua intensidade não devem resultar em alterações na resposta observada (exemplo: incrementos adicionais na voltagem ou amperagem de um estímulo além de determinado valor não resultam em elevação na CAM de uma população). A caracterização da estimulação nociceptiva supramáxima ocorreu primeiramente nos estudos conduzidos por Eger et al.,(1965a). Neste trabalho inicial, os autores verificaram que os estímulos nociceptivos mecânico (pinçamento de cauda) e elétrico (30-50V, 50Hz, 10ms) foram os que resultaram em maior intensidade de nocicepção, requerendo uma maior concentração anestésica para abolir a resposta motora. Quando os estímulos mecânico e elétrico foram administrados conjuntamente, a CAM foi idêntica àquela determinada com cada estímulo aplicado separadamente. Por essa razão, o pinçamento de cauda e o estímulo elétrico (30-40V, 50Hz, 10ms) foram considerados estímulos nociceptivos supramáximos, ou seja, aumentos na intensidade desses estímulos não resultam em elevação da CAM. Nesse mesmo estudo, outros estímulos testados não foram considerados supramáximos no cão: estímulo elétrico de baixa voltagem (10V, 50Hz, 10ms), incisão cirúrgica da pele, pinçamento de prega interdigital e movimentação da sonda orotraqueal. Os dois

últimos foram considerados de baixa intensidade e sendo assim, resultam em valores mais baixos de CAM (VALVERDE et al. 2003).

O pinçamento de dedo tem sido o estímulo para determinação da CAM na maioria dos trabalhos com aves (LUDDERS et al., 1988; LUDDERS et al., 1989; LUDDERS et al., 1990; CURRO et al., 1994; NAGANOBU; HAGIO. 2000; NAGANOBU et al., 2000; MERCADO et al., 2008). Porém além de cada autor criar suas adaptações, a descrição do local estimulado nos artigos de referência não deixa claro o local exato estimulado, o que dificulta uma comparação entre CAM de diferentes anestésicos para diferentes espécies. Um exemplo são dois trabalhos que determinaram a CAM do sevoflurano em papagaios-verdadeiros (*Amazona aestiva*) com a utilização do pinçamento interdigital (reflexo - onde a flexão do membro estimulado foi considerado resposta positiva), um obteve o valor da CAM de  $3,44 \pm 0,25\%$  (NICOLAU et al., 2002), e outro significativamente diferente, com  $2,40 \pm 0,37\%$  (De PAULA, 2006). Em cães o pinçamento interdigital não é considerado supramáximo, isto é, um aumento na intensidade aumenta a resposta (VALVERDE et al., 2003; EGER, 1965a). Em gatos já foi verificado que o pinçamento (de cauda) leva a um maior coeficiente de variação que o estímulo elétrico, mesmo sob um mesmo avaliador (IDE et al., 1998), podendo ter variação maior considerando avaliadores diferentes, por isso alguns adotam o estímulo elétrico na determinação da CAM. Também, já foi verificado que estímulos mecânicos repetidos podem levar a hiperalgesia ou analgesia (HELLEBREKERS, 2002; HELLYER et al., 2007).

O delineamento experimental mais usado na determinação da CAM em animais é o *bracketing study design*, onde cada animal tem sua CAM determinada individualmente. Neste método inicialmente o animal é exposto a uma concentração expirada do anestésico, se ocorrer resposta positiva, é aumentada a concentração de maneira gradual até ocorrer resposta negativa. Se a resposta for negativa, a concentração é diminuída até ocorrer resposta positiva. A anestesia comumente tem maior duração, e a quantidade de estímulos é variável em um mesmo animal (SONNER, 2002). Este método tem por vantagem o uso de um pequeno número de animais, porém cada animal é submetido a longos períodos anestésicos (de 2 a 8 horas) para obtenção de resposta em diversas concentrações (LUDDERS et al., 1989; CURRO et al., 1994; SONNER, 2002). Longos períodos de anestesia já foram associados com aumentos nas taxas de morbidade e mortalidade em aves, sendo

assim, é recomendado evitar longos períodos de anestesia nestas (SINN, 1994). Assim como em humanos, o *bracketing* não tem sido aceito em algumas espécies ameaçadas de aves, tanto por aumento do risco anestésico quanto por motivos éticos.

Em humanos a CAM tem sido determinada com o *quantal study design*. Neste delineamento cada indivíduo é exposto a uma concentração anestésica por um tempo definido, o estímulo nociceptivo é aplicado uma só vez, verificando movimento ou não, no caso positivo, o próximo animal ou humano terá sua concentração anestésica aumentada 10%, em caso negativo, o próximo terá sua concentração reduzida. Resultando em dados categóricos (positivo ou negativo), que são ajustados a uma equação logística ou sigmóide (SONNER, 2002).

O método *up-and-down* que inicialmente foi utilizado para determinar a dose letal média de fármacos usando pequenas amostras, hoje é também utilizado como base para o delineamento de análise quantal. No método *up-and-down* as diferentes doses são determinadas sequencialmente, e na maioria das vezes reduz a quantidade de animais obtendo a mesma acurácia dos métodos convencionais de determinação da doses efetivas médias. Usando o *up-and-down*, é necessário que ocorra no mínimo 4 eventos de *crossover* (mudança de direção da EtISO alvo sequencialmente, resultado positivo, seguido de resultado negativo, ou vice-verso), para que o resultado seja válido. Cada animal pode ser incluído em apenas um *crossover* (DIXON, 1965).

A análise quantal dá a probabilidade de ocorrer resposta negativa em relação à concentração anestésica. A dose efetiva média (ED50), e a CAM, são índices onde a onde a probabilidade de não haver resposta é 50%. No modelo quantal, a CAM é determinada para uma população, não sendo possível obter a CAM individual, cada animal recebe apenas um estímulo (SONNER, 2002). No estudo de espécies ameaçadas e raras, a análise quantal tem como vantagem tornar a anestesia mais rápida, e evitar a repetição de estímulos. Este método já foi utilizado em aves silvestres, obtendo a CAM do isofluorano (MERCADO et al., 2008).

Mercado et al (2008) considera resposta positiva somente quando ocorre movimento intenso (ex. movimento da cabeça, asas, ou perna contralateral) e considera negativo quando estes movimentos não são observados. Já Ludders et al (1989), descreveram o chute com as pernas como resposta positiva. Nicolau et al



(2002), e De Paula (2006), que consideraram resposta positiva a flexão do membro pinçado. Algumas diferenças quanto a critérios, podem ser relevantes na determinação da CAM, pois algumas respostas podem indicar reflexo, e outras, dor profunda (HELLYER et al., 2007).

Na maioria dos trabalhos com determinação de CAM em aves, um período de 15 minutos foi considerado suficiente para obter equilíbrio do anestésico entre pulmão, sangue e cérebro (LUDDERS et al., 1989; CURRO et al., 1994; MERCADO et al., 2008).

### 3.2.4 Dor

A dor tem sido definida pela Associação Internacional do Estudo da Dor, como experiência sensorial e emocional desagradável, associada a um presente ou potencial dano tecidual (IASP, 1994).

A dificuldade de discussão da analgesia de aves é inerente a experiências clínicas pouco controladas em variadas espécies. Galinhas e pombos têm sido usados comumente como modelo para pesquisa de dor comparada em aves. Porém informações disponíveis a respeito da percepção da dor e manejo analgésico nestas ainda são bastante limitadas (CLYDE; PAUL-MURPHY, 1999; MACHIN, 2005).

Em aves o padrão de respiração deve permanecer estável durante a anestesia. Uma alteração do padrão, em especial a profundidade de respiração (de superficial para profunda), pode indicar analgesia insuficiente. A frequência cardíaca é um bom parâmetro para avaliar a dor, sendo que um periquito australiano aumenta sua frequência cardíaca de 300 para 700 batimentos por minuto (LAWTON, 1996). Porém padrões de frequência cardíaca podem sofrer influência de fatores ambientais não atribuídos a um tratamento ou manejo, sendo que eventos como abertura de porta ou janela, mudança de luminosidade ou operação em computador podem aumentar a frequência cardíaca de algumas aves (PAUL-MURPHY, 2002).

Agentes anestésicos injetáveis em aves são de grande importância para obter uma anestesia balanceada (analgesia e indução tranqüila) junto a agentes inalatórios (CLYDE; PAUL-MURPHY, 1999; LUDDERS, 2001). A anestesia injetável tem como vantagens, baixo custo, rápida administração e necessidade de pouco equipamento. Porém tem a grande desvantagem de ter grande variação individual, e

entre espécies, com relação à dose-resposta, e grande dificuldade de manter o plano anestésico (PAUL-MURPHY; FIALKAWSKII, 2001).

A analgesia na prática clínica pode ser induzida pela limitação ou interrupção do processo nociceptivo em um ou mais pontos, entre nociceptores periféricos e o córtex cerebral. A nocicepção envolve quatro processos fisiológicos que são sujeitos a modulação farmacológica. A transdução é a transformação da energia física (estímulo nociceptivo) em atividade elétrica no nociceptor periférico. A transmissão é a propagação de impulsos nervosos através do sistema nervoso. A modulação ocorre quando sistemas endógenos eferentes modificam a transmissão nociceptiva. Estes sistemas endógenos (opióides, serotoninérgicos, e noradrenérgicos) modulam a nocicepção por inibição de células no corno dorsal da medula espinhal. A percepção é o processo final resultante da transdução, transmissão, modulação, e integração entre funções cortico-talâmica, reticular e límbica, assim produzindo a consciência subjetiva e emocional da experiência da dor (HELLYER et al., 2007).

Estimulações elétricas e térmicas têm sido utilizadas para avaliar a resposta a dor em mamíferos e aves. Resposta a estímulo térmico demonstrou-se extremamente variável em aves (HUGHES, 1990; HOOPES et al., 2003). Em contraste, a resposta a estímulo elétrico em aves demonstrou ser praticável e pouco variável (PAUL-MURPHY, 1999; HOOPES et al., 2003), porém são raros ou inexistentes, trabalhos utilizando estímulo elétrico na determinação da CAM em aves.

A ação de vias nociceptivas espinhais, são grandemente influenciadas por sistemas antinociceptivos originados no tronco cerebral. A liberação de múltiplos neurotransmissores no corno dorsal da medula espinhal, na sua maioria *endorfinas*, por meio de vias nociceptivas eferentes, levam a analgesia endógena (BASBAUM; JESSEL, 2000; ROBINSON, 1997). Em galinhas submetidas à artrite química, foi verificado que o enriquecimento ambiental, com a presença de outros animais, levou a redução de comportamentos associados à dor (níveis de claudicação neste caso), estas no período de pré-postura, deixaram de demonstrar os sinais de dor. Estes resultados sugerem que aves possuem a habilidade de suprimir dor tônica severa causada por artrite química (GENTLE; CORR, 1995). Na modulação da dor, emoções de ansiedade e medo, estão intimamente ligados a sistemas de analgesia

endógena, visto que o sistema límbico tem conexão direta com centros de dor (HELLYER et al., 2007).

### 3.2.5 Redução da CAM

A diminuição da Concentração Anestésica Mínima (CAM) do isoflurano ocorre quando utilizado alguns fármacos analgésicos como opióides e antiinflamatórios, o que também pode ocorrer com tranqüilizantes e hipnóticos como com benzodiazepínicos e fenotiazinas (STEFFEY, 1996).

Usando a técnica de redução da CAM (ou ED50) foi avaliado o butorfanol em cacatuas, papagaio cinza africano e papagaios sul-americanos. Neste experimento usando a dose de 1mg/kg de butorfanol foi observado redução da CAM em aproximadamente 25%, o que não foi observado em papagaio sul-americano (CURRO, 1993; CURRO et al., 1994). Concannon et al (1995) verificaram a redução da CAM do isoflurano de maneira dose-dependente em galinhas tratadas com morfina (redução de 15, 40 e 52%) e o kappa agonista U50488H (redução de 13, 27 e 40%), sem alterações significantes na frequência cardíaca e pressão arterial média. Nestes estudos foi utilizado o pinçamento de dedo como estímulo nociceptivo supramáximo,

Recentemente foi relatada a redução de 14% da CAM do sevoflurano em cães pré-tratados com meloxicam, em 12% nos pré-tratados com carprofeno, e 11% nos pré-tratados com butorfanol. Também foi verificado o efeito aditivo destes dois AINEs (meloxicam e carprofeno) com o opióide butorfanol, redução de 31% com o meloxicam, e 26% com o carprofeno. O estímulo nociceptivo utilizado foi o pinçamento de cauda (YAMASHITA et al., 2008).

Associações de fármacos analgésicos vêm sendo amplamente usadas em pacientes humanos para promover, e aumentar a analgesia (BEAVER, 1984). A combinação de dois ou mais analgésicos com diferentes mecanismos de ação (terapia multimodal) pode produzir efeito supra-aditivo (sinergismo de potencialização) (BEAVER, 1984; MUIR et al., 2002a). Ainda não está claro como a administração de meloxicam reduz a necessidade de agentes inalatórios. Efeitos analgésicos, antiinflamatórios e antipiréticos dos AINEs têm sido associados ao efeito da inibição de várias isoformas da enzima ciclooxigenase (COX), e desse

modo as prostanglandinas (BUDSBERG, 2002). O meloxicam e o carprofeno têm sido considerados inibidores seletivos da enzima COX<sub>2</sub>, sendo a provável explicação da ocorrência de mínimos efeitos colaterais com a utilização destes em cães (WELSH et al., 1997; KAY-MUGFORD et al., 2000; BRINDEAU et al., 2001; BUDSBERG, 2002) e algumas espécies de aves (CUTHBERT et al., 2006; PEREIRA; WERTHER, 2007). Quanto ao efeito analgésico, já foi demonstrado que AINEs também agem diretamente na medula espinhal por bloqueio dos aumentos de sensibilidade a dor (hiperalgesia), induzido pela ativação de receptores espinhais de glutamato e substância P (MALMBERG; YAKSH, 1992).

Respostas à estimulação nociceptiva podem ocorrer em pacientes anestesiados ou inconscientes, quando a atividade neuronal nociceptiva não é atenuada em nível de medula espinhal e tronco cerebral (THURMON et al., 1996). A estimulação de neurônios pré-ganglionares simpáticos causa aumento do débito cardíaco, resistência periférica, pressão arterial, trabalho cardíaco e consumo de oxigênio pelo miocárdio. Seguido da secreção de cortisol, ACTH, glucagon, cAMP, ADH, hormônio do crescimento, renina, e outros hormônios com ação catabólica, com concomitante redução na insulina e testosterona (THURMON et al., 1996), o que é especialmente importante sobre a dor e estresse, é que estes reduzem a capacidade de reserva de praticamente todos órgãos (HELLYER et al., 2007).

### 3.3 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)

As prostanglandinas (PGs) são importantes mediadores da inflamação e são conhecidas por diminuir o limiar de excitação de nociceptores térmicos, mecânicos e químicos (receptores de dor mais sensíveis). Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) controlam a dor pela inibição da enzima cicloxigenase (COX), assim prevenindo a produção de PGs (NOLAM, 2000). Existem várias categorias de AINEs, porém poucos têm sido investigados em aves, principalmente quanto a efeitos analgésicos (HEARD, 1997; MACHIN, 2005). As prostanglandinas associadas à enzima ciclo-oxigenase 1 (COX-1) desempenham várias funções fisiológicas, como a de proteção da mucosa gástrica, manutenção do fluxo renal e hemostase. Já prostanglandinas derivadas de ciclo-oxigenase 2 (COX-2), são mais associadas a inflamação, como vasodilatação, mudanças na permeabilidade capilar,

potencialização de outros mediadores químicos da inflamação (como histamina), e quimiotaxia (VANE; BOTTING, 1998).

A inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX) por fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em tecidos periféricos, era comumente aceito como o mecanismo primário da atenuação da dor (analgesia). Porém foi demonstrado que AINEs também agem diretamente na medula espinhal por bloqueio dos aumentos de sensibilidade a dor (hiperalgesia), induzido pela ativação e de receptores espinhais de glutamato e substância P (MALMBERG; YAKSH, 1992).

O fenômeno de Facilitação Espinhal da Dor (FED ou *wind-up*), faz com que neurônios respondam mais intensamente a uma estimulação subsequente. O que é especialmente significativo sobre este fenômeno, é que a anestesia geral não impede a geração de potenciais de ação primários, os desencadeadores a hiperalgesia. Esta observação tem sido usada como argumento para compelir a utilização de analgésicos no pré-operatório e intra-operatório como maneira de prevenir ou amenizar a dor causada pela FED, evitando assim a ativação receptores silenciosos que causam a hiperalgesia primária (HELLYER et al., 2007).

Analgesia pré-emptiva (uso de analgésicos antes do estímulo doloroso) reduz consideravelmente a necessidade de fármacos para produzir e manter a anestesia cirúrgica, ajudando a estabilizar a anestesia, reduz a quantidade total de analgésicos para controle da dor para o trans-cirúrgico e pós-cirúrgico, e acelera a recuperação do paciente (MUIR, 2002b).

Em aves, assim como em mamíferos, o uso pré-emptivo de AINEs pode reduzir a sensibilização dos tecidos causada por trauma cirúrgico e diminuir o período de terapia pós-cirúrgica (HELLEBREKERS, 2002). O uso de AINEs de modo pré-emptivo leva a um risco para lesão renal, que pode ser potencializado diante uma hipotensão arterial. O uso de AINEs seletivos para COX<sub>2</sub>, e fluidoterapia, são medidas que reduzem consideravelmente este risco (HELLEBREKERS, 2002). Já foi verificado que a enzima COX<sub>2</sub> também é expressada em tecidos renais na maioria das espécies (BRATER et al., 2001), porém não foi verificado redução da função renal de cães pré-tratados com meloxicam e submetidos a hipotensão durante anestesia inalatória (BOSTRON et al., 2005).

O AINE flunixin meglumine utilizado em altas doses (10mg/kg), causou regurgitação e tenesmo em periquitos australianos (*Melopsittacus undulatus*) (BAUK,

1990). Isquemia e necrose renal têm sido relatadas em groues siberianos tratados com 5mg/kg de flunexin meglumine, sendo assim a utilização deste medicamento é comumente contra-indicado em groues, e quando utilizado deve-se ter bastante cautela em outras espécies de aves (CLYDE; PAUL-MURPHY, 1999). Codornas européias submetidas a um tratamento com flunexin meglumine (0,1mg/kg) por sete dias, todas apresentaram evidências de lesão renal (KLEIN et al. 1994). O ibuprofeno na dose de 50mg/kg pela via intravenosa levou a intoxicação aguda em frangos, levando a hiper-excitabilidade, insuficiência respiratória e morte em três minutos, efeito que não tem sido relatado em outras espécies de aves (RODER et al., 1996).

Segundo McGeown et al (1999), os AINEs mais utilizados em medicina aviária têm sido o cetoprofeno e o carprofeno. O cetoprofeno preveniu aumentos na frequência cardíaca e respiratória associada à aplicação de estímulo doloroso em patos adultos anestesiados com isoflurano a aproximadamente 2,9% respirando espontaneamente, sugerindo que o cetoprofeno (5mg/kg) tenha efeito analgésico em patos. O início dos efeitos analgésicos pode demorar mais de 30 minutos em alguns patos (MACHIN; LIVINGSTON, 2002). O carprofeno a 1mg/kg pela via subcutânea promoveu o aumento da locomoção em galinhas com artrite química experimental. A analgesia foi verificada com a concentração plasmática de apenas 0,28µg/ml no plasma, em mamíferos os efeitos clínicos são perceptíveis com 8,3µg/ml (McGEOWN et al., 1999).

### 3.3.1 Meloxicam

O meloxicam é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) da classe dos ácidos enólicos, demonstrando excelente propriedade antipirética e analgésica em mamíferos, usado em afecções musculoesqueléticas bem como pré-cirurgicamente (SPINOSA et al., 2006). Este AINE é considerado seletivo para a enzima COX-2 (associado à prostanglandinas induzidas), porém doses altas podem inibir também a COX-1 (prostanglandinas constitutivas ou fisiológicas) (CURRY et al., 2005).

O meloxicam tem sido utilizado em gatos no manejo da dor pós-operatória, promovendo analgesia satisfatória na dose de 0,3 mg/kg em gatas submetidas a

ovariohisterectomia, avaliando a dor por uma escala visual analógica (SLINSBY; WATERMAN-PEARSON, 2002).

Um dos melhores índices de sobrevivência em aves medicadas com AINEs, tem sido com o meloxicam (0,1 a 0,75 mg/kg), onde 739 aves de 60 espécies tratadas, não foi relatado nenhum óbito. O carprofeno e flunixin meglumine foram associados à mortalidade em algumas espécies, com mortalidade relatada de 13% (5/40) e 30% (7/23) respectivamente (CUTHBERT et al., 2006).

Pereira e Werther (2007) avaliaram os efeitos renais do meloxicam em 32 periquitos australianos (*Melopsittacus undulatus*) tratados por sete dias com doses de 0,1 mg/kg uma vez ao dia. As concentrações plasmáticas de ácido úrico, não tiveram seus valores aumentados neste estudo. Vacúolos e congestão glomerular foram verificados em mesma proporção do grupo controle (PEREIRA; WERTHER, 2007).

Baert e Backer (2003), estudaram a farmacocinética de três anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) usados em veterinária, (salicilato de sódio, flunexim meglumine, e meloxicam), em cinco espécies de aves, sendo galinhas (*Gallus gallus*), avestruzes (*Struthio camelus*), patos (*Anas platyrhynchos*), marrecos (*Meleagris gallopavo*) e pombos (*Columba livia*). Neste estudo foi verificado que o meloxicam (0,5 mg/kg por via intravenosa) em galinhas tem meia-vida plasmática de mais de três horas, a maior nas cinco espécies estudadas. Já em avestruzes, foi verificada a menor meia-vida do meloxicam, apresentando um período de apenas trinta minutos.

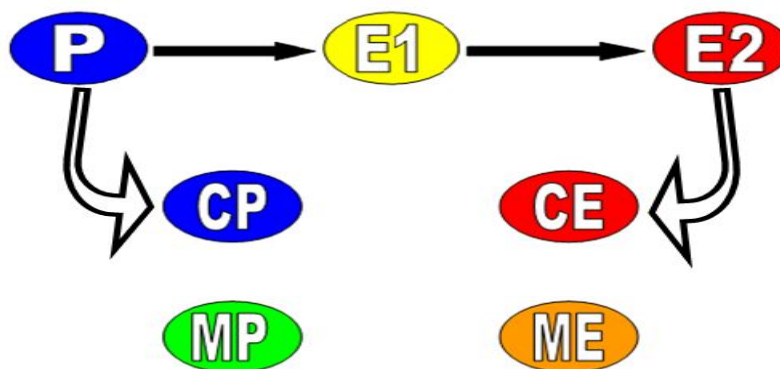
Recentemente foi relatada a redução significativa da CAM do sevoflurano em cães pré-tratados com meloxicam, ou carprofeno (14 e 12% respectivamente), e juntamente com o butorfanol (31 e 26% respectivamente) (YAMASHITA et al., 2008).

Apesar de já existirem vários trabalhos a respeito de segurança e farmacocinética do meloxicam em aves, não tem sido comprovada sua eficácia analgésica nas mesmas (MACHIN, 2005).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

**Aves** – Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética na Experimentação Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina/UEDESC – Lages/ Brasil sob o Protocolo nº 1.02/08. As aves utilizadas foram da espécie *Gallus gallus domesticus* (galinha doméstica), de mesma linhagem e lote, provenientes do setor de avicultura da UEDESC, estas com 30 a 45 semanas de idade, saudáveis ao exame físico (caracterizado pela hidratação, ausência de sinais clínicos, peso, atividade comportamental, e característica das fezes).

**1ª Parte;** Foram utilizadas 15 galinhas ( $1712 \pm 221\text{g}$ ), submetidas a três grupos: determinação da CAM utilizando pinçamento de dedo – **P**; utilizando estímulo elétrico com placas – **E1**; e utilizando estímulo elétrico com agulhas – **E2**. As aves foram submetidas a cada um dos três grupos, em intervalos de no mínimo 10 dias (Figura 1).



**FIGURA 1** – Demonstração esquemática dos grupos da primeira parte (P, E1 e E2), e da segunda parte, onde P e E2 foram utilizados como controle (CP e CE) em relação aos grupos submetidos aos mesmos estímulos e pré-medicados com meloxicam (MP e ME).

**2ª Parte;** Foram utilizadas 30 galinhas ( $1733 \pm 266\text{g}$ ), submetidas a quatro grupos para determinação da CAM do isoflurano (controle pinçamento – **CP** = P da 1ª parte; CAM meloxicam pinçamento – **MP**; CAM controle elétrico – **CE** = E2 da 1ª



parte; e CAM meloxicam elétrico – **ME**). Os grupos CP e CE equivalem a P e E2 da 1ª parte, respectivamente (Figura 1). Já as aves pré-tratadas com meloxicam (MP e ME) foram retiradas aleatoriamente do lote da 1ª parte com mais 15 aves, respeitando um intervalo de mínimo 10 dias entre anestésias quando repetido a anestesia em uma mesma ave.

**Procedimentos** – O jejum preconizado foi por uma noite (8 a 12 horas), sendo que pela manhã as aves foram levadas do aviário para o Hospital de Clínica Veterinária - HCV, ambos no Centro de Ciências Agroveterinárias - CAV da UDESC, no município de Lages (900m de altitude) no estado de Santa Catarina. A sala dos procedimentos foi climatizada a uma temperatura de 18 a 27°, de acordo com a tendência a hipotermia.

As galinhas foram contidas fisicamente para indução da anestesia com isoflurano<sup>1</sup> em oxigênio 100% no fluxo de 2 L/min, com auxílio de uma máscara facial, usando um sistema sem reinalação de gases (Baraka), e vaporizador calibrado<sup>2</sup> para isoflurano. As concentrações de isoflurano foram crescentes, a partir de 1% até 4% em 3 minutos, sendo que a cada minuto foi aumentado 1%. A intubação traqueal foi em decúbito lateral, utilizando tubo endotraqueal (diâmetro interno de 3,0mm) com balonete levemente inflado, conectado ao sistema sem reinalação de gases,

Uma sonda uretral 4,0<sup>3</sup> foi colocada internamente no terço cranial da sonda endotraqueal para obtenção de amostras de gases expirados com o mínimo de mistura com anestésico fresco. A sonda foi conectada a um analisador de gases<sup>4</sup>, para mensuração contínua da concentração final expirada de dióxido de carbono (EtCO<sub>2</sub>) e a concentração final expirada de isoflurano (EtISO). Esta sonda uretral utilizada ocupou menos de 40% do diâmetro da sonda endotraqueal. A ventilação foi mantida de maneira espontânea, e concentração expirada de isoflurano (EtISO) a 2,0% durante a instrumentação, período em que ocasionalmente a ventilação foi assistida quando a EtCO<sub>2</sub> chegava a 45 mmHg.

Com a instrumentação completa, a EtISO foi reduzida a concentrações definidas, sendo 1,4% no primeiro animal de cada grupo. Todas as aves passaram

---

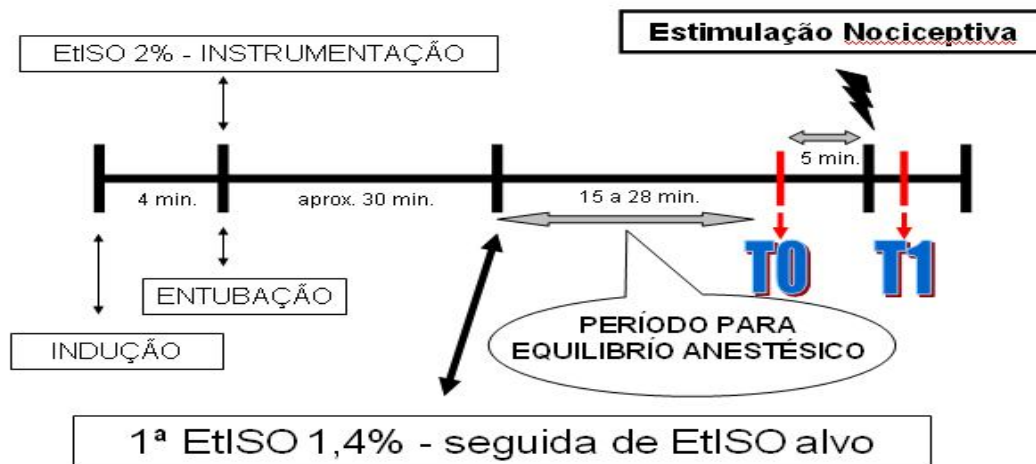
<sup>1</sup> Isoflurano – Isoforine® Cristália, São Paulo/Brasil

<sup>2</sup> Vaporizador calibrado para isoflurano – Fortec®, Inglaterra

<sup>3</sup> Sonda uretral 4,0 – BD®, Curitiba/Brasil

<sup>4</sup> Analisador de gases – Dixtal DX 2010®, Manaus/Brasil

por um período de no mínimo 15 minutos para ocorrer o equilíbrio do anestésico no organismo (Figura 2). Em três resultados do analisador, foi aceito somente variações menores que 10%, e temperatura corpórea acima 39,0 °C.



**FIGURA 2** – Apresentação dos intervalos durante paramentação e estimulação nociceptiva na determinação da CAM do isoflurano em galinhas adultas.

OBS: **T0** – Obtenção de todas variáveis fisiológicas mensuradas, cinco minutos antes estímulo; **T1** – Obtenção de todas variáveis fisiológicas mensuradas, logo após estímulo nociceptivo.

Na **segunda parte**, os grupos MP e ME, foram pré-medicados com 0,5 mg/kg de meloxicam<sup>5</sup> pela via intramuscular no peito utilizando uma seringa e agulha de insulina, 15 minutos antes da indução, e de 55 a 65 minutos antes estimulação nociceptiva.

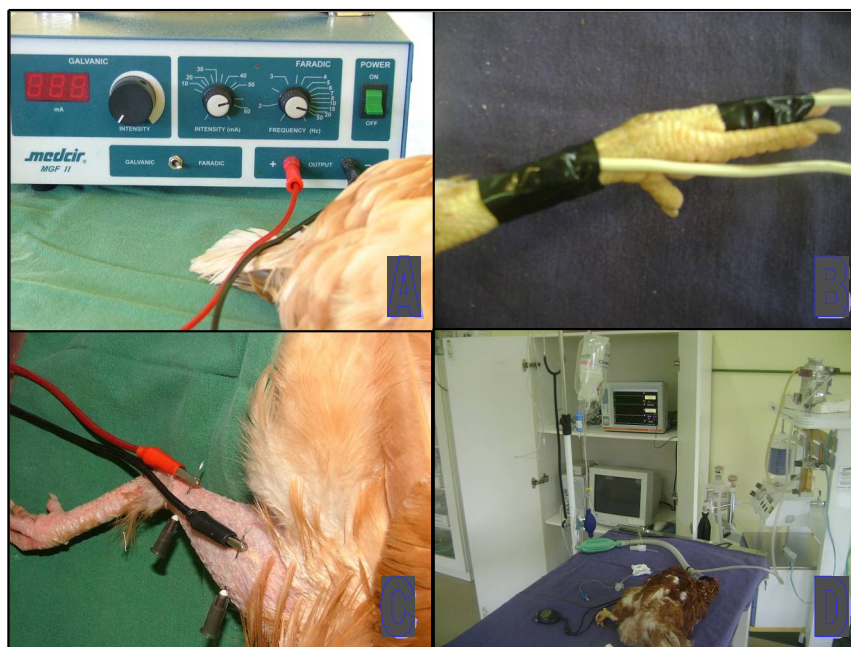
O método *up-and-down* (DIXON, 1965) foi usado para estimar a CAM, e determinar a concentração alvo de isoflurano expirado. Na primeira ave de cada grupo a EtISO foram 1,4%, baseada em estimativas já feitas em galinhas utilizando o pinçamento de dedo. Utilizando análise quantal (SAS), foram ajustadas curvas de regressão logística, obtendo uma função da concentração anestésica em relação à probabilidade de não ocorrer movimento.

Quando a primeira ave de cada grupo apresentou resposta positiva ao estímulo, a EtISO para a segunda ave foi aumentada aproximadamente 10%. Inversamente, quando as aves apresentaram resposta negativa a estimulação, na

<sup>5</sup> Meloxicam – Maxicam 0,2%®, São Paulo/Brasil

próxima ave a EtISO alvo era reduzida aproximadamente 10%. Este procedimento foi repetido sequencialmente em todas as aves anestesiadas. Eventos de *crossover* foram registrados quando cada par de aves avaliadas e sucessão apresentavam respostas opostas (ex. quando em par a primeira ave tem resposta positiva, e a segunda tem resposta negativa, ou vice-verso). Em cada grupo o mesmo indivíduo, não foi incluído em mais de um evento de *crossover*, como é preconizado no método *up-and-down*.

Foram comparados três métodos de estímulos nociceptivos. O primeiro foi pinçamento de dígito com uma pinça hemostática<sup>6</sup> na parte distal da segunda falange do dígito III, fechada até o primeiro nível da cremalheira (sem borracha) (P), mantida por 1 minuto ou resposta positiva. As duas formas de estímulos elétricos<sup>7</sup> foram regulados a 50 mA e 50 Hz (modo farádico) (Figura 3A), sendo três estímulos simples e dois contínuos de 5 segundos, sendo estes cinco estímulos em intervalos de 5 segundos.



**FIGURA 3** – Estimulador, local dos dois tipos de estimulação elétrica e ambiente de experimentação.

**A** – Eletroestimulador, utilizado em modo farádico; **B** – Anilhas de alumínio fixadas para estimulação nociceptiva E1 **C** – Agulhas fixadas para estímulo E2; **D** – Ambiente de experimentação.

<sup>6</sup> Pinça hemostática – Pinça mosquito Metalvet<sup>®</sup>, São Paulo/Brasil

<sup>7</sup> Estímulos elétricos – Medcir MGF II<sup>®</sup>

Em toda resposta positiva o estímulo era interrompido. A corrente efetiva mensurada em E2, foi de 30 mA. O primeiro método para estímulo elétrico (E1) foi com duas anilhas de alumínio, uma no dígito III, outra no tarsometatarso (Figura 3B). Já o segundo método (E2) foi com duas agulhas hipodérmicas<sup>8</sup> a 5 centímetros de distância, transfixadas na pele ao nível do nervo fibular (Figura 3C).

A resposta foi considerada positiva somente quando ocorreu movimento de asas, pescoço, outra pata (contralateral) ou vocalização. Flexão da pata estimulada não foi considerada resposta positiva.

Durante a indução a frequência cardíaca (FC) foi monitorada por meio de auscultação com estetoscópio e a frequência respiratória ( $f$ ) visualmente. Após entubação, a frequência cardíaca foi obtida a partir da curva de pressão arterial ou auscultação com estetoscópio, e a frequência respiratória por meio do analisador de gases respiratórios.

Para avaliação da pressão arterial e colheita de sangue arterial para hemogasometria, foi colocado um cateter 24G<sup>9</sup>, na artéria ulnar, conectado a uma torneira de três vias<sup>10</sup>, fixados com cola<sup>11</sup> na pele, e heparinizado com solução heparinizada 5 UI/ml<sup>12</sup>. Com um transdutor de pressão<sup>13</sup> ao nível do coração, e conectado a um monitor multiparamétrico<sup>14</sup>, foram mensurados as pressões arteriais, sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM). Aproximadamente 15 minutos antes das mensurações, a pressão foi zerada de acordo com a pressão atmosférica. Com um pulso-oxímetro<sup>15</sup> colocado no III dígito, foi obtida a saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ).

A colheita de sangue arterial (0,3 a 0,5 ml) foi realizada antes e após estímulo nociceptivo. Antes da colheita, foi retirado um descarte de 0,6 a 0,8 ml, que foram devolvidos após colheita da amostra a ser analisada. O sangue arterial colhido de forma anaeróbia e imediatamente submetido às seguintes análises;  $PaCO_2$  (pressão parcial de dióxido de carbono),  $PaO_2$  (pressão parcial de oxigênio), pH e

---

<sup>8</sup> Agulhas hipodérmicas – 25x7 BD<sup>®</sup>, Curitiba/Brasil

<sup>9</sup> Cateter 24G – abocath 24G BD<sup>®</sup>, Curitiba/Brasil

<sup>10</sup> Torneira de três vias – BD<sup>®</sup>, Curitiba/Brasil

<sup>11</sup> Cola – Super Bonder Precision<sup>®</sup>, Curitiba/Brasil

<sup>12</sup> Heparina sódica Cristália São Paulo/Brasil, sol. fisiológica Pexon Viamão/Brasil

<sup>13</sup> Transdutor de pressão – Ohmeda<sup>®</sup> acoplado a um Spacelabs 90387<sup>®</sup>, Estados Unidos

<sup>14</sup> Monitor multiparamétrico – Spacelabs 90387<sup>®</sup>, Estados Unidos

<sup>15</sup> Pulso-oxímetro – componente do Spacelabs 90387<sup>®</sup>, Estados Unidos

bicarbonato, com a utilização de analisador de gases sanguíneos<sup>16</sup>. A partir da temperatura esofágica foram corrigidos os valores hemogasométricos mensurados. A temperatura corpórea (TE) foi obtida com a utilização um termômetro esofágico<sup>17</sup> colocado na luz do esôfago, próximo a entrada do tórax. Para manutenção da temperatura corpórea foi utilizado um colchão térmico<sup>18</sup>, um pano sobre a ave durante instrumentação e período de equilíbrio anestésico, e sala climatizada.

As seguintes variáveis fisiológicas foram mensuradas 5 minutos antes, e logo após o estímulo nociceptivo; FC (bat/min),  $f$  (mov/min), TE (°C), EtISO (%), EtCO<sub>2</sub> (mm/Hg), PaCO<sub>2</sub>(mm/Hg), PaO<sub>2</sub>(mm/Hg), pH arterial, PAS (mm/Hg), PAD (mm/Hg) e PAM (mm/Hg).

**Análise de dados:** Pesos corpóreos e dados de variáveis fisiológicas foram pareados e submetidos ao teste-t, e sendo apresentados em forma de média e desvio padrão ( $\pm$ ), com a utilização de software<sup>19</sup>. A concentração anestésica mínima (CAM) foi calculada pela utilização da técnica de *up-and-down*, e utilizando a análise quantal.

Um intervalo de confiança de 95% para a CAM foi calculada com base em distribuição binomial. Para calcular a probabilidade de movimento (resposta ao estímulo) em relação à concentração anestésica, foi utilizada a análise quantal, obtendo concentração de isoflurano onde 50% da população não responde ao estímulo nociceptivo (ED<sub>50</sub> – dose efetiva média ou CAM – concentração anestésica mínima).

Os dados passaram por regressão logística em software. Para todas as análises foi considerado significativo quando o valor de  $p < 0,05$ .

---

<sup>16</sup> Analisador de gases sanguíneos – Bayer 280®

<sup>17</sup> Termômetro esofágico digital – item do Dixtal DX 2010®

<sup>18</sup> Colchão térmico – Estec®, São Paulo/Brasil

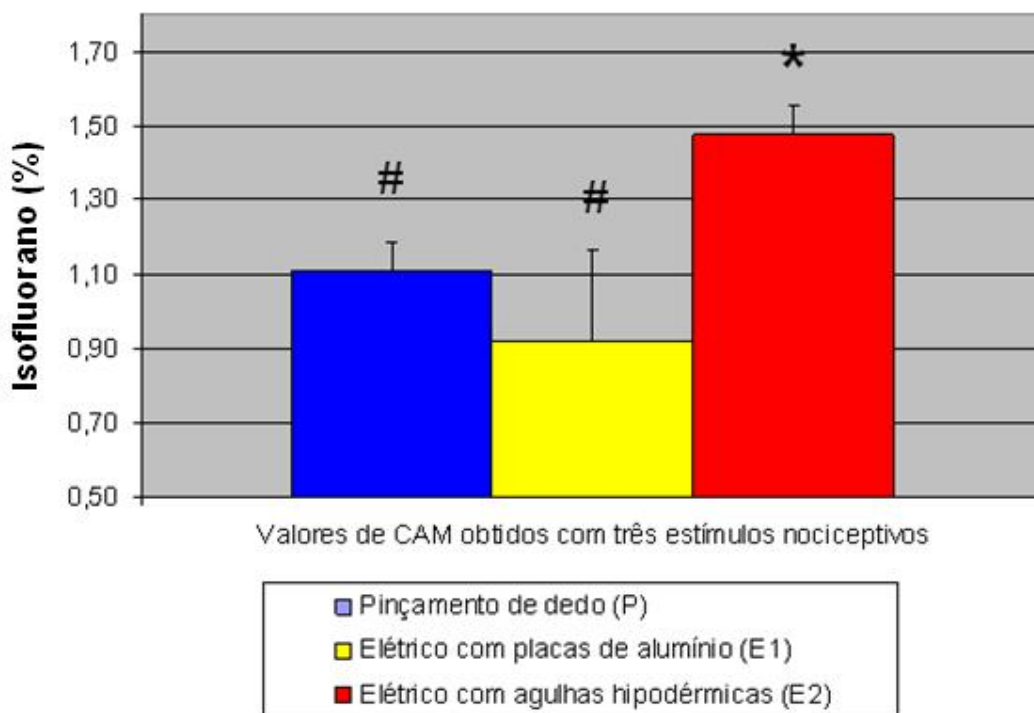
<sup>19</sup> Software – Excel® e SAS®

## 5 RESULTADOS - 1ª parte

Os pesos médios das 15 aves utilizadas, não foram alterados entre os três grupos. As anestésias duraram  $67 \pm 9$  minutos.

### 5.1 Concentração Anestésica Mínima (CAM)

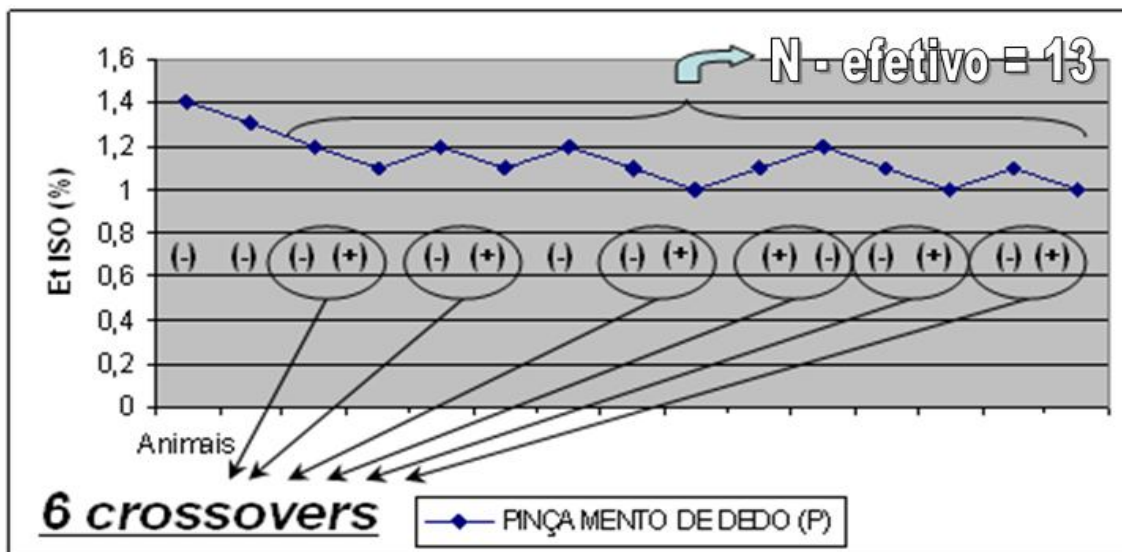
A CAM do isofluorano no grupo P foi  $1,11 \pm 0,08\%$ , no grupo E1 foi  $0,92 \pm 0,21\%$ , e no grupo E2 foi  $1,47 \pm 0,10\%$ . A CAM no grupo E2 foi significativamente maior que nos grupos P e E1 (Figura 4).



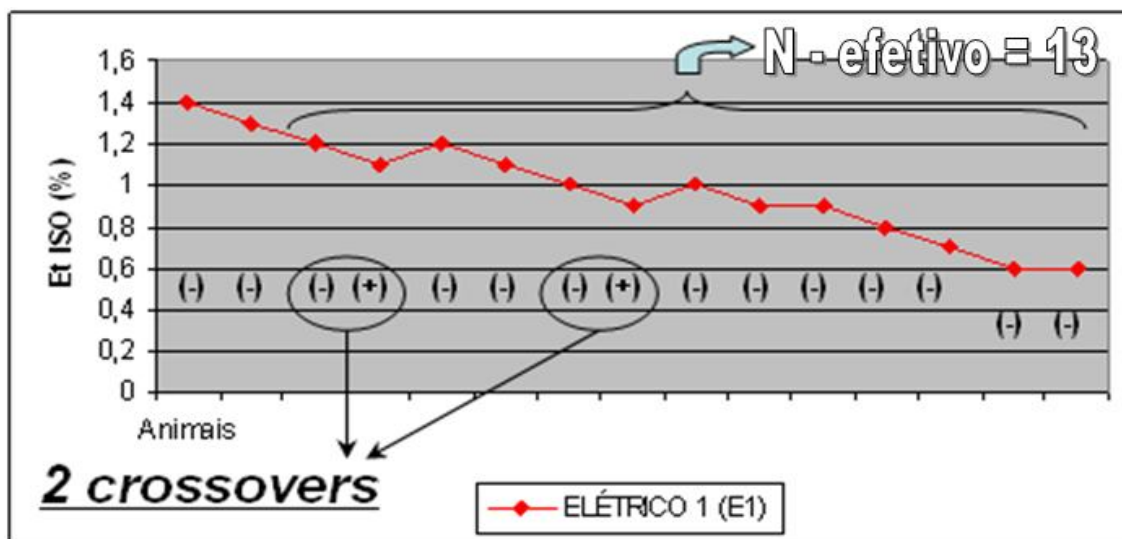
**FIGURA 4** – Valores médios e respectivos desvios padrões de EtISO(%) incluídos na determinação da CAM do isofluorano em galinhas adultas, obtidos com pinçamento e dois métodos de estimulação elétrica.

OBS: A diferença entre símbolos (# e \*) indicam diferença significativa ( $p < 0,05$ ).

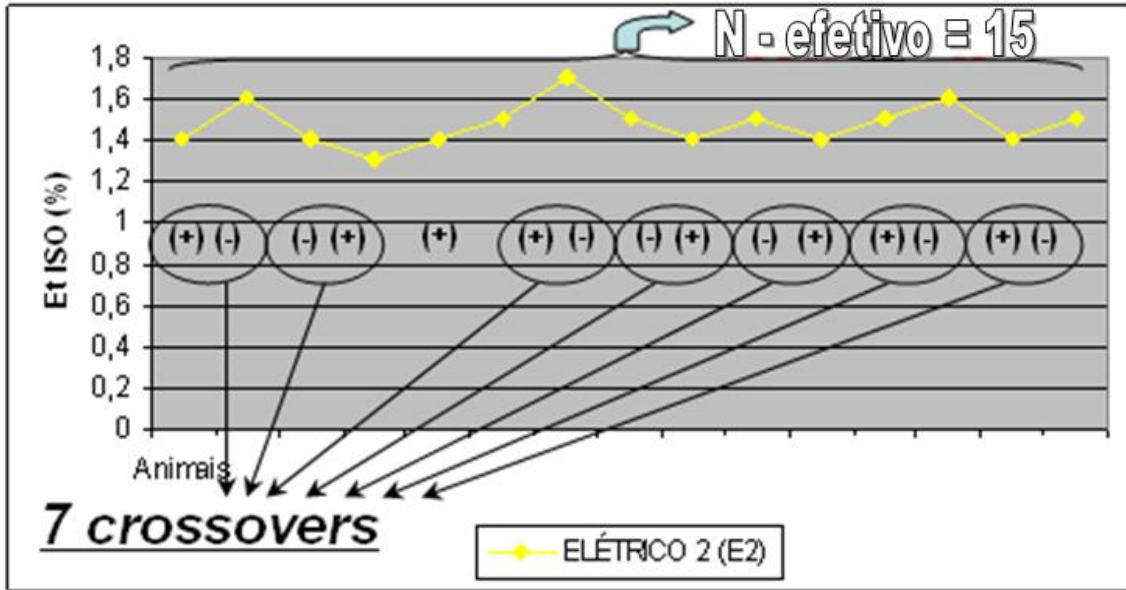
Quanto aos eventos de mudança de direção da EtISO (de redução para aumento e vice-verso) ou “*crossover*”, no grupo pinçamento (P) ocorreu 6 (Figura 5), no elétrico 1 (E1) 2 vezes (Figura 6), e no elétrico 2 (E2) 7 vezes (Figura 7). A mesma ave não foi incluída em mais de um *crossover*.



**FIGURA 5** – Sequência de valores das concentrações expiradas de isoflurano (EtISO), ajustadas pelo método *up-and-down*, com indicação dos eventos de *crossover*, utilizando o pinçamento de dedo como estímulo.



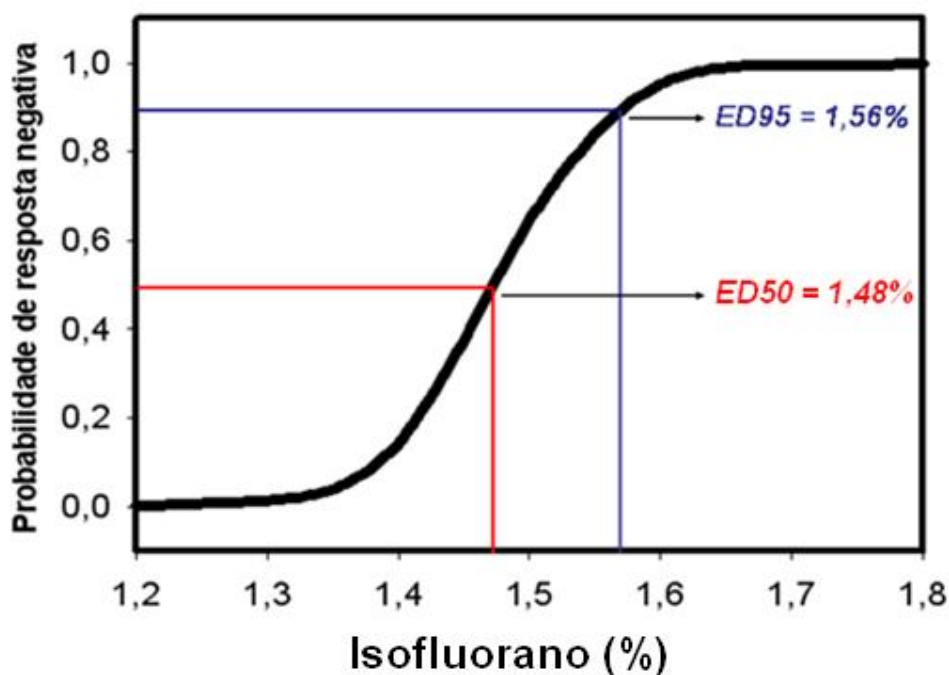
**FIGURA 6** – Sequência de valores das concentrações expiradas de isoflurano (EtISO), ajustadas pelo método *up-and-down*, com indicação dos eventos de *crossover*, utilizando o estímulo elétrico com placas de alumínio como estímulo.



**FIGURA 7** – Sequência de valores das concentrações expiradas de isoflurano (EtISO), ajustadas pelo método *up-and-down*, com indicação dos eventos de *crossover*, utilizando o estímulo elétrico com agulhas hipodérmicas como estímulo.

Diante análise quantal, apenas no grupo elétrico 2 (E2) foi possível obter uma curva de regressão logística com menos de 5% de erro ( $p < 0,05$ ) (Figura 8). Onde foi obtida uma CAM de 1,48% (Intervalo de Confiança de 1,44 a 1,50%) (Figura 8). Apesar de o grupo E2 ser o com maior número de aves incluídas em análise (a partir do 1º *crossover*), este foi o grupo com menores índices de variação (Tabela 1).





**FIGURA 8** – Curva ajustada na determinação da CAM do isofluorano pelo método de estímulo elétrico com agulhas hipodérmicas (E2) em galinhas (*Gallus gallus domesticus*).

OBS: Probabilidade de não haver resposta positiva após estímulo nociceptivo; ED50 – Dose efetiva média; ED95 – Dose efetiva para 95% da população.

**TABELA 1** – Número de animais utilizados, valores de CAM, três índices de variação, e eventos de *crossover* obtidos na determinação da CAM do isofluorano em galinhas através de três estímulos nociceptivos.

	N'	N	CAM	DP	EP	CV (%)**	<i>crossover</i>
Pinçamento (P)	15	13	1,11	0,08	0,02	7,2	6
Elétrico placas (E1)	16	13	0,92	0,21	0,06	22,2	2
Elétrico agulhas (E2)	15	15	1,47*	0,10	0,03	6,8	7

Abreviações: N' = número total de animais utilizados, N = número de animais efetivos no método *up-and-down*, CAM = Concentração Anestésica Mínima, DP = desvio padrão, EP = erro padrão, CV = coeficiente de variação, *crossover* = pares com respostas seqüenciais diferentes

\* - Curva ajustada ( $p < 0,05$ ) por análise quantal em E2, obteve ED50 ou CAM de 1,48%.

\*\* - CV = DP/CAM ÷ 100%

**TABELA 2** – Resultados médios ( $\pm$  desvio padrão) de variáveis fisiológicas de galinhas submetidas a determinação da CAM do isoflurano por três métodos nociceptivos, antes e depois dos estímulos.

		<b>Pinçamento</b>	<b>Elétrico 1</b>	<b>Elétrico 2</b>
		média $\pm$ DP	média $\pm$ DP	média $\pm$ DP
<b>EtISO</b>	<b>%</b>	<b>A 1,11<math>\pm</math>0,08</b>	<b>A 0,92<math>\pm</math>0,21</b>	<b>B 1,47<math>\pm</math>0,10</b>
FC bat/min	antes	A 161 $\pm$ 17	A 154 $\pm$ 18	B 137 $\pm$ 24 a
	depois	A 171 $\pm$ 26	B 151 $\pm$ 24	B 150 $\pm$ 20 b
PAS mmHg	antes	106 $\pm$ 21 a	106 $\pm$ 10	110 $\pm$ 12
	depois	126 $\pm$ 38 b	108 $\pm$ 17	106 $\pm$ 13
PAM mmHg	antes	97 $\pm$ 16 a	96 $\pm$ 8	97 $\pm$ 11
	depois	107 $\pm$ 18 b	97 $\pm$ 13	96 $\pm$ 10
PAD mmHg	antes	89 $\pm$ 14	87 $\pm$ 6,3	84 $\pm$ 11
	depois	98 $\pm$ 17	89 $\pm$ 10	84 $\pm$ 11
<i>f</i> mov/min	antes	A 13,4 $\pm$ 4,9 a	AB 11,1 $\pm$ 6,3	B 9,3 $\pm$ 3,6
	depois	A 11,3 $\pm$ 4,2 b	AB 10,1 $\pm$ 4,9	B 8,0 $\pm$ 2,0
EtCO <sub>2</sub> mmHg	antes	A 35 $\pm$ 5	AB 34 $\pm$ 5,4	B 31 $\pm$ 3,1
	depois	A 36 $\pm$ 5	AB 35 $\pm$ 5,6	B 32 $\pm$ 3,3
PaCO <sub>2</sub> mmHg	antes	28 $\pm$ 5	30 $\pm$ 4	27 $\pm$ 2
	depois	29 $\pm$ 4	29 $\pm$ 4	28 $\pm$ 2
pH	antes	A 7,55 $\pm$ 0,03	AB 7,51 $\pm$ 0,06	B 7,48 $\pm$ 0,04
	depois	7,52 $\pm$ 0,09	7,50 $\pm$ 0,06	7,47 $\pm$ 0,03
HCO <sub>3</sub> mEq/L	antes	A 28 $\pm$ 3,6	A 27 $\pm$ 4,4	B 23 $\pm$ 0,9
	depois	A 27 $\pm$ 5,4	A 26 $\pm$ 4,2	B 23 $\pm$ 0,8
PaO <sub>2</sub> mmHg	antes	409 $\pm$ 69	406 $\pm$ 56 a	375 $\pm$ 90
	depois	425 $\pm$ 40	353 $\pm$ 71 b	404 $\pm$ 96
SpO <sub>2</sub> %	antes	99,9 $\pm$ 0,1	99,9 $\pm$ 0,1	99,8 $\pm$ 0,1
	depois	99,9 $\pm$ 0,0	99,8 $\pm$ 0,1	99,8 $\pm$ 0,1
TE °C	antes	AB 40,2 $\pm$ 0,5	A 40,4 $\pm$ 0,5	B 40,0 $\pm$ 0,4
	depois	AB 40,2 $\pm$ 0,5	A 40,4 $\pm$ 0,5	B 39,9 $\pm$ 0,4
TA °C	antes	A 24,8 $\pm$ 2,3	A 25,6 $\pm$ 2,3	B 27,3 $\pm$ 2,7
	depois	25,2 $\pm$ 3,0	25,8 $\pm$ 2,3	26,6 $\pm$ 2,3

OBS: Letras maiúsculas correspondem à diferença (A  $\neq$  B) entre grupos, antes ou depois dos estímulos. Letras minúsculas correspondem à diferença entre valores médios de antes para depois (a  $\neq$  b) do estímulo nociceptivo.

## 5.2 Frequência Cardíaca (FC)

Somente no grupo E2 foi verificado aumento da FC após estímulo (Figura 6). Antes do estímulo nociceptivo as médias de frequência cardíaca (FC) no grupo pinçamento (P) não diferiram do grupo elétrico 1 (E1 – placas de alumínio), porém foram maiores que as médias de FC no grupo elétrico 2 (E2 – agulhas hipodérmicas). Já depois do estímulo o grupo P teve as médias de FC maiores que em E1 e E2 (Tabela 2).

## 5.3 Pressão Arterial (PAS, PAD e PAM)

No grupo P os valores médios de PAS e PAM aumentaram após o estímulo nociceptivo ( $p=0,013$  e  $p=0,009$  respectivamente), a PAD não foi diferente depois do estímulo ( $p=0,054$ ). Nos grupos E1 e E2 não foram verificadas alterações na pressão arterial após o estímulo. Não houve diferença significativa das pressões arteriais entre os três grupos, tanto antes como depois do estímulo (Tabela 2).

## 5.4 Frequência respiratória ( $f$ )

Houve redução das  $f$  após o estímulos nociceptivos, porém sendo significativo apenas no grupo P.

As  $f$  no grupo P foram maiores que no E2, antes e depois do estímulo. Já no grupo E1 não houve diferença de P e E2. Ocasionalmente algumas galinhas foram ventiladas, quando a  $\text{EtCO}_2$  passava de 45mmHg. Não foi feita ventilação assistida nos 10 minutos que antecederam o estímulo (Tabela 2).

## 5.5 Concentração expirada de dióxido de carbono ( $\text{EtCO}_2$ ) e Pressão parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ )

A  $\text{EtCO}_2$  e a  $\text{PaCO}_2$  não alteraram após estímulo, em nenhum dos três grupos. Houve diferença da  $\text{EtCO}_2$  entre os grupos P e E2, tanto antes quanto depois do estímulo. Já o grupo E1 não mostrou diferença de  $\text{EtCO}_2$  ou  $\text{PaCO}_2$  com relação a P e E2 (Tabela 2).

### 5.6 Potencial hidrogênico (pH) e bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ )

O pH e  $\text{HCO}_3$  arteriais mantiveram suas médias após estímulo nociceptivo. Antes, o pH no grupo P foi maior que no E2, e sem diferença de E1. Depois do estímulo não foi verificada esta diferença.

O  $\text{HCO}_3$  entre os grupos P e E1 não foram diferentes, porém diferiram de E2, antes e depois da estimulação (Tabela 2).

### 5.7 Pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) e saturação oxihemoglobina ( $\text{SpO}_2$ )

Os valores de  $\text{PaO}_2$  e  $\text{SpO}_2$  não demonstraram mudança em suas médias após o estímulo. A  $\text{PaO}_2$  no grupo P, foi maior que no grupo E1 somente depois do estímulo. Em E2 a  $\text{PaO}_2$  não foi diferente de P ou E1 (Tabela 2).

A  $\text{SpO}_2$  foi mantida sempre acima de 99,7%, não havendo diferença entre grupos.

### 5.8 Temperatura esofágica (TE) e ambiente (TA)

Em nenhum dos três grupos a TE ou TA, tiveram suas médias alteradas após o estímulo nociceptivo. A TE no grupo P, não diferiu de E1 e E2, que foram diferentes entre si, tanto antes quanto depois (Tabela 2).

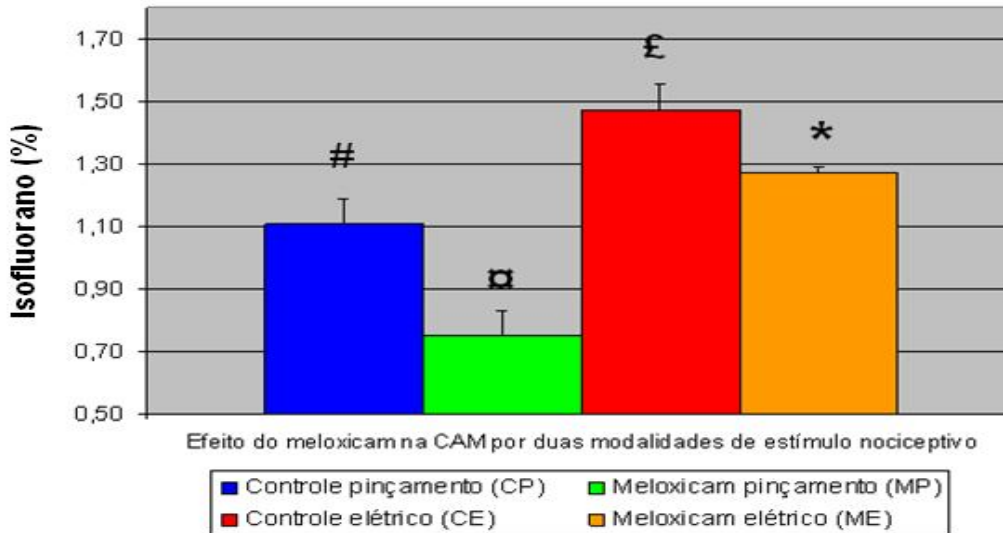
Antes, a TA foi maior no grupo E2, em relação a P e E1, que não diferiram entre si. Depois do estímulo não foi verificada mudança entre as TA dos três grupos.

## 6 RESULTADOS - 2ª parte

Os pesos dos animais não demonstraram diferenças entre CP e MP, nem entre CE e ME. O peso médio, e desvio padrão utilizando pinçamento foi  $1852 \pm 222\text{g}$ , e nos grupos que utilizaram estímulo elétrico, foi  $1612 \pm 306\text{g}$ .

### 6.1 Concentração Anestésica Mínima (CAM)

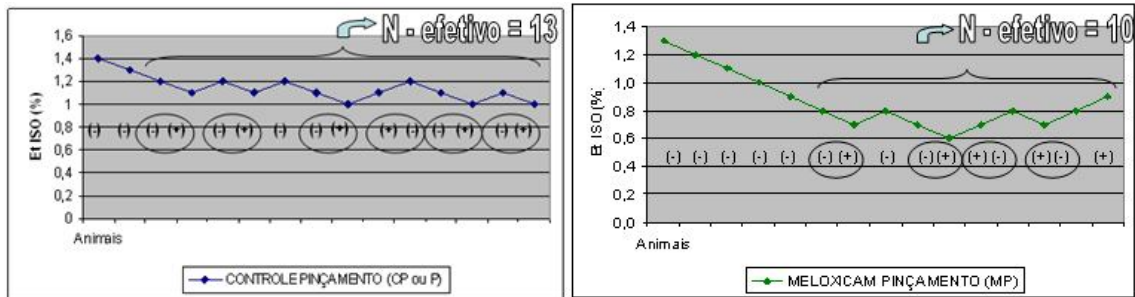
Os valores de CAM obtidos a partir do método *up-and-down* foram;  $1,11 \pm 0,08\%$  em CP, significativamente maior que no grupo tratado com meloxicam (MP) com  $0,75 \pm 0,08\%$  ( $p < 0,000$ ) Já utilizando o estímulo elétrico como estímulo nociceptivo (CE) a CAM do isofluorano foi  $1,47 \pm 0,10\%$ , também significativamente maior que nas aves tratadas com meloxicam (ME), com  $1,27 \pm 0,02\%$  ( $p < 0,000$ ) (Figura 9).



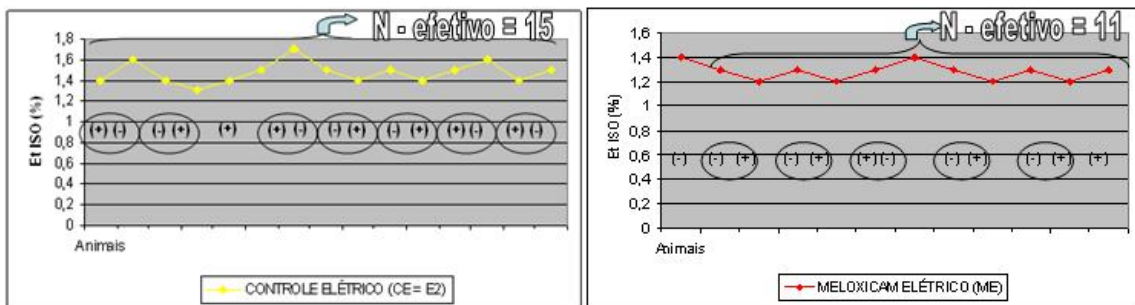
**FIGURA 9** - Valores médios e respectivos desvios padrões de EtISO(%) incluídos na determinação da CAM do isofluorano, obtidos com pinçamento (CP e MP) ou estímulo elétrico (CE e ME) em galinhas pré-tratadas (MP e ME) ou não (CP e CE) com meloxicam.

OBS: A diferença entre símbolos (#, α, £ e \*) indicam diferença significativa ( $p < 0,05$ ).

Eventos de mudança de direção da EtISO (de redução para aumento e vice-verso) ou “crossover”, no grupo pinçamento controle (CP) ocorreu 6, no meloxicam (MP) ocorreu 4 vezes. Nos grupos em que foram utilizado estímulo elétrico com agulhas hipodérmicas (CE) ocorreu 7 vezes, e no grupo meloxicam (ME) ocorreu 5 vezes (Figura 10 e 11).



**FIGURA 10** - Sequência de valores das concentrações expiradas de isoflurano (EtISO), na determinação da CAM pelo método *up-and-down* (indicação dos eventos de *crossover*) utilizando o pinçamento de dedo, em galinhas pré-tratadas ou não com 0,5 mg/kg de meloxicam pela via intramuscular.



**FIGURA 11** - Sequência de valores das concentrações expiradas de isoflurano (EtISO), na determinação da CAM pelo método *up-and-down* (indicação dos eventos de *crossover*) utilizando o estímulo elétrico com agulhas, em galinhas pré-tratadas ou não com 0,5 mg/kg de meloxicam pela via intramuscular.

Apenas no grupo controle elétrico (CE – agulhas hipodérmicas) foi possível obter uma curva de regressão logística com menos de 5% de erro ( $p < 0,05$ ). Onde foi obtida uma CAM de 1,48% (Intervalo de Confiança de 1,44 a 1,50%), e os menores índices de variação (Tabela 3).

**TABELA 3** – Número de animais utilizados, valores de CAM, três índices de variação, e eventos de *crossover* obtidos na determinação da CAM do isoflurano em galinhas por dois diferentes estímulos, pré-tratadas ou não com 0,5 mg/kg de meloxicam intramuscular.

	N'	N	CAM	DP	EP	CV (%)	<i>crossover</i>
Controle P	15	13	1,11	0,08	0,02	7,2	6
Meloxicam P	15	10	0,75	0,08	0,02	10,7	4
Controle E	15	15	1,47	0,10	0,03	6,8	7
Meloxicam E	12	11	1,27	0,02	0,01	1,6	5

Abreviações: N' = número total de animais utilizados, N = número de animais efetivos no método *up-and-down*, CAM = Concentração Anestésica Mínima, DP = desvio padrão, EP = erro padrão, CV = coeficiente de variação, *crossover* = pares com respostas seqüenciais diferentes

\* - Curva ajustada ( $p < 0,05$ ) por análise quantal em CE, obteve ED50 ou CAM de 1,48%.

\*\* - CV = DP/CAM ÷ 100%

## 6.2 Frequência Cardíaca (FC)

Nos grupos, MP e CE foi verificado aumento da FC ( $p=0,000$  e  $p=0,006$  respectivamente) após estímulo nociceptivo, o que não ocorreu em CP e ME de forma significativa.

As FC nos grupos pré-tratados com meloxicam (MP e ME), foram maiores que em seus respectivos grupos controle (CP e CE) ( $p < 0,001$ ) (Tabela 4).

## 6.3 Pressão Arterial (PAS, PAD e PAM)

Após pinçamento, CP teve a PAS ( $p=0,026$ ) e PAM ( $p=0,006$ ) aumentadas, o que não foi constatado após estímulos em MP, CE e ME de maneira significativa. No grupo ME, houve aumento da PAD ( $p=0,027$ ) após estimulação elétrica.

O grupo ME apresentou a PAS, PAM e PAD médias (em  $< Et/50$ ), maiores que em CE ( $p=0,025$ ,  $p=0,024$  e  $p=0,003$  respectivamente), apenas após estímulo.

**TABELA 4** - Resultados médios ( $\pm$  desvio padrão) de variáveis fisiológicas de galinhas na determinação da CAM do isofluorano antes e depois da estimulação nociceptiva (P – pinçamento de dedo; E – estímulo elétrico), pré-tratadas ou não com meloxicam.

		<b>Controle P</b>	<b>Meloxicam P</b>	<b>Controle E</b>	<b>Meloxicam E</b>
		média $\pm$ DP	média $\pm$ DP	média $\pm$ DP	média $\pm$ DP
<b>EtISO</b>	<b>%</b>	<b>A 1,11<math>\pm</math>0,08</b>	<b>B 0,75<math>\pm</math>0,08</b>	<b>C 1,47<math>\pm</math>0,10</b>	<b>D 1,27<math>\pm</math>0,02</b>
FC	antes	A 161 $\pm$ 17	B 201 $\pm$ 28 a	C 137 $\pm$ 24 a	AB 187 $\pm$ 41
	depois	A 171 $\pm$ 26	B 231 $\pm$ 36 b	C 150 $\pm$ 20 b	D 194 $\pm$ 36
PAS	antes	106 $\pm$ 21 a	116 $\pm$ 22	110 $\pm$ 12	114 $\pm$ 18
	depois	AB 126 $\pm$ 38 b	AB 121 $\pm$ 18	A 106 $\pm$ 13	B 117 $\pm$ 11
PAM	antes	97 $\pm$ 16 a	102 $\pm$ 19	97 $\pm$ 11	103 $\pm$ 13
	depois	AB 107 $\pm$ 18 b	AB 107 $\pm$ 16	A 96 $\pm$ 10	B 114 $\pm$ 7
PAD	antes	89 $\pm$ 14	90 $\pm$ 18	84 $\pm$ 11	93 $\pm$ 12 a
	depois	AB 98 $\pm$ 17	AB 96 $\pm$ 15	A 84 $\pm$ 11	B 109 $\pm$ 6 b
<i>f</i>	antes	A 13 $\pm$ 5 a	A 15 $\pm$ 6	B 9 $\pm$ 4	AB 19 $\pm$ 15
	depois	A 11 $\pm$ 4 b	A 14 $\pm$ 6	B 8 $\pm$ 2	A 16 $\pm$ 13
EtCO <sub>2</sub>	antes	A 35 $\pm$ 5	A 36 $\pm$ 6 a	B 31 $\pm$ 3	AB 36 $\pm$ 9 a
	depois	A 36 $\pm$ 5	A 39 $\pm$ 7 b	B 32 $\pm$ 3	AB 39 $\pm$ 11 b
PaCO <sub>2</sub>	antes	A 28 $\pm$ 5	B 35 $\pm$ 3	A 27 $\pm$ 2	AB 26 $\pm$ 10 a
	depois	A 29 $\pm$ 4	B 34 $\pm$ 4	A 28 $\pm$ 2	AB 36 $\pm$ 6 b
Ph	antes	A 7,55 $\pm$ 0,03	B 7,45 $\pm$ 0,04	B 7,48 $\pm$ 0,04	B 7,46 $\pm$ 0,04 a
	depois	7,52 $\pm$ 0,09	7,48 $\pm$ 0,04	7,47 $\pm$ 0,03	7,44 $\pm$ 0,04 b
HCO <sub>3</sub>	antes	A 28 $\pm$ 4	B 25 $\pm$ 3 a	C 23 $\pm$ 1	C 20 $\pm$ 3
	depois	AC 27 $\pm$ 5	A 27 $\pm$ 3 b	BC 23 $\pm$ 1	B 25 $\pm$ 3
PaO <sub>2</sub>	antes	A 409 $\pm$ 69	AB 334 $\pm$ 95	AB 375 $\pm$ 90	B 284 $\pm$ 131
	depois	A 425 $\pm$ 40	AC 376 $\pm$ 115	A 404 $\pm$ 96	BC 303 $\pm$ 82
SpO <sub>2</sub>	antes	A 99,9 $\pm$ 0,1	B 99,7 $\pm$ 0,3	AB 99,8 $\pm$ 0,1	AB 99,9 $\pm$ 0,1
	depois	99,9 $\pm$ 0,0	99,7 $\pm$ 0,6	99,8 $\pm$ 0,1	99,7 $\pm$ 0,2
TE	antes	AB 40,2 $\pm$ 0,5	A 40,7 $\pm$ 0,7	B 40,0 $\pm$ 0,4	B 40,1 $\pm$ 0,6
	depois	AC 40,2 $\pm$ 0,5	A 40,7 $\pm$ 0,7	BC 39,9 $\pm$ 0,4	B 39,5 $\pm$ 0,5
TA	antes	A 24,8 $\pm$ 2,3	A 25,2 $\pm$ 1,6	B 27,3 $\pm$ 2,7	A 25 $\pm$ 1,7
	depois	25,2 $\pm$ 3,0	25,2 $\pm$ 1,5	26,6 $\pm$ 2,3	23,8 $\pm$ 1,4

OBS: Letras maiúsculas correspondem à diferença (A  $\neq$  B) entre grupos, antes ou depois dos estímulos. Letras minúsculas correspondem à diferença entre valores médios de antes para depois (a  $\neq$  b) do estímulo nociceptivo.



#### 6.4 Frequência respiratória ( $f$ )

A  $f$  reduziu após o estímulo nociceptivo somente no grupo CP ( $p=0,029$ ).

Depois do estímulo, a  $f$  do grupo CE foi menor que a do ME ( $p=0,048$ ). Entre CP e MP não houve diferença na  $f$  antes e depois. Antes a  $f$  no grupo ME, não foi diferente aos outros três grupos. Já depois do estímulo, CE teve menores  $f$  que os outros grupos (CP, MP e ME). Ocasionalmente algumas galinhas foram ventiladas, quando a EtCO<sub>2</sub> passava de 45mmHg. Não foi feita ventilação assistida nos 10 minutos que antecederam o estímulo (Tabela 4).

#### 6.5 Concentração expirada de dióxido de carbono (EtCO<sub>2</sub>) e Pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>)

A EtCO<sub>2</sub> média antes do estímulo foi significativamente menor de antes para depois do estímulo nas aves tratadas (MP -  $p=0,025$ ; ME -  $p=0,029$ , teste-t unicaudal). Em CP e CE não houve diferença da EtCO<sub>2</sub> após o estímulo. Da mesma maneira, a PaCO<sub>2</sub> aumentou significativamente ( $p=0,037$ , teste-t unicaudal) após estímulo apenas no grupo tratado com meloxicam e submetido a estímulo elétrico (ME) (Tabela 4).

Entre grupos, a EtCO<sub>2</sub> no grupo CE não diferiu de ME, mas foi menor em relação a CP e MP, antes (CP -  $p=0,024$ ; MP -  $p=0,008$ ) e depois (CP -  $p=0,017$ ; MP -  $p=0,008$ ). No grupo MP a PaCO<sub>2</sub> foi maior que em CP e CE antes (CP -  $p=0,002$ ; CE -  $p=0,000$ ), e depois (CP -  $p=0,029$ ; CE -  $p=0,001$ ). No grupo ME não houve diferença significativa da PaCO<sub>2</sub> com nenhum dos outros três grupos nem antes nem depois.

#### 6.6 Potencial hidrogênionico (pH) e bicarbonato (HCO<sub>3</sub>)

O pH em ME reduziu após o estímulo ( $p=0,001$ ), e em MP o HCO<sub>3</sub> aumentou ( $p=0,026$ ).

Antes no grupo MP, o pH ( $p=0,000$ ) e o HCO<sub>3</sub> ( $p=0,023$ ) foram menores que em CP, o que não foi verificado após estimulação. Entre CE e ME não houve

diferença no pH e  $\text{HCO}_3$ , antes e depois. Somente antes da estimulação, o pH de CP foi maior que em MP, CE e ME. Os valores de  $\text{HCO}_3$  em CP e MP antes, foram maiores que em CE ( $p=0,002$ ) e ME ( $p=0,002$ ) respectivamente, depois não houve esta diferença (Tabela 4).

#### 6.7 Pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) e saturação de oxi-hemoglobina ( $\text{SpO}_2$ )

A  $\text{PaO}_2$  e  $\text{SpO}_2$  não demonstraram mudança em suas médias após o estímulo.

A  $\text{PaO}_2$  antes do estímulo no grupo CP, foi maior que em ME ( $p=0,023$ ), e não diferiu de CE e MP. Depois, a  $\text{PaO}_2$  em ME foi menor que em CP ( $p=0,000$ ) e CE ( $p=0,044$ ), mas não em MP. A  $\text{SpO}_2$  foi mantida sempre acima de 99,6%, porém antes do estímulo em MP, a  $\text{SpO}_2$  foi menor que em CP ( $p=0,045$ ), e não havendo diferença destes com CE e ME (Tabela 4).

#### 6.8 Temperatura esofágica (TE) e ambiente (TA)

Em nenhum dos quatro grupos a TE ou TA, tiveram suas médias alteradas após o estímulo nociceptivo.

Antes e depois da estimulação, a TE do grupo CP não diferiu de MP, nem a de CE de ME. Antes, em CE ( $p=0,027$ ) e ME ( $p=0,003$ ), as TE foram menores que em MP, mas não de CP. Já depois, a única diferença de TE foi entre MP e CE. Antes, a TA foi maior no grupo CE que em CP ( $p=0,012$ ), MP ( $p=0,014$ ) e ME ( $p=0,031$ ). Depois do estímulo não foi verificada diferença da TA entre os quatro grupos (Tabela 4).

## 7 DISCUSSÃO

A CAM do isofluorano em galinhas adultas saudáveis utilizando o pinçamento de dedo (P) como estímulo nociceptivo foi  $1,11 \pm 0,08\%$ , com estímulo elétrico com placas de alumínio (E1) foi  $0,92 \pm 0,21\%$ , e utilizando o estímulo elétrico com agulhas hipodérmicas (E2) foi  $1,47 \pm 0,10\%$ . Pelo fato do estímulo E2 levar a maiores valores de CAM, e menor variação, este foi o mais intenso, e preciso dos três estímulos avaliados, portanto é supramáximo, e válido na determinação de CAM em aves. Por definição, se ocorrer aumento da resposta com aumento do estímulo, este estímulo não é supramáximo (QUASHA et al., 1980; VALVERDE et al., 2003). Neste contexto, o pinçamento de dedo não seria supramáximo, pois é possível intensificar resposta, com intensificação de estímulo. É possível que se obtenha valores baixos de CAM em aves, caso o estímulo nociceptivo de pinçamento de dedo não seja supramáximo (MERCADO et al., 2008). Não têm sido relatadas as pressões utilizadas no pinçamento de dedo, em determinações de CAM em aves. Porém os índices de variação utilizando pinçamento de dedo foram semelhantes aos índices utilizando o estímulo E2, indicando precisão semelhante.

O estímulo nociceptivo usado na determinação da CAM em aves tem sido o pinçamento de dedo (LUDDERS et al, 1988, LUDDERS et al., 1989; LUDDERS et al., 1990; LUDDERS et al., 1992; CURRO et al., 1994; CONCANNON et al., 1995; NAGANOBU et al., 2000; MERCADO et al., 2008). Com a utilização deste método, o valor de CAM do isofluorano em galinhas (*Gallus gallus*) foi  $1,25 \pm 0,13\%$  (NAGANOBU; HAGIO, 2000),  $1,15 \pm 0,04\%$  (CONCANNON et al., 1995), semelhante aos obtidos neste estudo, onde a CAM por pinçamento foi  $1,11 \pm 0,08\%$ . A CAM do sevofluorano em galinhas foi  $2,21 \pm 0,32\%$  (NAGANOBU et al., 2000). Outras espécies de aves obtiveram valores de CAM semelhantes ou maiores, como em marrecos de Pequim  $1,30 \pm 0,23\%$  (LUDDERS et al., 1990), grou canadense (*Grus canadensis*)  $1,34 \pm 0,14\%$  (LUDDERS et al., 1989), cacatuas (*Cacattua sp.*)  $1,44 \pm 0,07\%$  (CURRO et al., 1994), valores obtidos com o delineamento *bracketing* (CAM individual). Utilizando o método *up-and-down* na determinação da CAM do isoflurano em psitacídeos do gênero *Rhynchopsitta*, foi obtido um valor de  $1,07 \pm$

0,1%, e por análise quantal 1,01% (intervalo de confiança de 95%, 0,97% até 1,16%) (MERCADO et al., 2008). Valores menores dos encontrados em outras aves, podendo ser devido ao método empregado, porém em humanos e cães não foram encontradas diferença das concentrações obtidas com o delineamento *bracketing*, ou *up-and-down* (SONNER, 2002; STEFFEY; HOWLAND, 1977).

Variação entre métodos de pinçamento pode levar a diferentes valores de CAM, como dois trabalhos que estimaram a CAM do sevofluorano em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*) utilizando o reflexo interdigital como estímulo nociceptivo, um a CAM foi  $3,44 \pm 0,25\%$  (NICOLAU et al., 2002), e outro significativamente diferente, com CAM de  $2,40 \pm 0,37\%$  (De PAULA, 2006).

Em aves, o estímulo elétrico já foi utilizado com sucesso na avaliação do limiar de resposta ao estímulo elétrico em psitacídeos empoleirados (PAUL-MURPHY et al., 1999). Porém a estimulação elétrica não tem sido validada na determinação de CAM em aves, diferente de em mamíferos, onde vem sendo amplamente utilizada, obtendo precisão semelhante ou superior, menor interferência do avaliador, e maior repetibilidade (IDE et al., 1998; VALVERDE et al., 2003; MURRELL et al., 2007). A CAM do isofluorano, e halotano de gatos utilizando o *pinçamento de cauda* como estímulo nociceptivo, foram 32% menores que com o *estímulo elétrico* (50mA, 50Hz, 10s) através de agulhas no antebraço. Já a CAM do sevofluorano foi 22% menor que utilizando pinçamento de cauda (IDE et al., 1998). Neste trabalho, a CAM do isofluorano nas galinhas utilizando *pinçamento de dedo* (P), foi 22% menor que utilizando *estímulo elétrico* com agulhas (E2) na coxa. Apesar da corrente ajustada no equipamento ter sido 50mA, a corrente mensurada foi em torno de 30mA, sendo provável que o estimulador não compensou a resistência do circuito, conseqüentemente obtendo menor corrente. Considerando a Lei de Ohm, quanto maior a resistência elétrica, maior a voltagem para obter uma mesma corrente elétrica ou amperagem.

O pinçamento de dedo (P) demonstrou um coeficiente de variação ( $CV = DP \div CAM \times 100\%$ ) de 7,2%, o estímulo elétrico com placas na pata (E1) 22,2%, e o estímulo elétrico com agulhas na coxa (E2) 6,8%. Os CVs do halotano, isofluorano e sevofluorano, na estimativa da CAM utilizando o pinçamento de cauda como estímulo em gatos, foram 20%, 26%, e 25%, respectivamente. Estes índices foram menores utilizando o estímulo elétrico tetânico (50mA, 50Hz), 16% (halotano), 16%

(isofluorano) e 8% (sevofluorano) (IDE, et al., 1998). Respostas ao estímulo elétrico podem levar a respostas semelhantes, e levar a respostas menos variáveis que com o pinçamento de dedo na determinação da CAM, dependendo como aplicado.

O estímulo nociceptivo através de placas de alumínio (E1) apresentou os maiores coeficientes de variação (22%), chegando a ser três vezes maior que com P e E2. Nas condições deste experimento, o estímulo E1 foi o que obteve a menor precisão. Essa variação pode ter sido devida em parte pela umidade variável das patas das galinhas, e a grande resistência da pele das aves (não foi possível mensurar). A constituição física das aves, da epiderme que recobre as patas, e a quantidade de gordura na carcaça, influencia diretamente a resistência à passagem de corrente elétrica (BILGILI, 1992).

Por meio do método *up-and-down*, só são incluídos em análise, animais a partir do primeiro evento de *crossover* (resposta positiva seguida de negativa, ou vice-verso), e cada ave participa de apenas um evento (DIXON, 1965; MERCADO et al., 2008), quanto maior a diferença entre a CAM da população, e a EtISO no primeiro animal, mais animais são excluídos de análise (diferença entre n-total, e n-efetivo). Aqui foram utilizadas 15 aves (n-total) em cada grupo, com exceção do grupo meloxicam elétrico (ME), que por não controle da temperatura em algumas aves, foram utilizadas apenas 12 aves (n-total). Quanto ao número de aves incluídas em análise (n-efetivo), no grupo CE ou E2, foi igual ao total de aves (n-total), já nos grupos CP ou P, MP e ME foram incluídos no cálculo de CAM (n-efetivo), apenas 13, 11 e 11 aves, respectivamente.

O método *up-and-down* é uma alternativa na determinação da CAM, já utilizada de maneira efetiva em aves silvestres ameaçadas (MERCADO et al., 2008). A CAM determinada pelo método *up-and-down* apresenta resultados semelhantes aos encontrados com o *bracketing* em humanos (SONNER, 2002) e cães (STEFFEY; HOWLAND, 1977). Apesar de necessitar uma maior quantidade de animais, geralmente o tempo de anestesia é menor que com o delineamento *bracketing*. Usando o *up-and-down*, é necessário que tenha no mínimo 4 eventos de *crossover*, (resposta positiva seguida de negativa, e vice-verso). Neste estudo ocorreu 6 no grupo P, e 7 no grupo E2 (ou CE), 4 no grupo MP e 5 no grupo ME, que obteve os menores índices de variação (maior precisão). O grupo E1 apresentou apenas dois eventos de *crossover*, o que o torna inválido através do

método *up-and-down*. Foi possível ajustar curva de regressão logística confiável ( $p < 0,05$ ) somente no grupo E2.

A concentração de isofluorano no primeiro animal de cada grupo foi 1,4%, que é mais próxima de E2, onde a primeira ave já participou de um evento de *crossover*, assim todas as 15 aves anestesiadas foram incluídas na obtenção da CAM pelo método *up-and-down* no grupo E2. Utilizando o pinçamento e estímulo elétrico com placas, somente a terceira ave participou de *crossover*, onde apenas 13 das 15 aves foram incluídas no cálculo de CAM ( $n$  efetivo). Foi verificado que quanto maior a diferença entre a concentração anestésica no primeiro animal, e a CAM obtida, mais animais serão excluídos da análise, pois são necessários mais animais até ocorrer a primeira mudança na direção da concentração anestésica, ou *crossover*. A sonda uretral utilizada para análise de gases respiratórios ocupou menos de 40% do diâmetro da sonda endotraqueal. Como já utilizado em pequenos animais, como gatos (PYPENDOP; ILKIW, 2005), e aves (MERCADO et al., 2008).

A diferença de respostas do grupo P para E2 pode ser devida à diferença entre as naturezas dos estímulos, um de origem mecânica e outro de origem elétrica. Os efeitos de três modalidades de estimulação nociceptiva no eletroencefalograma (EEG) foram avaliados em ratos anestesiados com halotano, onde não houve ativação cortico-temporal evidente após estímulo mecânico (pinçamento de cauda – 20N), nem térmico (imersão da cauda em água a 52° C), mesmo com a ocorrência de movimentos complexos. O estímulo elétrico (agulhas hipodérmicas a 50V, 50Hz) foi o que causou ativação cortical mais evidente. Estímulos elétricos são fáceis de controlar, quantificar e reproduzir, comumente utilizados em estudos de nocicepção em humanos e animais. Especula-se que a ativação direta e não seletiva de fibras aferentes na estimulação elétrica, ignore a transdução na via nociceptiva (MURRELL et al., 2007).

Considerando que o pinçamento de dedo seja um estímulo supramáximo, valores de CAM utilizando pinçamento (P) poderiam ser ajustados multiplicando por 1,32 ( $CAM\ E2 \div CAM\ P$ ), assim obtendo o valor de CAM equivalente ao estímulo elétrico E2. Porém é possível que o pinçamento de dedo leve a diferentes respostas, diante diferentes pressões em diversos locais no dedo (MERCADO et al., 2008), não sendo supramáximo, o índice proposto seria inválido.

A CAM do isoflurano foi menor em galinhas pré-tratadas previamente com meloxicam, que em não pré-tratadas, tanto utilizando pinçamento de dedo, quanto estímulo elétrico (30mA;50Hz) com agulhas na coxa. No grupo controle utilizando pinçamento (CP ou P), a CAM foi  $1,11 \pm 0,08\%$ , 32% maior que no grupo meloxicam (MP), com  $0,75 \pm 0,08\%$ . No grupo controle utilizando estimulação elétrica (CE ou E2), a CAM foi  $1,47 \pm 0,10\%$ , 14% maior que no pré-tratado com meloxicam (ME), onde a CAM foi  $1,27 \pm 0,02\%$ . Apesar de existir relatos de redução da CAM de agentes inalatórios com a utilização do meloxicam em cães (YAMASHITA et al., 2008), efeitos de anti-inflamatórios não esteroidais na CAM, não tem sido relatado em espécies aviárias. No entanto, já foi verificado redução da CAM com a utilização de opióides em aves. A morfina e o kappa agonista U50488H reduziram a CAM do isoflurano de maneira dose-dependente em galinhas (15, 40 e 52%, e 13, 27 e 40%, respectivamente) (CONCANNON et al., 1995). Com a utilização do kappa agonista butorfanol também foi verificado uma redução de 25% na CAM do isoflurano em cacatuas (CURRO et al., 1994), sendo que este opióide tem sido um dos mais recomendados em aves (SINN, 1994; PAUL-MURPHY, 2002; MACHIN, 2005; HAWKINS, 2009). Foi verificado que a cetamina isolada, ou associada com diazepam, reduziram a CAM do sevoflurano (29 e 46%, respectivamente) em papagaios verdadeiros (De PAULA, 2006).

Só recentemente, alguns anti-inflamatórios não esteróides vêm sido testados quanto a redução da CAM de agentes inalatórios. Alibhai e Clarke (1996) relataram que o carprofeno, influencia minimamente a CAM do halotano em cães. Ko et al (2000a) verificaram redução de 6% na CAM do halotano de cães utilizando o carprofeno, o que não chegou a ser significativo ( $p=0,069$ ). Neste trabalho com aves, houve considerável redução da CAM do isoflurano nos grupos pré-tratados com meloxicam, efeito menos pronunciado quando utilizado estímulo elétrico com agulhas na coxa (CE ou E2, para ME, redução de 14%), em relação ao pinçamento de dedo (CP ou P, para MP, redução de 32%). Os AINEs meloxicam e carprofeno, reduziram tanto quanto o butorfanol, a CAM do sevoflurano em cães (14, 12 e 11%, respectivamente), onde também foram verificados efeitos aditivos do butorfanol com, o meloxicam, e o carprofeno (25 e 30%, respectivamente) (YAMASHITA et al., 2008). Resultados similares foram observados em cães após administração de butorfanol associado com carprofeno (KO et al., 2000a), e coelhos após butorfanol e

meloxicam (TUNER et al., 2006). Quanto à redução da CAM com o butorfanol em cães, apesar de já verificado que doses maiores podem reduzir mais a CAM (MURPHY; HUG, 1982; KO et al., 2000a), doses acima de 0,8 mg/kg aparentemente não afetaram a CAM do halotano em cães (QUANDT et al., 1994).

Algumas aves com EtISO de aproximadamente 10% a 20% menor, apresentaram movimento da perna estimulada, porém o movimento só da perna estimulada não foi considerado resposta positiva. Somente o chute com as duas patas, movimento de asas, pescoço, ou vocalização, foram considerados respostas positivas, juntas ou isoladamente. Nicolau et al (2002), e De Paula (2006) consideraram resposta positiva; a flexão do membro pinçado.

A maioria dos trabalhos com determinação de CAM em aves, utiliza um período de no mínimo 15 minutos para obter equilíbrio do anestésico entre pulmão, sangue e cérebro (LUDDERS et al., 1989; CURRO et al., 1994; MERCADO et al., 2008), período superior ao utilizado em papagaios verdadeiros (*Amazona aestiva*), com 3 minutos (De PAULA, 2006), e 7 minutos (NICOLAU et al., 2002). Ludders et al (1989), cita 3 fatores que podem levar ao equilíbrio do anestésico mais rápido no organismo de aves; sacos aéreos não fazem trocas gasosas, pequeno volume relativo do pulmão e uma estrutura de trocas gasosas mais eficiente que em mamíferos. Estes fatores podem tornar o equilíbrio mais rápido, porém é possível que as aves sejam mais sensíveis a alterações sutis nas concentrações expiradas.

Além do tipo de estímulo nociceptivo e método, outros fatores também podem afetar a CAM, incluindo hipotensão profunda, hipoxemia intensa, hipercapnia e aumento ou redução da temperatura corporal (STEFFEY, 1996). Neste trabalho não foi relatada a ocorrência de hipoxemia ou hipercapnia, considerando valores de referência tanto de galinhas (GUIMARÃES et al., 2000), quanto de mamíferos; (STEFFEY, 1996). Porém todas as aves receberam oxigênio 100%, foram ventiladas ocasionalmente, mantidas anestesiadas por no máximo 78 minutos, e tiveram menos de 1 ml de sangue colhido (< de 1% peso corporal) para análises hemogasométricas. Os valores médios de pressão arterial sistólica nos três grupos foram acima de 110 mmHg, sendo que somente em uma situação um animal teve valor logo abaixo de 90 (86 mmHg), sugerindo que a pressão arterial não tenha afetado o valor de CAM neste experimento.



O colchão térmico e a sala climatizada durante a estabilização devem ter sido essenciais na manutenção da temperatura corpórea nestas aves. Aves privadas de suporte térmico durante anestesia com isoflurano, sofreram redução de mais de 3° C na temperatura corpórea em 40 minutos (PHALEN et al., 1996). Hipotermia pode levar a uma recuperação mais prolongada da anestesia, acidose metabólica, e morte (PHALEN et al., 1997). Em cães que sofreram uma perda de 10° C na temperatura corpórea, a CAM do halotano reduziu cerca de 50 % (EGER et al., 1965b). Em aves ainda não se sabe como a temperatura influencia a CAM de agentes inalatórios. Na determinação dos efeitos do butorfanol na anestesia inalatória com isoflurano em cacatuas, Curro et al, (1994), mantiveram as aves a uma temperatura média de 37° C, onde o termo utilizado foi ED50, pois não obteve a premissa de normotermia na determinação da CAM. Comumente avaliações de ED50 são citadas como CAM em aves, visto que ainda existem poucas referências sobre o tema.

De maneira menos exigente que a CAM quanto a parâmetros fisiológicos, a Dose Efetiva Média (ED50) implica na dose em que um fármaco produz efeito mensurável em 50% da população testada (NICODEMUS et al., 1969; LITCHFIELD; WILCOXON, 1949). Ludders et al (1989), sugere que o termo CAM não foi adequado no estudo do isoflurano em grou ( *Grus canadensis* ), uma vez que a determinação da CAM foi feita utilizando a técnica de *bracketing* sem análise de probabilidade logística. Curro et al (1994), utiliza o termo ED50, apesar deste trabalho ser comumente citado como CAM. Neste as cacatuas estavam em hipotermia (CURRO et al., 1994), o que não deve acontecer na determinação de CAM (QUASHA et al., 1980). Tanto a ED50 quanto a CAM implicam no uso da análise de probabilidade logística (LUDDERS et al., 1989). Neste trabalho apenas em CE foi possível ajustar uma curva de regressão logística da concentração anestésica em relação à probabilidade de resposta negativa ao estímulo nociceptivo.

Apesar da diferença estatística entre PaCO<sub>2</sub> entre grupos, a variação dos valores médios também ocorreram dentro da faixa considerada normal (19 - 41 mmHg), uma vez que em mamíferos somente valores extremos de PaCO<sub>2</sub> (<10 a >95 mmHg) resultam em alteração da CAM (EISELE et al., 1967; QUASHA et al., 1980). Ocasionalmente algumas aves apresentaram EtISO entre 45 até 50 mmHg durante instrumentação. Nestas raras situações necessitaram de ventilação

assistida, porém em geral a ventilação espontânea foi suficiente, não ocorrendo nenhum caso de acidose respiratória relevante nas aves deste experimento. Ludders et al (1989) observou aumento na frequência respiratória em grou ( *Grus spp.*) a 1,5 e 2,0 CAM de isoflurano. Em cacatuas (*Cacatua sp.*) pré-tratadas com butorfanol foi evidenciada a redução do volume corrente e da frequência cardíaca, acompanhado de aumento da frequência respiratória. Lembrando que estas cacatuas e grou estavam em decúbito dorsal (CURRO et al., 1994; LUDDERS et al., 1989). Em mamíferos EtCO<sub>2</sub> subestima a PaCO<sub>2</sub>, enquanto em aves a EtCO<sub>2</sub> superestima a PaCO<sub>2</sub> (EDLING et al., 2001; De PAULA, 2006). Neste trabalho também foi verificado este fenômeno, que pode ser explicado pela maior eficiência ventilatória encontrada nas aves.

Grande parte de trabalhos com determinação de CAM em aves utilizaram ventilação espontânea (LUDDERS et al., 1988; LUDDERS et al., 1989; LUDDERS et al., 1990; LUDDERS et al., 1992; CURRO et al., 1994; NICOLAU et al., 2002; De PAULA, 2006; MERCADO et al., 2008). Em grou canadenses, a ventilação mecânica causou aumento da pressão arterial (LUDDERS et al., 1989). Galinhas sob ventilação mecânica, apresentaram pressão arterial média (PAM) de 84 ± 13mmHg, em um CAM do sevoflurano (NAGANOBU et al., 2000), neste trabalho foi obtida uma PAM de 97 ± 16mmHg sem estímulo, e 107 ± 18mmHg após pinçamento. Papagaios de Hispaniola (*Amazona ventralis*), não demonstraram alteração em suas pressões arteriais em aves ventiladas mecanicamente (PETTIFER et al., 2002).

Mesmo sem a ocorrência de movimento após estímulo nociceptivo, em concentrações anestésicas acima da CAM, frequentemente foram observadas mudanças fisiológicas. Após o pinçamento ocorreu aumento da pressão arterial sistólica e média, e redução da frequência respiratória. Após estímulo elétrico E2, foi verificado aumento na frequência cardíaca, provavelmente sinais de dor subconsciente, ou tônus simpático. Apesar destes diferentes estímulos terem levados a diferentes alterações significativas nos parâmetros fisiológicos, estas alterações foram verificadas com o pinçamento e estímulo elétrico, de maneira não significativa, ou mais sutil. Através da CAM-BAR, que é a concentração suficiente para reduzir a liberação de catecolaminas em 50% de uma população (ROISEN et al., 1981), é possível verificar em que concentrações é inibido o tônus simpático.

Cacatuas anestesiadas com isoflurano sem resposta motora ao estímulo, também apresentaram alterações nos sinais fisiológicos após pinçamento de dedo. Curro et al (1994), verificou aumento na pressão arterial após pinçamento, mas diferentemente a frequência respiratória aumentou. Devemos considerar que estas cacatuas estavam em decúbito dorsal, onde os órgãos podem comprimir os sacos aéreos, assim reduzindo o volume corrente (LUDDERS, 2001).

Neste trabalho, após o pinçamento de dedo, ocorreu aumento nas médias das pressões sistólicas, médias e diastólicas (em 19%, 10% e 10% respectivamente) de maneira significativa, o que não foi verificado no grupo pré-tratado com meloxicam, pelo menos de maneira significativa. Quanto aos grupos em que foi utilizado o estímulo elétrico com placas, ocorreu apenas aumento da pressão arterial diastólica (em 17%) no grupo meloxicam, alteração que não verificada no grupo controle. Cães anestesiados com sevoflurano em aproximadamente uma CAM, e pré-tratadas com meloxicam, apresentaram pressão arterial não invasiva 14% maior que no grupo controle; no grupo pré-tratado com carprofeno, a pressão foi 11% maior (YAMASHITA et al., 2008). O que pode amenizar o efeito da hipotensão dose-dependente dos agentes inalatórios (THURMON et al., 1996). As maiores pressões nos grupos pré-tratados com AINEs, não foram mantidas após a administração do butorfanol em cães (YAMASHITA et al., 2008).

As frequências cardíacas (FC) nos grupos pré-tratados com meloxicam (MP=201±28; e ME=187±41) foram superiores em relação aos respectivos grupos controle (CP=161±17; e CE=137±24), lembrando que as concentrações anestésicas nos grupos controle sempre estavam acima das concentrações nos pré-tratados. Cacatuas pré-tratadas com butorfanol, e anestesiadas com isoflurano, apresentaram menores FC que quando não tratadas, mesmo em menores concentrações anestésicas (CURRO et al., 1994). Depressão cardiorrespiratória causada por opióides tem sido relatada em várias espécies animais (THURMON et al., 1996).

Em aves conscientes, a frequência cardíaca (FC) não tem sido um bom indicador de dor, onde respostas ao estímulo nociceptivo são bastante variáveis (LUDDERS, 2001, HAWKINS, 2009), possivelmente por influência de outros estímulos. É possível que o aumento na frequência cardíaca, só foi perceptível porque na ave anestesiada, a resposta a outros estímulos sensoriais estava

minimizada. O aumento da frequência respiratória, assim como vários outros sinais clínicos já foram associados à dor em aves (HAWKINS, 2009). Entretanto em galinhas, o arrancamento de penas levou a frequências cardíacas e respiratórias bastante variáveis, e somente a pressão arterial teve aumento significativo após estímulo (GENTLE; TILSON, 2001). No grupo pinçamento, ocorreu redução da frequência respiratória, com episódios de apnéia temporária após o estímulo nociceptivo. Apesar deste trabalho não ter contado com ventilometria, com o aumento da profundidade inspiratória, é possível que o volume corrente tenha aumentado.

A redução da CAM do isoflurano, quando associado ao meloxicam, foi mais evidente utilizando pinçamento de dedo, que utilizando a estimulação elétrica como estímulo nociceptivo (32% e 14% da CAM, respectivamente). Alterações nos parâmetros fisiológicos mensurados, também foram diferentes após diferentes estímulos, demonstrando que aves podem responder de maneira diferente a estímulos de naturezas diferentes. Efeitos de três modalidades de estimulação nociceptiva foram verificados no eletroencefalograma (EEG) de ratos anestesiados com halotano, onde não houve ativação cortico-temporal evidente após estímulo mecânico (pinçamento de cauda – 20N), nem térmico (imersão da cauda em água a 52° C), mesmo com a ocorrência de movimentos complexos. O estímulo elétrico com agulhas (50V, 50Hz), foi o que causou ativação cortical mais evidente. Especula-se que a ativação direta e não seletiva de fibras aferentes na estimulação elétrica, ignore a transdução na via nociceptiva (MURRELL et al., 2007). Se esta afirmação estiver correta, a diferença entre os dois métodos de nocicepção (com o pinçamento, a CAM reduziu 18% a mais que com estímulo elétrico), foi devida a transdução, onde a inibição de nociceptores periféricos pelo meloxicam foi menos evidenciada quando utilizado estímulo elétrico. Neste contexto, o pinçamento seria um melhor modelo para avaliar reflexos periféricos, e analgésicos com ação na transdução, já a estimulação elétrica para avaliação de dor com ativação do córtex no sistema nervoso central.

O meloxicam tem sido o AINE utilizado com maior segurança em pacientes aviários (CUTHBERT et al., 2006; PEREIRA; WERTHER, 2007). O meloxicam e carprofeno, quando administrados uma hora antes do estímulo elétrico, não levaram a alterações na função renal de cães jovens anestesiados (CRANDELL et al., 2004),

nem a de cães adultos anestesiados com isofluorano e propofol (KO et al., 2000b). Em cães com hipotensão, também não foi verificado efeitos adversos na função renal, quando pré-tratados com meloxicam (BOSTRON et al., 2005).

Apesar de o meloxicam inibir a produção alguns tromboxanos (Tx), como o TxB<sub>2</sub>, este não interferiu na hemostase em humanos (RINDER et al., 2002). Cadelas submetidas a ovariectomia eletiva, pré medicadas com 0,2 mg/kg de meloxicam, também não apresentaram comprometimento da hemostasia primária (FRESNO et al., 2005).

Possivelmente o meloxicam causa efeitos cardiovasculares e respiratórios menos intensos que o butorfanol, porém a terapia multimodal tem sido a mais sugerida (YAMASHITA et al., 2008; HAWKINS, 2006). Após a administração de um fármaco analgésico em dose única, é esperado um declínio progressivo da ação potencializadora do agente inalatório, concomitante a redução dos níveis plasmáticos do fármaco utilizado (STEFFEY et al., 1996; MACHADO et al., 2006). Baert e Backer (2003) avaliaram a farmacocinética do meloxicam (0,5 mg/kg aplicado por via intravenosa) em galinhas (*Gallus gallus*), onde a meia-vida de eliminação foi superior a três horas, apresentando a menor constante de eliminação entre cinco espécies de aves. O meloxicam pode ter sua meia-vida plasmática bastante diferente entre espécies diferentes, porém assim como em mamíferos o meloxicam tem a meia-vida potencialmente mais longa que opióides (BAERT; BACKER, 2003; WILSON et al., 2004).

A eficácia de AINEs tem sido investigada no controle de dor aguda cirúrgica em mamíferos. Em cães, a administração pré-emptiva (pré-operatório) de carprofeno tem demonstrado maior analgesia no pós-cirúrgico que com meperidina após cirurgia ortopédica (LASCELLES et al., 1994). A utilização do meloxicam no pré-operatório de cirurgias abdominais em cães foi um método seguro e efetivo no controle da dor pós-cirúrgica por até 20 horas. Neste, os efeitos analgésicos do meloxicam foram comparáveis ao do cetoprofeno, e superiores a do butorfanol (MATHEWS et al., 2001). Efeitos analgésicos devem ser balanceados em relação a efeitos colaterais, como na coagulação e redução da função renal. Os AINEs utilizados de maneira preemptiva em animais domésticos tem sido o meloxicam e o carprofeno, devido à maior segurança destes em relação a outros AINEs. No

entanto, para a utilização do meloxicam na anestesia inalatória, a segurança renal e na hemostasia devem ser investigados em espécies aviárias.

Estímulos elétricos são fáceis de controlar, quantificar e reproduzir, sendo portanto comumente utilizados em estudos de nocicepção em humanos e animais (MURRELL et al., 2007). Aparentemente este é o primeiro estudo que avaliou o efeito do meloxicam na CAM de agentes inalatórios em uma espécie aviária.

## 8 CONCLUSÕES

O estímulo elétrico com agulhas hipodérmicas na coxa/E2 (30mA; 50Hz), foi mais intenso que o pinçamento de dedo/P, podendo ser considerado válido (supramáximo) na determinação da CAM em aves. O pinçamento de dedo, apesar de não ser supramáximo, obteve uma precisão semelhante a E2, quando não pré-tratadas com meloxicam.

O estímulo elétrico com placas de alumínio na pata é inválido através do método *up-and-down*, nas condições deste experimento.

O pinçamento de dedo obteve menor precisão que o estímulo elétrico com agulhas, sendo mais notável quando tratadas com meloxicam.

Galinhas adultas saudáveis pré-tratadas com meloxicam na dose 0,5 mg/kg apresentaram menores valores de CAM de isofluorano, que as não tratadas.

A redução da CAM foi mais perceptível utilizando pinçamento de dedo que o estímulo elétrico com agulhas, como estímulo nociceptivo.

Galinhas pré-tratadas com meloxicam, apresentaram maiores frequências cardíacas a 1 CAM de isofluorano, antes, e logo após estímulo nociceptivo, em relação às não pré-tratadas.

## REFERÊNCIAS

- ALIBHAI, H.I.K.; CLARKE, K.W. Influence of carprofen on minimum alveolar concentration of halothane in dogs. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 19, p. 320–321, 1996.
- BAERT, K.; BACKER, P. Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. **Comparative biochemistry and Physiology**, v. 134, p. 25-33, 2003.
- BANKS, W.J. **Histologia veterinária aplicada**. 2ª ed. São Paulo: Manole, 1992, 629p.
- BASBAUM, A.I.; JESSEL, T.M. The perception of pain *in*: KANDEL, E.R. et al. **Principles of Neural Science**. 4. ed. New York: McGraw-Hill, p. 472-490, 2000.
- BAUK, L. Analgesics in avian medicine *in*: **Proceedings of the Assoc Avian Vet**, p. 239-244, 1990.
- BEAVER, W.T. Combination analgesics. **Am. J. Med**, v. 77, p. 38–53, 1984.
- BERGER, P.J.; TALLMAN, T.D. Lengthening of inspiration by intrapulmonary chemoreceptor discharge in ducks. **J Appl Physiol**, v. 53, p.1392-1396, 1982.
- BILGILI, S.F., Electrical stunning of broilers – basic concepts and carcass quality implications: A review. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 1, p. 135-146, 1982.
- BOSTROM, I.M.; NYMAN, G.; HOPPE, A.; LORD, P. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 62 – 69, 2005.
- BRATER, D. C. et al. Renal effects of COX-2 selective inhibitors, **American Journal of Nephrology**, v. 21, p. 1-15, 2001.
- BRINDEAU, C.; STADEN, V.C.; CHAN, C.C. *In vitro* effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats, **Am J Vet Res**, v. 62, p. 1755–1760, 2001.
- BUDSBERG, S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs *in*: Handbook of veterinary pain management, GAYNOR J.S.; MUIR W.W. **Handbook of Veterinary Pain Managemet**. Philadelphia: Mosby, p.329-345, 2002.



CLYDE, V. L.; PAUL-MURPHY, J. R. Avian analgesia. *in*: FOWLER, M. E.; MILLER, R. E. **Zoo and Wild Animal Medicine: Current Therapy**. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 309-314, 1999.

CONCANNON, K. T.; DODAM, J. R.; HELLYER, P. W. Influence of a mu- and kappa-opioid agonist on isoflurane minimal anesthetic concentration in chickens. **American Journal Veterinary Research**, v. 6, nº 56, p. 806-811, 1995.

CRANDELL, D.E.; MATHEWS, K.A.; DYSON, D.H. Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, p. 1384-1390, 2004.

CREDIE, R.G. **Efeito da metadona sobre a concentração alveolar mínima (CAM) do isofluorano em cães**. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2008.

CURRY, S.L.; COGAR, S.M.; COOK, J.L. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 41, p. 298-309, 2005.

CURRO, T. G. Evaluation of the isoflurano-sparing effects of butorphanol and flunixin in psittaciformes. *in*: **Proceedings of the Assoc Avian Vet**, p. 17-19, 1993.

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.). **Veterinary Surgery**, v. 23, p. 429-433, 1994.

CUTHBERT, R.; PARRY-JONES, J.; GREEN, R.E.; PAIN, D.J. NSAIDs and scavenging birds: potential impacts beyond Asia's critically endangered vultures. **Biology Letters**, 2006, disponível em < [www.vulturerescue.org /Cuthbert.pdf](http://www.vulturerescue.org/Cuthbert.pdf)> Acesso em 19 de maio de 2007.

De PAULA, V. V. **Efeito da pré-medicação em papagaios (Amazona aestiva), com cloridrato de centamina isolado ou associado ao diazepam sobre a indução e anestesia com o sevoflurano**. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo/USP, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Departamento de Cirurgia, 2006.

DIXON, W.J. The Up-and-Down Method for Small Samples. **Journal of the American Statistical Association**, v. 60, p. 967- 978, 1965.

EDLING, T.M.; DEGERNES, L.A.; FLAMER, K.; HORNE, W.A. Capnographic monitoring of the anesthetized African gray parrots receiving intermittent positive pressure ventilation. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 219, p. 1714-1718, 2001.

EGER, E.I.; SAIDMAN, L.J.; BRANDSTATER, B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency, **Anesthesiology**, v. 26, p. 756-763, 1965a.

EGER, E.I.; SAIDMAN, L.J.; BRANDSLATER, B.; Temperature dependence of halothane and cyclopropano anesthesia in dogs: correlation with some theories of anesthetic action. **Anesthesiology**, v. 26, p. 764-770, 1965b.

EGER, E.I., Pharmacology of isoflurane. **British Journal Anaesthesia**, v. 56, p. 71-99, 1984.

EISELE, J.H.; EGER, E.I.; MUALLEN, M. Narcotic properties of carbon dioxide in the dog. **Anesthesiology**, v. 28, p. 856-865, 1967.

FEDDE, M.R. Drugs used for avian anesthesia: a review. **Poultry Science**, v. 57, p. 1376-1399, 1978.

FRESNO, L.; MOLL, J.; PENALBA, B. et al. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**, v. 170, p. 138-140, 2005.

FRINK, E. J.; MORGAN, S. E.; COETZE, A. et al. The effects of sevoflurane, halothane, enflurane and isoflurano on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. **Anesthesiology**, v. 76, p. 85-90, 1992.

GENTLE, M.J., Pain in birds, **Animal Welfare**. v. 1, p.235-247, 1992.

GENTLE, M.J.; CORR, S.A, Endogenous analgesia in the chicken. **Neuroscience Letters**, v. 201, p. 211-214, 1995.

GENTLE, M.J.; TILSON, V,L..Nociceptors in the legs of poultry: Implications for potential pain in preslaughter shackling. **Animal Welfare**, v. 9, p. 227-236, 2001.

GOELZ, M. F.; HAHN, A. W.; KELLEY, S. T. Effects of halothane and isoflurane on mean arterial blood pressure, heart rate, and respiratory rate in adult Pekin ducks. **Am J Vet Res**, 1990: *apud* LUDDERS J. W. Inhaled anesthesia for birds *in*: GLEED, R. D.; LUDDERS, J. W. Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals, 2001.

GREENLEES, K. J., *et al.* Effect of halothane, isoflurane, and pentobarbital anesthesia on myocardial irritability in chickens. **Am J Vet Res**, 1990 *apud*: LUDDERS J. W. Inhaled anesthesia for birds. *in*: GLEED, R. D.; LUDDERS, J. W. Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: companion animals, 2001.

GUIMARÃES, L.D.; MORAES, A.N.; CAPELLO R.A.V.; OLESKOVICZ, N.; ULLIANA, D. Estudo comparativo entre sevoflurano, halotano e isoflurano em *Gallus domesticus*. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, p.999-1004, 2000.

HALL, L.W.; CLARKE, K.W. **Anestesia Veterinária**. ed. 8. São Paulo: Manole, 1987, 465p.

HALL, L.W.; CLARKE, K.W.; TRIM, C.M. General pharmacology of the inhalation anaesthetics. *in*: **Veterinary Anaesthesia**. London: WB Saunders, p. 133-147, 2001.

HAWKINS, M.G. The Use of analgesics in birds, reptiles, and small exotic mammals, **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 15, p. 177-192, 2006.

HAWKINS, M. G. Analgesia em aves. *in*: VILANI, R.G; SCHMIDT, E.S. **Avanços na Medicina de Animais Selvagens: Medicina de Aves**. Curitiba: Associação Paranaense de Medicina de Animais Selvagens Grupo Fowler, 2009.

HEARD, D. J. Anesthesia and analgesia. *in*: ALTMAN R. B.; CLUBB S. L.; DORRESTEIN G. M. *et al.* **Avian medicine and surgery**, Philadelphia: WB Saunders, p. 807-827, 1997.

HELLEBREKERS, L. J. **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002, 166p.

HELLYER, P.W.; ROBERTSON, S.A.; FAILS, A.D. Pain and its management. *in*: TRANQUILLI, J.C.; THURMON, J.C.; GRINN, K.A.; **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. ed. 4, Oxford: Blackwell Publishing, p. 31-57, 2007.

HOOPEES, S.; FLAMMER, K.; HOERSCH, K.; PAUL-MURPHY, J. Disposition and Analgesic Effects of Fentanyl in White Cockatoos (*Cacatua alba*). **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 3, p. 124-130, 2003.

HUGHES, R. A. Strain-dependent morphine-induced analgesic and hyperalgesic effects on thermal nociception in domestic fowl (*Gallus gallus*). **Behaviour Neuroscience**. v. 4, p. 619-624, 1990.

IASP, **Classification of Chronic Pain**, ed. 2, MERSKEY H.; BOGDUK N. Seattle: IASP Press, p 209-214, 1994 – disponível em <amazon.com>: Acesso em 19 de setembro de 2007.

IBAMA, Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis, **Criatórios de aves nativas e exóticas**, Disponível em <www.ibama.gov.br>: Acesso em 20 de novembro de 2006.

IDE, T.; SAKURAI, Y.; AONO, M.; NISHINO, T. Minimum Alveolar Anesthetic Concentrations for Airway Occlusion in Cats: A New Concept of Minimum Alveolar Anesthetic Concentration-Airway Occlusion Response. **Anesthesia and Analgesia**, v. 86, p. 191-197, 1998.

KAY-MUGFORD, P.; BENN, S.J.; LaMARRE, J.; CONLON, P. *In vitro* effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. **Am J Vet Res**, v. 61, p. 802–810, 2000.

KLEIN, P.N.; CHARMATZ, K.; LANGENBERG, J. The effect of flunixin meglumine on the renal function of northern bobwhite quail, An avian model. *in: Proceedings of the Am Assoc Zoo Vet*, p.128-131, 1994.

KO, J.C.; LANGE, D.N.; MANDSAGER, R.E. et al. Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, p. 1025–1028, 2000a.

KO, J.C. et al. Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane, **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, p. 346-349, 2000b.

LASCELLES, B.D.; BUTTERWORTH, S.J.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. **Vet Rec**. v. 134, p. 187-191, 1994.

LASCELLES, B.; CRIPPS, P.J.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Use of a new finger-mouthed device to compare mechanical nociceptive thresholds in cats given pethidine or no medication after castration, **Res Vet Sci**, v. 70, p. 243-246, 2001.

LAWTON, M.P.C. Anesthesia. *in: BEYNON, P.H.; FORBES, M.P.C. Manual of Psittacine Birds*, Cheltenham: BSAVA, 1996.

LITCHFIELD, J.T.; WILCOXON, F.A. Simplified method of evaluating dose-effect experiments. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** v. 96, p. 99-113, 1949.

LUDDERS, J.W. Inhaled anesthesia for birds. *in: GLEED, R.D.; LUDDERS, J.W. Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: companion animals*, 2001.

LUDDERS, J.W.; MATTHEWS, N.; Birds. *in: THURMON, et al. Veterinary anesthesia*. ed. 3, Baltimore: Williams & Wilkins, p. 645-669, 1996.

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, **Anesthesia and Analgesia**, v. 68, p. 511-516, 1989.

LUDDERS, J. W.; MITCHELL, G. S.; RODE, J. Minimal anesthetic concentration and cardiopulmonary dose response of isoflurane in ducks. **Veterinary Surgery**, v.19, p.304-307, 1990.

LUDDERS, J.W. Avian anesthesia for the general prationer. *in: Proceedings of the North American Veterinary Conference*, p. 791-793, 1994.

LUDDERS, J.W.; MITCHELL, G. S.; SCHAEFER, S. L. Minimum anesthetic dose and cardiopulmonary response for halothane in chickens. *Am J Vet Res*, 1988: *apud* LUDDERS J.W. Inhaled Anesthesia for Birds *in: GLEED, R. D.; LUDDERS, J. W. Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: companion animals*, 2001.

MACHADO, C.E. et al. Effects of oxymorphone and hydromorphona on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 23, p. 70-77, 2006.

MACHIN, K. L., LIVINGSTON, A., Assessment of the analgesic effects of ketoprofen in ducks anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 6, p. 821-826, 2006.

MACHIN, K.L., Avian Analgesia; Topics in Medicine and Surgery. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, v. 14, p.236-242, 2005.

MALMBERG, A. B.; YAKSH, T. L. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. **Science**, v. 257, p.1276-1279, 1992.

MÂNICA, J. **Anestesiologia**: princípios e técnicas, ed. 2 Porto Alegre: Artes Médicas, Farmacodinâmica dos anestésicos inalatórios, p. 251-270, 1997.

MATHEWS, K.A.; PETTIFER, G.; FOSTER, R.; McDONELL, W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, p. 882-888, 2001.

MCLELLAND, J. Larynx and trachea. *in: KING, A.S.; MACLELLAND, J. Form and function in birds*, London: Academic Press, v. 4, p. 69-103, 1989.

McGEOWN D.; DANBURY T.C.; WATERMAN-PEARSON, A.E., et al. Effect of carprofen on Lameness in broiler chickens, **American Journal of Veterinary Research**, v.144, p. 668-671, 1999.

MERCADO, J.A.; LARSEN, R.S.; WACK, R.F.; PYPENDOP, B.H. Minimum anesthetic concentration of isoflurane in captive thick-billed parrots (*Rhynchopsitta pachyrhyncha*). **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, p.189-194, 2008.

MERKEL, G.; EGER, E. I. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including method for determining equipotency. **Anesthesiology**, v. 24, p. 346-357, 1963.

MUIR, W.W.; UBBELL, J.A.E. et al. **Manual de Anestesia Veterinária**, Porto Alegre: Artmed, 2001.

MUIR, W.W. Pain and stress. *in*: GAYNOR J. S.; MUIR W. W. **Handbook of Veterinary Pain Managemet**. Philadelphia: Mosby, p.46-59, 2002a.

MUIR, W.W. Choosing and administering the right analgesic therapy. *in*: GAYNOR J. S.; MUIR W. W.; **Handbook of Veterinary Pain Managemet**. Philadelphia: Mosby, p.329-345, 2002b.

MURPHY, M.R.; HUG, C.C.Jr.; The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. **Anesthesiology**, v. 57, p. 489-492, 1982.

MURRELL, J.C.; MITCHINSON, S.L.;WATERS, D.;JOHNSON, C.B. Comparative effect of thermal, mechanical, and electrical noxious stimuli on the electroencephalogram of the rat, **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, p. 366-371, 2007.

MUTOH, T.; NISHIMURA, R.; KIM, H. Y.; MATSUNAGA, S.; SASAKI, N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halotane, enflurane and isoflurane, in dogs. **Am. J. Vet. Res.** v. 58, p. 885-890, 1997.

NAGANOBU, K.; HAGIO, M. Dose-related cardiovascular effects of isoflurane in chickens during controlled ventilation. **Journal of Veterinary Medicine Science**, vol. 63, p. 435-437, 2000.

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. **Veterinary Surgery**, v. 29, p. 102-105, 2000.

NICODEMUS, H.F. Median effective doses (ED50) of halothane in adults and Children, 1969, *apud*: 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. **Anesthesia and Analgesia**, v. 68, p. 511-516, 1989.

NICOLAU, A. A.; FANTONI, D. T.; AULER, J. O.; AMBRÓSIO, A. O sevofluorano em psitacídeos (*Amazonas aestiva*) determinação da dose mínima (DAM.) para produção da anestesia geral, **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, 2002.

NOLAM, A. M. Pharmacology of analgesic drugs *in*: FLECKNELL, P.; WATERMAN-PEARSON A. **Pain Management in Animals**, New York: WB Saunders, p. 21-52, 2000.

OSBORNE, J.L.; MITCHELL, G.S. Intrapulmonary and systemic CO<sub>2</sub>-chemoreceptor interaction in the control of avian respiration. **Respir Physiol**, v. 33, p. 349-357, 1978.

PAUL-MURPHY J.; FIALKOWSKI J. Injectable Anesthesia and Analgesia of Birds. *in*: GLEED, R.D.; LUDDERS, J.W. **Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: companion animals**, International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA, 2001.

PAUL-MURPHY, J. Evaluating the analgesic effects of opioids in birds. *in*: LUDDERS, J.W.; PAUL-MURPHY, J.; ROBERTSON, S. et al. **A cross-species approach to pain and analgesia**. International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA, 2002.

PAUL-MURPHY, J.H.; BRUNSON, D.B.; MILETIC, V. A technique for evaluating analgesia in conscious perching birds. **American Journal of Veterinary Research**. v. 10, p. 1213-1217, 1999.

PEREIRA, M.E.; WERTHER, K. Evaluation of the renal effects of flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). **The veterinary record**, v. 160, p. 844-846, 2007.

PETTIFER, G.R.; CORNICK-SEAHORN, J.; SIMITH, J.A.; HOSGOOD, G.; TULLY, T.N. Jr. The comparative cardiopulmonary effects of spontaneous and controlled ventilation by using the hallowell EMC anesthesia workstation in hispaniolan amazon parrots (*Amazona ventralis*). **Journal of avian medicine and surgery**, v. 16, p. 268-276, 2002.

PHALEN, D.N.; LAU, M.T.; FILIPPICH, L.J. Considerations for safety maintaining the avian patient under prolonged anesthesia. **Proceedings of Association Avian Veterinarians**, p. 111-116, 1997.

PHALEN, D.N.; MITCHELL, M.E; CAVAZOS-MARTINEZ, M.L. Evaluation of three heat sources for their ability to maintain core body temperature in anesthetized patients. **Journal Avian Medical Surgery**, v. 10, p. 174-178, 1996.

PIZZARO, J.; LUDDERS, J.W.; DOUSE, M.A. et al. Halothane effects on ventilatory responses to changes in intrapulmonary CO<sub>2</sub> in geese. **Respir Physiol**, v. 82, p. 337-348, 1990.

PYPENDOP, B.H.; ILKIW, J.E. Assessment of the hemodynamic effects of lidocaine administered IV in isoflurane-anesthetized cats. **American Journal of Vet Research**, v. 66, p. 661–667, 2005.

QUANDT, J.E., RAFFE, M.R. e ROBINSON, E.P., Butorphanol does not reduce the minimum alveolar concentration of halothane in dogs, **Vet Surg**, v. 23, p.156–159, 1994.

QUASHA, A. L.; EGER, E. I.; TINKER, J. H. Determination and applications of MAC. **Anesthesiology**, v. 53, p. 315-334, 1980.

RINDER, H.M.; TRACEY, J.B.; SOUHRADA, M. et al. Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, p. 881-886, 2002.

RITCHIE, B.W.; HARRISON, G.J.; HARRISON, L.R. **Avian medicine: principles and application**, , Flórida: Wingers, 1997, 1384p.

ROBINSON, A.J. Central nervous system pathways for pain transmission and pain control. **J Hand Ther**, v. 10, p. 64-77, 1997.

RODER, J.D.; CHEN, C.L.; CHEN, H. et al. Bioavailability and pharmacokinetics in broiler chicken. **Journal Vet Pharmacol Ther**, v. 3, p.200-204, 1996.

ROISEN, M.F.; HERRIGAN, R.W.; FRAZER, B.M. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision: MAC BAR, **Anesthesiology**, v. 79, p. 390-398, 1981.

RUPLEY, A.E. **Manual de clínica aviária**. São Paulo: Roca, 1999. 582p.

SAIDMAN, L.J.; EGER, E.I. Effect of nitrous oxide and narcotic premedication on the alveolar concentration of halotane required for anesthesia. **Anesthesiology**, v. 25, p.302-306, 1964.

SINN, L.C. Anesthesiology *in* RITCHIE et al. **Avian medicine: principles and application**, Florida: Wingers Publishing, p. 1066-1080, 1994.

SLINGSBY, L.S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, p. 286-289, 2002.

SONNER, J.M. Issues in the Design and Interpretation of Minimum Alveolar Anesthetic Concentration (MAC) Studies. **Anesthesia Analgesia**. v. 95, p. 609–614, 2002.

SPINOSA, H.S.; GORNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. ed. 4, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.



STEFFEY, E. P.; HOWLAND, D. Jr. Isoflurane potency in dog and cat. **Am. J. Vet. Res.** v. 38, p. 1833-1836, 1977.

STEFFEY, E. P. Inhalation anesthetics. *in*: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia**, Baltimore: Williams and Wilkins, p. 297-329, 1996.

SWENSON, M.J.; REECE, W.O. **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. Ed. 11, Rio de Janeiro: Guanabara, 1993, 856p.

TEIXEIRA NETO, F.J.; LUNA, S.P.; CRUZ, M.L.; BRAZ, J.R.; MASONE, F.; NOGUEIRA, C.S. A study of the effect of hemorrhage on cardiorespiratory actions of the halothane, isoflurane and sevoflurane in the dog. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 34, p. 107-116, 2007.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. **Lumb and Jones' veterinary anesthesia**. ed. 3. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.

TOSKI, J.A.; BACON, D.R.; CALVERLEY, R.K. A História da Anestesiologia. *in*: BARASH, P.G.; CULLEN, B.F.; STOELTING, R.K. **Anestesia Clínica**, São Paulo: Manole, p. 3-24, 2004.

VALVERDE, A.; MOREY, T.E.; HERNÁNDEZ, J.; DAVIES, W. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. **Am. J. Vet. Res.**, v. 64, p. 957-962, 2003.

VANE, J.R.; BOTTING, R.M. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The American journal of medicine**, v. 104, 1998.

WALLIN, R.F.; REGAN, B.M.; NAPOLI, M.D.; STERN, I.J. Sevoflurane: a new inhalation anesthesia agent, **Anesthesia. Analgesia**. v. 54, p. 758-766, 1975.

WELSH, E.M.; NOLAN, A.M.; REID, J. Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. **Vet Rec**, v. 141, p. 251-253, 1997.

WILSON, G.H. et al. Pharmacokinetics and use of meloxicam in psittacine birds. **Proc Assoc Avian Vet Conf**, p. 7-9, 2004.

YAMASHITA, K.; OKANO, Y.; YAMASHITA, M.; UMAR, M.; KUSHIRO, T.; MUIR, W.W. Effects of carprofen and meloxicam with or without butorphanol on the Minimum Alveolar Concentration of sevoflurane in dogs. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 70, p. 29-35, 2008.

## ANEXOS

PINÇAMENTO ANTES										PINÇAMENTO DEPOIS											
Resp	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I DEPOIS	ELÉTRICO II DEPOIS	Resp	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I DEPOIS	ELÉTRICO II DEPOIS	Resp	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I DEPOIS	ELÉTRICO II DEPOIS	Resp	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I DEPOIS	ELÉTRICO II DEPOIS		
ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES	ELÉTRICO I ANTES	ELÉTRICO II ANTES		
COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI	COI		
T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C	T.C		
T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A	T.A		
FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR	FR		
FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC		
PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS	PAS		
PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD	PAD		
PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM	PAM		
pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH	pH		
poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>	poCO <sub>2</sub>		
poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>		
CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub>		
O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat	O <sub>2</sub> sat		
14	43	40,2	26,1	16	152	86	80	84	752	32,5	431	28,3	99,9	39	40,3	26,2	15	146	96	88	80
13	39	40,7	27,4	15	168	78	67	74	757	31,2	522	33,1	99,9	38	40,7	27,4	15	154	88	74	84
12	44	39,7	26,8	15	152	92	75	85	758	36,1	344	34,8	99,8	44	39,9	26,3	12	168	122	105	112
11	38	40,7	25,6	11	188	90	87	88	756	26,9	387	27,7	99,9	38	40,7	25,6	9	186	100	89	93
12	30	39,6	27	16	168	104	96	102	758	24,9	374	27,2	99,9	31	39,4	26	13	168	109	91	102
11	31	40,1	27,1	9	120	98	67	87	759	27,1	413	29,6	99,9	38	40,2	27,3	7	240	122	106	116
12	30	39,6	27	16	168	104	96	102	754	19,2	268	22,5	99,7	33	39,8	23,4	13	168	100	91	96
11	33	40,5	24,2	10	165	103	94	99	754	19,2	268	22,5	99,7	30	40,6	24,6	9	176	118	97	107
10	33	40,6	26,1	18	180	120	96	107	753	29,1	500	26,9	99,9	34	40,9	25	9	186	130	108	115
11	27	40,3	24,2	8	168									27	40,3	33,3	7	180			
12	37	40,8	24,4	8	179									35	40,9	24,6	9	186			
11	35	40,4	25,7	7	168									35	40,4	25,7	6	174			
10	29	41,1	22,7	10	146	130	105	115	751	24,5	428	23,7	99,9	35	40,5	22,4	9	176	230	79	115
7	26	38,2	28,7	22	146	130	98	110						41	38,2	19	27	115	127	99	112
46	38,4	22,6	17	146	130	117	122							44	38,6	27	14	157	147	147	152
14	30	40,2	26,6	9	174	95	82	90	pH	24,2	389	26,1	99,9	28	40,0	27,3	8	152	101	95	84
13	32	40,1	22,4	10	140	92	76	83	747	21,5	412	20,2	99,9	31	40,0	22,2	8	140	92	73	85
12	27	40,6	27,1	8	157									28	40,6	27,2	6	154			
11	36	40,6	27,7	15	180	113	92	102	754	30,8	426	28,8	99,9	34	40,7	27,9	10	200	111	91	104
12	36	40,3	23,8	12	138	108	88	97	755	32,7	463	30,8	99,9	35	40,4	26,3	12	144	96	87	92
11	39	40,1	26,2	7	190									41	40,1	27,5	8	190			
10	26	40,9	27	33	174									26	41,1	27	27	162			
0,9	35	40,6	23,3	14	162									39	40,7	23,7	9	114			
10	43	40,3	21,4	7	130									36	40,4	22	9	162			
0,9	41	40,4	24,9	9	148	109	91	99	764	31,2	411	36,9	99,9	43	40,4	25	9	137	110	90	99
0,9	34	39,7	28	11	142	122	95	109	747	32,2	473	25	99,9	35	39,7	28,1	12	156	146	106	123
0,8	34	40,9	25,2	9	144									37	40,7	25,6	7	130			
0,7	44	40,4	22,2	3	150									46	40,3	22	5	144			
0,6	27	40,0	29	12	156									31	39,7	28,8	13	168			
0,6	30	39,8	28,7	11	126									29	39,9	28,3	11	108			
14	30	40,5	27,8	14	150				pH	26,6	385	22,3	99,8	32	40,5	26,4	11	148			
16	30	40,1	26,1	10	160	106	84	93	746	28,1	227	22,7	99,8	29	39,9	26,3	7	168	99	79	92
14	31	40,6	22,1	9	108				746	28,1	227	22,7	99,8	31	40,2	22,5	9	120			
13	25	39,9	27,3	20	192				751	23,4	423	22,9	99,9	29	39,7	26,8	9	168			
14	26	39,7	29,6	11	126	108	80	94	753	23,9	239	24,2	99,6	26	40,0	27,5	11	140	110	85	96
15	32	39,8	30,3	7	160	101	78	90	747	29,6	497	24	99,9	33	39,6	30,1	8	176	90	83	87
17	38	39,7	30,7	7	160									40	39,7	27,4	7	114			
15	33	39,6	28,8	7	138									32	39,6	26,4	6	144			
14	34	40,1	28,4	6	138									32	40,3	28,9	6	150			
15	29	40,2	31,1	9	126									31	40,5	27,1	9	168			
14	32	40,2	26,4	5	136	109	84	95	744	29,6	398	22,4	99,8	31	40,2	26,6	4	144	106	84	100
15	33	39,5	23,8	7	108	107	88	96	751	28,2				33	39,4	24,1	6	136	109	81	96
16	32	39,9	22,9	7	120									32	40,0	20,9	8	132			
14	33	40,1	26,3	10	155	139	108	123	743	28,2	454	21,4	99,9	38	40,0	26,6	8	190	134	107	119
15	30	39,6	26,6	10	140	99	69	85	753	24,6	378	22,7	99,8	35	39,4	26,7	11	146	97	68	85

PINÇAMENTO MELOXICAM ANTES										ELÉTRICO II MELOXICAM ANTES										
Resp	ELISCT	COI	T	C	T	A	FR	FC	PAS	PAD	PAM	pH	poCO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	siO <sub>2</sub>	Ca	Mg	Na	
(-)	1,3	27	41,2	23,1	26	250														
(-)	1,2	34	40,4	23,3	14	240	102	79	89			7,46	31,7	42,7	24,4	99,9				
(-)	1,1	40	40,6	26,8	17	192						7,45	37	32,2	26,4	99,8				
(-)	1,0	36	40,0	26,7	22	202	110	84	97			7,48	28,3	38,4	23,8	99,8				
(-)	0,9	40	39,3	25	14	210														
(-)	0,8	39	40,9	24,7	17	209						7,49	33,5	18,6	27,6	99,3				
(-)	0,7	50	40,7	26,6	11	221						7,45	37,8	17,4	26,8	99,1				
(-)	0,8	45	40,9	26,8	13	240														
(-)	0,7	37	41,5	26,9	7	202	148	112	128			7,45	32,9	48,0	24,7	99,9				
(-)	0,6	40	40,9	23,8	11	168	99	71	83			7,43	36,9	41,4	25,3	99,8				
(-)	0,7	30		24,9	12	189						7,45	31,3	28,0	24,2	99,7				
(-)	0,8	31	39,6	24,8	11	150	96	80	91			7,36	37,8	31,2	21,6	99,7				
(-)	0,7	28	40,3	26,4	11	210	138	113	123											
(-)	0,8	35	40,1	26,8	12	165						7,51	37,5	38,9		99,8				
(-)	0,9	30	41,0	22,9	30	180						7,43	36,7	33,7	23	99,8				
		40	41,6	23,2	15	190														
PINÇAMENTO MELOXICAM DEPOIS										ELÉTRICO II MELOXICAM DEPOIS										
Resp	ELISCT	COI	T	C	T	A	FR	FC	PAS	PAD	PAM	pH	poCO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	siO <sub>2</sub>	Ca	Mg	Na	
(-)	1,4	18	39,5	23,6	10	198						7,46	33,7	37,9	25,2	99,8				
(-)	1,3	29	41,0	26,5	9	184						7,4	31,3	39,0	21,5	99,8				
(-)	1,2	40	40,2	24,7	19	206														
(-)	1,3	35	40,5	26,7	14	211														
(-)	1,2	26	39,5	22	8	152	135	106	118											
(-)	1,3	38	39,3	25,1	7	110	131	101	115											
(-)	1,4	47	39,9	23,4	26	152	102	88	97											
(-)	1,3	38	39,6	26,2	22	190														
(-)	1,2	48	40,5	24,9	9	175														
(-)	1,3	33	39,6	27,8	59	280	105	92	99			7,49	22,5	33,9	16,9	99,9				
(-)	1,2	44	40,3	26,6	14	185						7,46	27,3	27,1	18,9	99,9				
(-)	1,3	35	40,7	25,7	26	204	97	76	88			7,49	23,1	36,8	17,2	99,9				
PINÇAMENTO MELOXICAM DEPOIS										ELÉTRICO II MELOXICAM DEPOIS										
Resp	ELISCT	COI	T	C	T	A	FR	FC	PAS	PAD	PAM	pH	poCO <sub>2</sub>	poO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	siO <sub>2</sub>	Ca	Mg	Na	
(-)	1,3	30	41,2	23,1	19	280														
(-)	1,2	33	40,3	23,1	11	240	113	96	109			7,48	31,1	47,7	25,4	99,9				
(-)	1,1	39	40,6	26,8	12	214						7,5	32,5	14,0	26,9	98,1				
(-)	1,0	39	40,1	26,5	18	224	110	85	97			7,48	28,8	40,3	24,2	99,8				
(-)	0,9	39	39,3	25	12	236														
(-)	0,8	40	41,1	24,9	17	252						7,52	31,9	24,6	26,5	99,6				
(-)	0,7	53	40,7	26,8	12	288														
(-)	0,8	47	40,8	26,9	14	280														
(-)	0,7	39	41,3	26,7	7	250	152	117	132			7,48	33,3	52,3	26,5	99,9				
(-)	0,6	47	41,1	24,1	11	210	112	79	89			7,43	40,4	47,1	26,8	99,9				
(-)	0,7	29	41,7	24,8	25	249						7,4	37,6	32,9	23,8	99,7				
(-)	0,8	28	39,4	24,8	9	168	118	102	109			7,48	30,1	38,5	24,3	99,8				
(-)	0,7	31	40,8	26,6	8	228														
(-)	0,8	38	40,2	26,9	11	180						7,55	36,7	39,3		99,9				
(-)	0,9	37	40,2	22,9	31	200						7,5	33,7	42,0	28,3	99,9				
(-)		38	41,4	23,8	11	190														