

EFEITOS HEMODINÂMICOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE BUTORFANOL EM CÃES ANESTESIADOS COM PROPOFOL

HEMODYNAMIC EFFECTS OF CONTINUOUS RATE INFUSION OF BUTORPHANOL IN PROPOFOL-ANESTHETIZED DOGS

Vivian Fernanda Barbosa^{1*}
Newton Nunes²
Paulo Sérgio Patto Santos³
Juliana Vitti Moro²
Roberto Thiesen⁴
Emílio de Almeida Belmonte⁵

¹Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador, BA, Brasil.

²Universidade Estadual Paulista – UNESP - Jaboticabal, SP, Brasil.

³Universidade Estadual Paulista – UNESP - Araçatuba, SP, Brasil.

⁴Universidade Federal do Pampa – UNIPAMPA – Uruguaiana, RS, Brasil.

⁵Laboratório Experimental do IRCAD América Latina – Barretos, SP, Brasil.

*Autor para correspondência - vivianfernanda@yahoo.com.br

Resumo

Objetivou-se avaliar os efeitos hemodinâmicos decorrentes da anestesia total intravenosa com propofol e butorfanol em cães. Para tal, foram utilizados 20 animais adultos hígidos, sem raça definida, distribuídos em dois grupos, designados como GB e GP, induzidos à anestesia com propofol (10 mg/kg). Após a intubação orotraqueal, instituiu-se ventilação controlada com oxigênio a 60% e fluxo de 30 mL/kg/min em circuito fechado, com volume controlado. A manutenção anestésica foi realizada com a administração de 0,6 mg/kg/min de propofol. O grupo butorfanol (GB) recebeu butorfanol 0,1 mg/kg IV, seguido de infusão contínua (40 µg/kg/h). O grupo placebo (GP) recebeu somente NaCl 0,9% em *bolus*, seguido de infusão venosa, em volume idêntico ao do GB. As variáveis hemodinâmicas foram avaliadas antes da aplicação do opioide ou da solução de NaCl a 0,9% (M0) e imediatamente após, em intervalos de 15 minutos (M15 a M75). A administração de butorfanol resultou em redução da resistência periférica total (RPT), das pressões arteriais (PAS, PAD e PAM) e do débito cardíaco (DC), sem relevância clínica. Os resultados permitem concluir que a associação proporciona anestesia segura para pacientes com suporte ventilatório.

Palavras-Chave: anestesia total intravenosa; monitoramento; opioide.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the hemodynamic effects of the total intravenous anesthesia with propofol and butorphanol in dogs. For that purpose, twenty adult healthy crossbred dogs were used. The animals were equally allocated into two groups (PG and BG) and induced to the anesthesia with intravenous propofol (10 mg/kg). After orotracheal intubation, controlled ventilation was instituted with 60% oxygen and flow of 30 mL/kg/min in a closed system, with controlled volume. The anesthetic maintenance was accomplished with propofol (0.6 mg/kg/min). The butorphanol group (BG) received, butorphanol 0.1 mg/kg IV, followed by continuous infusion (40 µg/kg/h). The placebo group (PG) received only NaCl 0.9% in bolus, followed by venous infusion, in identical volume of

the BG. Baseline hemodynamic measurements were performed before opioid or saline administration (M0) and immediately after, every 15 minutes (M15 to M75). Administration of butorphanol resulted in decrease of total peripheral resistance (TPR), arterial pressures (SAP, DAP, MAP) and cardiac output (CO), without clinical relevance. The results allow us to conclude that association provides safe anesthesia for patients with ventilatory support.

Keywords: monitoring; opioid; total intravenous anesthesia.

Enviado em: 12 fevereiro 2015

Aceito em: 10 agosto 2015

Introdução

A intensa busca por segurança durante o ato anestésico, somada à crescente preocupação com o controle da dor e, conseqüentemente, com o bem-estar animal, tem impulsionado o estudo de novas técnicas e associações anestésicas. Tais achados são capazes de nortear o anestesiológico para a escolha mais sensata de protocolos, frente às necessidades de cada paciente, bem como ao procedimento cirúrgico requerido.

Dentre as técnicas para se promover anestesia geral está a anestesia total intravenosa (TIVA), a qual apresenta expressivas vantagens, como a independência das vias aéreas para absorção do anestésico e a isenção de poluição ambiental, características estas inerentes à anestesia inalatória.

Nesse sentido, nas técnicas de anestesia balanceada, a administração de opioides, seja na fase pré ou trans-operatória, visa acrescer os efeitos desejáveis, promovendo efetiva redução do consumo de anestésicos gerais e prevenindo alterações como arritmias, aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio, hipoventilação e hipóxia, decorrentes da ativação neuroendócrina por estímulos nociceptivos associados às lesões cirúrgicas ou mórbidas.

O tartarato de butorfanol é um opioide agonista-antagonista sintético, derivado da morfina. Possui ação sedativa e analgésica, sem promover liberação de histamina e excitação, com mínima depressão cardiorrespiratória^(1,2). A administração intramuscular de 0,4 mg/kg desta substância, em cães anestesiados com desflurano, resultou em hipotensão e depressão ventilatória com manutenção do índice cardíaco⁽³⁾. Em outro estudo, avaliando-se doses de 0,1 e 0,2 mg/kg/min com esta mesma espécie, o butorfanol promoveu depressão cardiovascular significativa, independente da utilização de atropina⁽⁴⁾.

O propofol é um dos fármacos comumente empregados na TIVA por se tratar de um agente hipnótico exclusivo intravenoso, com ação ultra-curta, biotransformação rápida e extensa distribuição aos tecidos. No entanto, sabe-se que o propofol não possui efeito analgésico residual e que a associação com opioides promove redução de suas doses em 20 a 80 %⁽⁵⁾, subtraindo os efeitos adversos de anestesia geral. Desta forma, objetivou-se avaliar os efeitos hemodinâmicos decorrentes da interação do propofol com o butorfanol, quando utilizados em infusão contínua.

Material e Métodos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV - UNESP) sob o número do protocolo 007766-05.

Foram utilizados 20 cães adultos, machos (12) ou fêmeas (8), sem raça definida, considerados hígidos após avaliação clínica e laboratorial, os quais foram distribuídos em grupos de 10 animais cada, denominados grupo placebo (GP) e grupo butorfanol (GB), com peso corporal médio de 11,7 kg ± 3,8 e de 11,8 kg ± 3,5, respectivamente.

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 3 horas. Em seguida, procedeu-se à indução anestésica com a administração intravenosa de propofol (Diprivan – Zeneca

Farmacêutica do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil) na dose de 10 mg/kg. Os cães foram, então, posicionados em decúbito lateral direito sobre colchão térmico ativo, onde permaneceram durante todo o período experimental. Imediatamente após a intubação orotraqueal, iniciou-se a ventilação controlada (OHMEDA mod Excel 210 SE – Datex Ohmeda, Madison, WI, USA), com fração inspirada de oxigênio de 60%, em fluxo total de 30 mL/kg/min, ciclada no modo volume controlado (15 mL/kg) com relação inspiração/expiração (I:E) de 1:2 a 1:3, ajustando-se os valores de pressão e frequência respiratória de modo a permitir leituras de capnometria constantes entre 35 e 45 mmHg (DIXTAL, mod. DX –2010 LCD, Manaus, AM, Brasil). Em seguida, procedeu-se à manutenção anestésica com infusão contínua de propofol (0,6 mg/kg/min), por meio de bomba de infusão (Infusion Pump Samtronic 680T, São Paulo, SP, Brasil).

Ato contínuo, foi introduzido cateter na artéria metatársica, por punção transcutânea, para mensuração da pressão arterial. Sequencialmente, na veia jugular, foi inserido o cateter de Swan-Ganz (Swan-Ganz Cateter pediátrico 132 F-5 – Baxter – Irvine, CA, USA.), com a extremidade distal posicionada na luz da artéria pulmonar por meio da observação das formas das ondas de pressão em monitor multiparamétrico (DIXTAL, mod. DX –2010 LCD, Manaus, AM, Brasil).

Ao término da instrumentação do animal, no grupo GB, administrou-se *bolus* de butorfanol (Torbugesic – Fort Dodge Animal Health – Charles City, IA, USA) 0,1 mg/kg, seguindo-se a infusão contínua (40 µg/kg/h). O GP recebeu o mesmo tratamento substituindo-se o opioide por NaCl 0,9%, em volumes idênticos em *bolus* e em infusão (Infusion Pump Samtronic 680T, São Paulo, SP, Brasil).

Foram monitorados e coletados os dados da frequência cardíaca (FC), por meio de eletrocardiograma computadorizado (TEB – mod ECGPC software versão 1.10 – São Paulo, SP, Brasil). A pressão venosa central (PVC), a pressão média da artéria pulmonar (PAPm), a pressão média capilar pulmonar (PCPm) e o débito cardíaco (DC) foram mensurados utilizando-se o cateter de Swan-Ganz, obtendo-se o DC pela técnica de termodiluição. A pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD) e a pressão arterial média (PAM) foram aferidas por meio de transdutor conectado ao cateter inserido na artéria metatársica. A frequência respiratória (*f*), a tensão de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂) e a saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂) foram coletados através de oxicapnógrafo. Tais parâmetros foram obtidos por leitura direta em monitor multiparamétrico (DIXTAL, mod. DX –2010 LCD, Manaus, AM, Brasil), as quais tiveram início imediatamente antes da aplicação do opioide ou solução de NaCl a 0,9% (M0). Novas mensurações foram realizadas em intervalos de 15 minutos após a administração do butorfanol ou salina, por um período de 75 minutos (M15, M30, M45, M60 e M75).

Adicionalmente, foram calculados o índice sistólico (IS) de acordo com a fórmula $IS = (DC/FC) \times ASC$, em que: DC = débito cardíaco (mL/min), FC = frequência cardíaca (batimentos/min) e ASC = área da superfície corpórea (m²), bem como a resistência periférica total (RPT) com base na fórmula $RPT = (PAM/DC) \times 79,9$, em que 79,9 = fator de correção (mmHg x min/L para dina x seg/cm⁵), PAM = pressão arterial média (mmHg) e DC = débito cardíaco (L/min). Tais variáveis foram registradas respeitando-se os mesmos intervalos descritos anteriormente.

Os dados foram submetidos à análise estatística, sendo inicialmente realizada a comparação dos momentos dentro de cada grupo por meio da análise de variância de uma via (one way ANOVA) seguido do teste Tukey. O teste t-Student para amostras independentes foi utilizado para comparação dos valores médios entre grupos em cada momento. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados e Discussão

A fim de constatar as alterações promovidas pelo butorfanol durante anestesia total intravenosa, optou-se por aplicar o opioide com o animal já em plano anestésico, como fora realizado com sucesso por Santos et al.^(6,7). As doses de propofol empregadas para a indução (10 mg/kg) e manutenção da anestesia (0,6 mg/kg/h) foram eficazes ao permitir a preparação do animal com a cateterização

da veia jugular, para o posicionamento do cateter de Swan-Ganz, e a punção percutânea da artéria metatarsica, em plano satisfatório de anestesia.

Tabela 1: Frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), resistência periférica total (RPT), débito cardíaco (DC), pressão venosa central (PVC), pressão média da artéria pulmonar (PAPm), pressão média capilar pulmonar (PCPm), índice sistólico (IS), frequência respiratória (*f*), tensão de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂) e saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂) de cães submetidos à infusão contínua de propofol, associado ao NaCl 0,9% (GP) ou ao butorfanol (GB)

		M0	M15	M30	M45	M60	M75
FC (bat/min)	GP	113±27,5	106±23	108±25,4	110±23	104±26,6	102±26
	GB	103 ±12,1	96 ±13,1	93±13,8	91±15,8	94±16,3	92±16,6
PAS (mmHg)	GP	121±25	114 ^A ±22	121 ^A ±22	122 ^A ±21	121 ^A ±19	125 ^A ±19
	GB	116 ^a ±15	96 ^{Bb} ±13	95 ^{Bb} ±14	93 ^{Bb} ±14	96 ^{Bb} ±13	101 ^{Bb} ±13
PAD (mmHg)	GP	67±14	67 ^A ±12	67 ^A ±12	68 ^A ± 15	68 ^A ±13	70 ^A ±14
	GB	65 ^a ±13	51 ^{Bb} ±13	52 ^{Bb} ±13	50 ^{Bb} ±10	54 ^{Bb} ±7	53 ^{Bb} ±8
PAM (mmHg)	GP	85±17	81 ^A ±18	84 ^A ±15	86 ^A ± 16	85 ^A ±15	84 ^A ±17
	GB	78 ^a ±11	63 ^{Bb} ±4	65 ^{Bb} ± 5	67 ^{Bb} ±8	67 ^{Bb} ±8	69 ^{Bb} ±8
RPT (dinaxseg/cm ⁵)	GP	2839 ±623	2720 ^A ±571	2805 ^A ±545	2858 ^A ±445	2918 ^A ±580	2713 ^A ±692
	GB	2608 ±347	2149 ^B ±230	2140 ^B ±125	2250 ^B ± 314	2371 ^B ±314	2420 ^B ±405
DC (bat/min)	GP	2,4±0,31	2,4±0,43	2,5±0,31	2,4±0,34	2,4±0,35	2,5 ^A ±0,51
	GB	2,4 ^a ±0,11	2,2 ^{ab} ±0,23	2,2 ^{ab} ±0,16	2,1 ^b ±0,20	2,1 ^b ±0,17	2,1 ^{Bb} ±0,20
PVC (mmHg)	GP	5,0 ±2,3	5,0 ±2,4	4,0±2,5	4,0±1,2	5,0±2,4	5,0±1,7
	GB	5,0 ±2,0	4,0±1,8	4,0±2,2	5,0±2,4	5,0±1,8	4,0±2,7
PAPm (mmHg)	GP	12,0±3,0	1,3 ±2,6	13,0±2,5	12,0±2,6	12,0±2,0	13,0±1,7
	GB	12,0±2,2	11,0±1,4	11,0±2,0	12,0±1,8	13,0±2,5	12,0±2,0
PCPm (mmHg)	GP	6,0±2,0	5,0±2,3	5,0±2,3	5,0±2,3	6,0±3,0	6,0±2,0
	GB	6,0±2,1	6,0±2,0	6,0±1,7	6,0±1,7	13,0±2,5	13,0±2,0
IS (mL/bat×m ²)	GP	31,4±12	33,4±13	32,9±11	31,8±11	33,7±13	35,7±12
	GB	33,1±11	32,6±12	33,5±12	34,0±14	32,8±13	32,2±12
f (mov/min)	GP	15,8±3,1	16,4 ^A ±3,3	16,2 ^A ±3,4	16,3 ^A ±3,4	16,1 ^A ±3,6	16,2 ^A ±3,7
	GB	16,2 ^a ±1,6	19,5 ^{Bb} ±2,5	19,5 ^{Bb} ±2,5	19,5 ^{Bb} ±2,3	19,9 ^{Bb} ±2,3	20,8 ^{Bb} ±3,4
ETCO₂ (mmHg)	GP	42,0±4,7	42,6±5,6	43,8±5,6	42,5±5,5	43,8±5,1	43,0±3,2
	GB	43,3±3,8	42,4±5,6	41,9±5,4	41,5±5,8	41,8±6,12	42,2±6,5
SpO₂ (%)	GP	98,4±0,9	98,0±1,0	98,0±1,0	97,8±0,7	97,8±0,7	97,6±0,9
	GB	97,9±1,1	98,2±0,6	97,9±1,1	98,2±0,6	98,1±0,5	98,0±0,4

Valores médios ± desvios-padrão

Valores seguidos por letras minúsculas distintas na mesma linha diferem entre si (p<0,05) / Valores

Não foi verificada diferença da FC na análise entre os grupos ou ao longo do tempo. Desta forma, aventa-se dizer que o propofol não alterou o cronotropismo cardíaco corroborando os relatos de Short e Bufalari⁽⁵⁾, descartando-se o típico efeito cronotrópico negativo em cães citado por outros autores⁽⁸⁾. A estabilidade da FC no grupo que recebeu o opioide diferiu do estudo realizado por Bufalari et al.⁽⁹⁾, no qual a combinação do propofol com o butorfanol resultou em redução significativa desta variável; todavia, tal bradicardia não foi considerada severa pelos autores, os quais dispensaram a utilização prévia de anticolinérgicos. Em cães, a dose do butorfanol parece influenciar diretamente o cronotropismo cardíaco, visto que, em outro estudo, ao se utilizarem doses consideravelmente mais elevadas (0,1 e 0,2 mg/kg/min), constatou-se redução acentuada da variável, independente do uso prévio de atropina⁽⁴⁾. Já em equinos, taxas de infusão de 13 µg/kg/h⁽¹⁰⁾ e 23,7 µg/kg/h⁽¹¹⁾ não foram capazes de induzir a bradicardia.

Ao se analisar a PAM, pode-se observar que, a partir de M15, as médias do GB foram menores que as do GP, havendo decréscimo dos valores iniciais no grupo tratado com o opioide. Alguns autores constataram hipotensão em cães tratados com butorfanol e anestesiados com sevoflurano⁽¹²⁾ ou desflurano⁽³⁾ e atribuíram esse efeito à ação central do opioide, que atua reduzindo a resistência vascular periférica⁽¹²⁾, e à interação direta do opioide com o halogenado⁽³⁾. Ao se avaliar a ação local do fármaco, o butorfanol foi capaz de deprimir a resposta de contratilidade por eletroestimulação, além de reduzir a liberação de norepinefrina, em anéis de veia safena isolados de cães⁽¹³⁾. Sendo assim, tanto os efeitos diretos quanto os indiretos sobre a musculatura lisa vascular podem contribuir para a redução da pressão arterial sistêmica após o uso do butorfanol^(12,13).

Outros estudos utilizando tal opioide também relataram redução da pressão arterial (PA), independente da associação com outros fármacos como o midazolam⁽¹⁴⁾ ou do agente utilizado para a manutenção da anestesia como, por exemplo, o halotano⁽¹⁵⁾.

Isso posto, no que se refere à anestesia total intravenosa, os achados corroboram os de outros autores que igualmente constataram redução da PA com o uso da associação propofol-butorfanol, independente da utilização de acepromazina⁽⁹⁾. Tal fato se deve ao efeito aditivo do propofol, que promove vasodilatação arterial e venosa⁽¹⁶⁾, às características hipotensoras do opioide^(12,13). Neste estudo, tais efeitos hipotensores foram observados até o final do período experimental, visto que ambos os fármacos foram utilizados em infusão contínua. Os valores de RPT corroboram a assertiva já que igualmente demonstraram decréscimo após a administração do opioide (M15 a M75).

Quanto à PVC, a estabilidade dos valores obtidos reflete a manutenção da eficiência da contratilidade miocárdica, mesmo após a administração do butorfanol, quando houve redução da RPT e, portanto, aumento do fluxo venoso. Outros autores obtiveram resultados semelhantes ao utilizarem o butorfanol, constatando adicionalmente a manutenção da PCPm⁽³⁾. A PCP representa uma boa estimativa da pré-carga e, desse modo, reforça a assertiva da manutenção da PVC por redução da pós-carga e não por alterações da pré-carga. Sendo assim, a manutenção da PCP no presente trabalho permite inferir que a associação do opioide com o propofol resultou em estabilidade da pressão arterial esquerda e da pré-carga.

A PAPm permaneceu sem variações, podendo-se afirmar que a redução da pressão arterial causada pelo butorfanol não foi capaz de interferir no trabalho cardíaco direito. Tais achados divergem daqueles observados na associação do opioide com a acepromazina, a qual resultou em diminuição acentuada da PAPm⁽¹⁷⁾, fato possivelmente relacionado à ação antiadrenérgica e vasodilatadora direta do fenotiazínico^(17,18).

Quanto ao DC, houve decréscimo dos valores iniciais no GB, a partir de M45 até M75, de modo que, no momento final da avaliação, a média do GP foi maior que a do GB. A exemplo do estudo realizado por Jacobson et al.⁽¹⁹⁾, o decréscimo do DC, neste caso, está possivelmente relacionado com a discreta redução da FC após a administração do opioide, já que o IS, a PCPm e a PVC, que também poderiam influenciar a variável, não apresentaram variações.

A frequência respiratória (f) foi ajustada de modo a permitir leitura de capnografia entre 35 e 45 mmHg, a fim de promover ventilação adequada, abolindo-se possíveis influências das concentrações arteriais de dióxido de carbono sobre os resultados hemodinâmicos. Dessa forma, somente no grupo que recebeu o butorfanol foi necessário aumento significativo da f a partir do início de administração (M15) até o final do período experimental (M75), havendo, no mesmo período, médias maiores no grupo tratado com o opioide. Embora a literatura refira menor interferência respiratória do butorfanol quando comparado aos opioides agonistas puros⁽²⁾, por apresentarem efeito teto, sem acentuar a depressão respiratória com o incremento da dose^(2,12), este estudo corrobora alguns autores que reportam alterações respiratórias sugestivas de hipoventilação com o uso do butorfanol associado à combinação quetamina-midazolam⁽¹⁹⁾ e ao desflurano⁽⁷⁾, sendo indicado suporte ventilatório com a inclusão do opioide ao protocolo.

Dessa forma, com base nas variações da f , pode-se afirmar que o uso do propofol associado ao butorfanol potencializou o efeito depressor do anestésico geral sobre o sistema respiratório⁽⁵⁾; no entanto, estudos relativos à ventilometria envolvendo a associação enriqueceriam os achados e trariam

maior embasamento a esta hipótese.

A SpO_2 permaneceu dentro do intervalo de normalidade, indicando que a ventilação controlada com fração inspirada de oxigênio de 60% manteve satisfatório o grau de oxigenação tissular⁽²⁰⁾. A utilização do butorfanol associado à acepromazina inferiu resultado semelhante em cães mantidos sob ventilação espontânea; no entanto, foi necessário o uso de FiO_2 de 100% para manter níveis adequados de SpO_2 ⁽⁹⁾. Em outro estudo, constatou-se redução da variável utilizando-se a mesma associação, fato possivelmente imputado à ventilação espontânea com FiO_2 de 21% empregada, bem como às maiores doses do opioide e do fenotiazínico⁽²¹⁾.

Ao se considerar a avaliação hemodinâmica, pode-se afirmar que a anestesia total intravenosa com propofol e butorfanol manteve o trabalho cardíaco com preservação da pré-carga e do cronotropismo, apesar da vasodilatação observada. Com base nos achados respiratórios, ressalta-se que a instituição da ventilação controlada foi fundamental à manutenção da estabilidade ventilatória dos animais.

Conclusão

Baseado nos dados obtidos neste estudo, a utilização do butorfanol associado ao propofol não promoveu alterações hemodinâmicas importantes em pacientes com suporte ventilatório; no entanto, a pressão arterial deve ser monitorada e, se necessário, medidas para o restabelecimento deste parâmetro, instituídas.

Referências

1. Hosgood G. Pharmacologic features of butorphanol in dogs and cats. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 1990;196(1):135-136. Disponível em: <http://www.cabdirect.org/abstracts/19902203495.html?freeview=true>
2. Pascoe P. Opioid Analgesics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2000;30(4):757-772. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0195561608700056/1-s2.0-S0195561608700056-main.pdf?_tid=30af98d2-abd7-11e4-bef3-0000aab0f27&acdnat=1422990325_7c8b4112ed7b8fb7f1a9a607b1a1917d
3. Santos PSP, Nunes N, Souza AP, Rezende ML, Nishimori, CTD, Paula, DP, Lopes, PCF. Hemodynamic effects of butorphanol in desflurane-anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2011;38(5):467-474. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2995.2011.00644.x/pdf>
4. Sederberg J, Stanley TH, Reddy P, Liu WS, Port D, Gillmor S. Hemodynamic effects of butorphanol-oxygen anesthesia in dogs. *Anesthesia and Analgesia*. 1981;60(10):715-719.
5. Short CE, Bufalari A. Propofol anesthesia. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practices*. 1999;29(3):747-778. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0195561699500594/1-s2.0-S0195561699500594-main.pdf?_tid=a7a437e6-abea-11e4-a1ce-0000aab0f01&acdnat=1422998685_c964dfeb01653ae37e4530be78a1de8f
6. Santos PSP, Nunes N, Souza AP, Rezende ML, Nishimori CT, Paula DP, Guerrero NH. Efeitos eletrocardiográficos do butorfanol em cães anestesiados pelo desflurano. *Ciência Rural*. 2004;34(4):1105-1111. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v34n4/a22v34n4.pdf>
7. Santos PSP, Nunes N, Souza AP, Rezende ML, Nishimori CT, Paula DP, Guerrero, PNH. Hemogasometria e variáveis cardiopulmonares após administração do butorfanol em cães anestesiados pelo desflurano sob ventilação espontânea. *Ciência Rural*. 2007;37(2):425-431. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782007000200020&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
8. Keegan RD, Greene SA. Cardiovascular effects of continuous two-hour propofol infusion in dogs. Comparison with isoflurane anesthesia. *Veterinary Surgery*. 1993;22(6):537-543. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-950X.1993.tb00434.x/pdf>
9. Bufalari A, Miller SM, Short CE, Giannoni, G. The use of propofol for induction of anaesthesia in dogs premedicated with acepromazine, butorphanol and acepromazine butorphanol. *New Zealand Veterinary Journal*.

- 1997;45(4):129-134. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/00480169.1997.36012>
10. Dias BP, Araújo MA, Deschk M, Trein TA, Pinheiro NC, Perri SHV, Rodrigues CA, Santos PSP. Effects of a continuous rate infusion of butorphanol in isoflurane-anesthetized horses on cardiorespiratory parameters, recovery quality, gastrointestinal motility and serum cortisol concentrations. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2014;29(12):801-806. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/acb/v29n12/0102-8650-acb-29-12-00801.pdf>
11. Sellon DC, Monroe VL, Roberts MC, Papich MG. Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous intravenous infusion in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 2001;62(2):183-189. Disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.2001.62.183>
12. Clark, RMO, Massone F, Beier, SL. Avaliação algimétrica e sinérgica em cães tratados pela levomepromazina, induzidos pelo tiopental e mantidos pelo sevofluorano, pré-tratados ou não pelo butorfanol. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*. 2005;12(1/3):16-26. Disponível em: <http://www.uff.br/rbcv/ojs/index.php/rbcv/article/view/579/pdf>
13. Muldoon S, Otto JMS, Freas W, Watson RL. The effects of morphine, nalbuphine, and butorphanol on adrenergic function in canine saphenous veins. *Anesthesia and Analgesia*. 1983;62(1):21-28. Disponível em: file:///C:/Users/Administrador/Downloads/The_Effects_of_Morphine,_Nalbuphine,_and.4.pdf
14. Pypendop B, Serteyn D, Verstegen, J. Hemodynamic effects of medetomidine-midazolam-butorphanol and medetomidine-midazolam-buprenorphine combinations and reversibility by atipamezole in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 1996;57(5):724-730. Disponível em: https://apps.webofknowledge.com/Search.do?product=UA&SID=2BF09c501YoQcrVniBR&search_mode=GeneralSearch&prID=8a07e815-b96a-4141-8ed0-a5c7f71286fe
15. Greene SA, Hartsfield, SM, Tyner CL. Cardiovascular effects of butorphanol in halothane-anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 1990;51(8):1276-1279. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/2386328>
16. Lippmann, M. Hemodynamic-effects of propofol. *British journal of anaesthesia*. 1993;71(2):326-327. Disponível em: <http://bj.a.oxfordjournals.org/content/71/2/326.3>
17. Mutoh T, Nishimura R, Sasaki N. Effects of medetomidine-midazolam, midazolam-butorphanol, or acepromazine-butorphanol as premedicants for mask induction of anesthesia with sevoflurane in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2002;63(7):1022-1028. Disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.2002.63.1022>
18. Mazzaferro E, Wagner, AE. Hypotension during anesthesia in dogs and cats: Recognition, causes, and treatment. *Compendium*. 2001;23(8):728-737. Disponível em: http://d1uhp0uy75me04.cloudfront.net/mmah/8c/188988a7b34347a13c54a7f799cff/filePV_23_08_728.pdf
19. Jacobson JD, McGrath CJ, Smith, EP. Cardiorespiratory effects of induction and maintenance of anesthesia with ketamine-midazolam combination, with and without prior administration of butorphanol or oxymorphone. *American Journal of Veterinary Research*. 1994;55(4):543-550. Disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/ajvr.2002.63.1022>
20. Redondo JI, Rubio M, Soler G, Serra I, Soler C, Gómez Villamandos RJ. Normal values and incidence of cardiorespiratory complications in dogs during general anaesthesia. A review of 1281 cases. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 2007;54(9):470-477. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0442.2007.00987.x/pdf>
21. Santos PSP, Nunes N, Rezende, ML, Souza AP, Paula DP, Okamura M. Efeitos cardiorrespiratórios do butorfanol em cães pré-tratados ou não pela levomepromazina. *Ciência Rural*. 2006;36(5):1429-1435. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v36n5/a13v36n5.pdf>