

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ – CÂMPUS UMUARAMA
PROGRAMA DE PRODUÇÃO SUSTENTÁVEL E SAÚDE ANIMAL
MARCO AURÉLIO CAMARGO FONTANELA

EFEITO SEDATIVO DO FENTANIL INTRANASAL EM CÃES

UMUARAMA
MARÇO/2019

MARCO AURÉLIO CAMARGO FONTANELA

EFEITO SEDATIVO DO FENTANIL INTRANASAL EM CÃES

Dissertação apresentada ao Programa de
Produção Sustentável e Saúde Animal da
Universidade Estadual de Maringá.

Área de Concentração:

Saúde Animal

Orientadora:

Profa. Dra. Marilda Onghero Taffarel

UMUARAMA

MARÇO/2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá, PR, Brasil)

F679e Fontanela, Marco Aurélio Camargo
Efeito sedativo do fentanil intranasal em cães /
Marco Aurélio Camargo Fontanela. -- Umuarama, 2019.
50 f. : il. color., figs., tabs.

Orientadora: Profa. Dra. Marilda Onghero
Taffarel.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de
Maringá, Programa de Pós-Graduação em Produção
Sustentável e Saúde Animal, 2019.

1. Fentanil. 2. Opióide. 3. Cão - Sedação. I.
Taffarel, Marilda Onghero, orient. II. Universidade
Estadual de Maringá. Programa de Pós-Graduação em
Produção Sustentável e Saúde Animal. III. Título.

CDD 21.ed. 636.7

Elaine Cristina Soares Lira - CRB 1202/9

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARCO AURÉLIO CAMARGO FONTANELA

Efeito sedativo do fentanil intranasal em cães

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Veterinária pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

COMISSÃO JULGADORA

Profa. Dra. Marilda Onghero Taffarel

Universidade Estadual de Maringá (Presidente)

Prof. Dr. Mauro Henrique Bueno de Camargo

Universidade Estadual de Maringá (Membro)

Prof. Dr. Guilherme Scheiss Cardoso

Universidade Estadual de Londrina (Membro)

Aprovada em: 11 de Março de 2019.

Local da defesa: Sala de Aulas do Mestrado, Campus Regional de Umuarama-UEM

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu avô Manuel Luiz Camargo que pelas falas de minha mãe me ensinou a ser honrado e ao meu querido tio Marcelo José Agostinho pela amizade e por ensinar sobre amor mesmo nas coisas mais simples.

Agredicimentos

A minha mãe Francisca Julia Camargo Dresch, por cada puxão de orelha, cada dia de persistência batalhando para ter seus filhos profissionais, pelo sacrifício imenso para isso, no dia de hoje tenho orgulho de poder estar no seu nível.

Ao meu pai Edmilson Fontanela, por cada “caixa 2” em que pode ajudar, e pelo apoio de preocupações demonstradas para termos uma vida mais confortável e para estar presente pessoalmente.

A minha irmã Maira Laiza Camargo Fontanela, por ter sido minha companheira na cidade de Umuarama e na vida, sei que será uma Engenheira Agrônoma de muito sucesso.

A minha irmã Sara Luiza Camargo Fontanela, por ser também minha companheira de vida, não podia ter tido irmãs melhores.

A minha Avó Benta do Carmo Nunes, por ter sido minha mentora de infância, por cada preocupação com minhas roupas, cada dinheirinho entregue “ultrasecretamente” e por cada bolo que fez com a qualidade de “fazer para o Marco”.

A minha tia Valdineia Fontanela, por me proporcionar cuidados que não estavam em meu alcance e sempre estar cuidando de nós.

A minha querida orientadora Marilda Onghero Taffarel, se hoje sou um anestesilogista veterinário é porque no segundo ano da graduação a olhei com olhos de admiração e vi em quem deveria me espelhar para ser um verdadeiro profissional.

Ao meu amigo e colega Marcos Ferrante, pela amizade inesperada e também a orientação profissional e pessoal durante esse período, fico muito feliz também com suas conquistas.

Ao meu amigo e colega Matheus Dário, pela ajuda prestada ao projeto e pela companhia nesse ano de mestrado e de graduação.

A minha amiga e colega Gabriela Lazari pela ajuda e apoio com o desenrolar do projeto, além dos ensinamentos em cada momento de aperto durante o trabalho voluntário.

Ao meu amigo Durvalino Neto, pelo cuidado com minha irmã e por sempre estender ajuda a qualquer um em qualquer momento.

Aos meus colegas Lucas Pujólli, Juliana Chagas, Mônica de Cuffa, Adilson Cabral, Ana Paula Albuquerque, Thais Cabral, Peri Mesquita e Sheila Jorge pela companhia, amizade e troca de experiência.

A Professora Sheila Wosiacki, pois em cada matéria que a acompanhei confesso ter pensado sobre a possibilidade de trocar minha área.

A Cris, pois é uma pessoa extremamente competente na função que exerce e isso deixa qualquer mestrando mais tranquilo.

A Sociedade de Amparo aos Animais de Umuarama, pelo colaboração dedicada ao projeto e pelo cuidado com os animais da cidade.

E claro, aos cães: Caolho, Dasha, Pema, Chop, Lili, Thor e Slim. Pois sem eles nada teria ocorrido e foram muito mais que apenas animais de um experimento.

Resumo: O fentanil é um opioide μ agonista, com potência de 100 vezes maior que a morfina, que foi sintetizado na busca de maior lipossolubilidade para essa classe. Tem sido um dos fármacos mais utilizados para o tratamento da dor, no entanto também apresenta sedação como efeito de sua administração. Já possui diversas vias de administração com eficácia e segurança provadas para animais. Porém, a via intranasal ainda tem sido uma nova descoberta para a medicina veterinária, sendo que ainda não foi demonstrada as qualidades da mesma para a administração de fentanil em cães. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos sedativos e sobre parâmetros fisiológicos do fentanil administrado pela via intranasal em cães. Para tanto foi recrutada uma população total de seis cães hígidos e realizado um ensaio encoberto com distribuição cruzada de fentanil nas doses de 5,0 / 7,5 / 9,0 mcg/kg intranasais e 5,0 mcg/kg intravenoso, além do controle (NaCl 0,9%) intranasal. A sedação foi avaliada utilizando uma escala validada para a espécie, ainda foram mensuradas as frequências respiratória e cardíaca, a pressão arterial sistólica, tempo de preenchimento capilar, efeitos adversos e dificuldades de aplicação, essas avaliações aconteceram em seis momentos no decorrer de uma hora. A análise estatística foi realizada pelo teste de Tukey para os dados normalmente distribuídos e pelo teste de Friedman para os não normalmente distribuídos, os quais tiveram estabelecida significância estatística em $p < 0,05$. A dosagem de 5,0 mcg/kg intranasal não diferiu do controle em nenhuma análise, já a de 7,5 mcg/kg se comparou a de 5,0 mcg/kg intravenoso apenas quando analisada a área sob a curva do escore sedativo pelo tempo, enquanto a dose de 9,0 mcg/kg foi equivalente a dose de 5,0 mcg/kg intravenoso em todos os testes realizados. Apesar desses resultados estatísticos, todos os tratamentos tiveram sedação clínica presente, o que não foi observado no grupo controle. O pico de ação para via intranasal ocorreu aos 30 minutos após a aplicação e para a via intravenosa aos cinco minutos. Os parâmetros fisiológicos não variaram entre os grupos, no entanto a dose de 5,0 mcg/kg intravenoso promoveu aumento da frequência respiratória, comparado valor basal. Os efeitos adversos foram mais pronunciados no grupo intravenoso, porém a colaboração para aplicação foi diminuindo no decorrer do estudo nos grupos intranasais. Foi possível comprovar a capacidade sedativa do fentanil administrado pela via intranasal em cães hígidos, indicando uma dosagem equipotente e com menores efeitos adversos, comparado a via intravenosa.

Abstract: The Fentanyl is a μ agonist opioid, with a potency of 100 times greater than morphine, and was synthesized in the search for greater liposolubility for this class. It has been one of the drugs most used in the treatment of pain, however it also presents sedation as an effect of its administration. It already has several routes of administration with proven efficacy and safety for animals, but for the intranasal route there are still no studies. The purpose of this study was to evaluate the sedative effects and physiological parameters of fentanyl, administered by the intranasal route in dogs. A total population of six healthy dogs was recruited and a cross-fentanyl cross-over study was performed at doses of 5,0 / 7.5 / 9,0 mcg / kg intranasal and 5 mcg / kg intravenous, in addition to the control (NaCl 0.9 %) intranasal. Sedation was evaluated using a validated scale for the species, respiratory and cardiac frequency, systolic blood pressure, capillary filling time, adverse effects and application difficulties were measured. These evaluations occurred at six moments in the course of one hour. The statistical analysis was performed by the Tukey test for the normally distributed data and the Friedman test for the non-normally distributed, which had a statistical significance of $p < 0.05$. The intranasal 5,0 mcg / kg dosage did not differ from the control in any analysis, whereas the 7.5 mcg / kg dose was compared to that of intravenous 5,0 mcg / kg only when the area under the sedation score curve was analyzed for the time, while the dose of 9 mcg / kg was compared in all trials at a dose of 5,0 mcg / kg intravenously. The peak of action for the intranasal route occurred at 30 minutes after the application and for the intravenous route at five minutes. The physiological parameters did not vary between the groups, however the dose of 5,0 mcg / kg intravenous presented respiratory rate increase compared to baseline. Adverse effects were more pronounced in the intravenous group, however the application collaboration was decreasing during the study in the intranasal groups. It was possible to verify the sedative capacity of fentanyl administered in the intranasal way in healthy dogs, indicating an equipotent dosage and with smaller adverse effects compared to the intravenous route.

SUMÁRIO

1	RESUMO.....	7
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
3	OBJETIVO GERAL.....	11
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
5	MATÉRIAS E MÉTODOS	12
6	RESULTADOS	15
7	DISCUSSÃO.....	20
8	CONCLUSÃO.....	23
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
10	ARTIGO.....	28
11	ANEXOS	49
12	APÊNDICES.....	50

1 RESUMO

O fentanil é um opioide μ agonista, com potência de 100 vezes maior que a morfina, que foi sintetizado na busca de maior lipossolubilidade para essa classe. Tem sido um dos fármacos mais utilizados para o tratamento da dor, no entanto também apresenta sedação como efeito de sua administração. Já possui diversas vias de administração com eficácia e segurança provadas para animais. Porém, a via intranasal ainda tem sido uma nova descoberta para a medicina veterinária, sendo que ainda não foi demonstrada as qualidades da mesma para a administração de fentanil em cães. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos sedativos e sobre parâmetros fisiológicos do fentanil administrado pela via intranasal em cães. Para tanto foi recrutada uma população total de seis cães hígidos e realizado um ensaio encoberto com distribuição cruzada de fentanil nas doses de 5,0 / 7,5 / 9,0 mcg/kg intranasais e 5,0 mcg/kg intravenoso, além do controle (NaCl 0,9%) intranasal. A sedação foi avaliada utilizando uma escala validada para a espécie, ainda foram mensuradas as frequências respiratória e cardíaca, a pressão arterial sistólica, tempo de preenchimento capilar, efeitos adversos e dificuldades de aplicação, essas avaliações aconteceram em seis momentos no decorrer de uma hora. A análise estatística foi realizada pelo teste de Tukey para os dados normalmente distribuídos e pelo teste de Friedman para os não normalmente distribuídos, os quais tiveram estabelecida significância estatística em $p < 0,05$. A dosagem de 5,0 mcg/kg intranasal não diferiu do controle em nenhuma análise, já a de 7,5 mcg/kg se comparou a de 5,0 mcg/kg intravenoso apenas quando analisada a área sob a curva do escore sedativo pelo tempo, enquanto a dose de 9,0 mcg/kg foi equivalente a dose de 5,0 mcg/kg intravenoso em todos os testes realizados. Apesar desses resultados estatísticos, todos os tratamentos tiveram sedação clínica presente, o que não foi observado no grupo controle. O pico de ação para via intranasal ocorreu aos 30 minutos após a aplicação e para a via intravenosa aos cinco minutos. Os parâmetros fisiológicos não variam entre os grupos, no entanto a dose de 5,0 mcg/kg intravenoso apresentou aumento da frequência respiratória comparado valor basal. Os efeitos adversos foram mais pronunciados no grupo intravenoso, porém a colaboração para aplicação foi diminuindo no decorrer do estudo nos grupos intranasais. Foi possível comprovar a capacidade sedativa do fentanil administrado pela via intranasal em cães hígidos, indicando uma dosagem equipotente e com menores efeitos adversos, comparado a via intravenosa.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O fentanil (Figura 1) foi sintetizado no ano de 1960 quando se buscava um opioide mais lipossolúvel que os disponíveis na época, o que seria capaz de elevar a potência e diminuir o período de latência. O fármaco possui atividade preferencialmente sobre os receptores opioides tipo μ , mas também age sobre sítios δ e κ . Sua potência é de 100 vezes a da morfina (SCHUG e TING, 2017; STANLEY, 2014), apresenta curta duração e possui as vias de administração intravenosa, subcutânea, intramuscular e transdérmica com estudos farmacológicos elucidados (KUKANICH e WIESE, 2017).

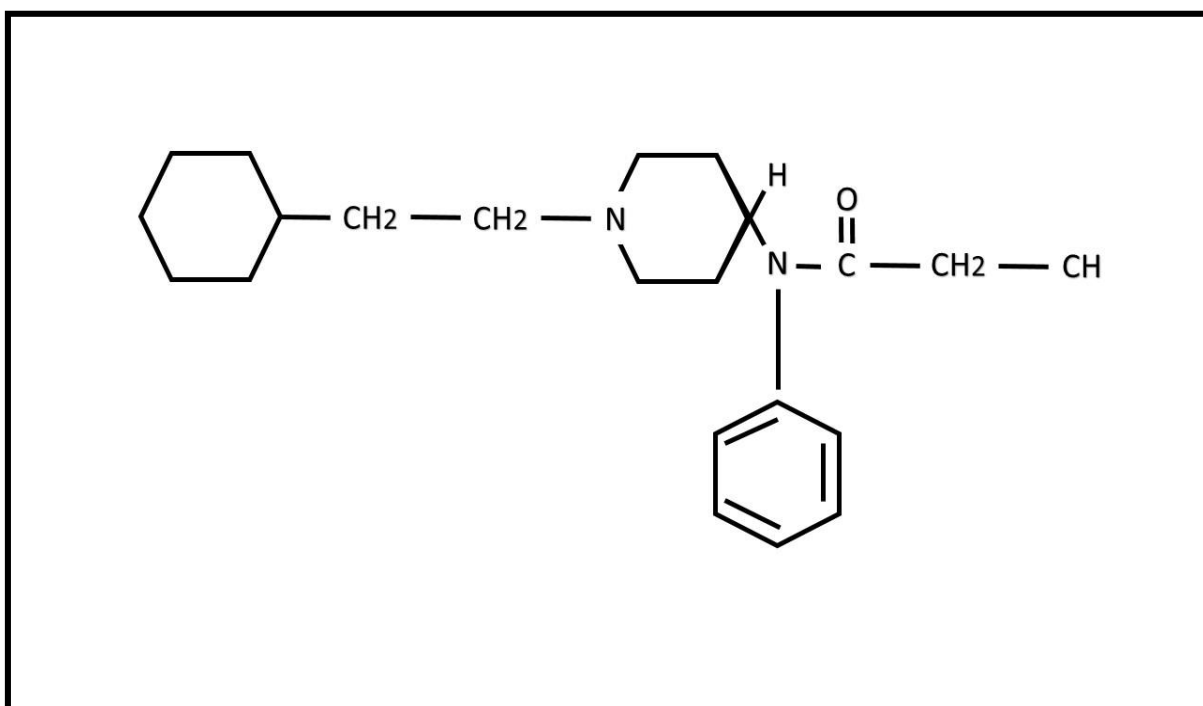


Figura 1. Estrutura química do fentanil (Fonte: Arquivo pessoal, 2019 / Inspirado de STANLEY, 2014).

Atualmente é um dos fármacos mais utilizados no mundo para o tratamento da dor intraoperatória em humanos (STANLEY, 2014). As vantagens do seu uso incluem o rápido início de ação, além da inexistência de metabólitos ativos, que prolongariam os efeitos adversos, tais como: depressão do miocárdio, hipotensão arterial, redução do fluxo sanguíneo coronariano, incluindo também depressão respiratória dose-dependente, diminuição da saturação de O_2 e acidose respiratória e metabólica (RICKARD et al., 2007; CHEW e SHAHARUDIN 2017; FLEET et al., 2017).

A metabolização do fentanil ocorre principalmente por meio do sistema isoenzimático do citocromo P450, por esse motivo o fármaco apresenta intenso e

rápido metabolismo de primeira passagem (SCHUG e TING, 2017; STANLEY, 2014). Já sua eliminação ocorre em sua maioria pela via renal, sendo 10% de maneira inalterada (SCHUG e TING, 2017).

O fentanil é utilizado primordialmente com finalidades analgésicas, sendo que baixas concentrações plasmáticas já são suficientes para suprir a dor de maneira significativa. Apresenta também efeito sedativo (STANLEY, 2014), qual é observado em cães (SANTOS et al., 2018), e mais facilmente mensurada, se comparada a dor, possuindo qualidades e quantidades validadas para a espécie canina (WAGNER et al., 2017).

Quando se trata de efeito sedativo do fentanil em cães, Santos et al. (2018) demonstraram que na dose de 2,5 mcg/kg pela via intramuscular é capaz de atingir escores leves de sedação. O mesmo foi observado por Covey-Crump e Murison (2008) quando utilizado pela via intravenosa como agente co-indutor, no entanto os pacientes haviam recebido previamente morfina e acepromazina. Ainda com escores similares, Amengual et al. (2017) observaram efeito sedativo com o fentanil pela via intravenosa e em infusão contínua (5,0 mcg/kg/h) para analgesia pós-operatória.

Estudos envolvendo animais demonstram a efetividade da aplicação de fármacos intranasais, por exemplo, a biodisponibilidade de tadalafil foi maior para a via intranasal, quando comparada a oral, em cães beagles (Kim et al., 2018). Já Saccone et al. (2016) demonstraram a efetividade analgésica do fentanil pela via intranasal em Macacos Rhesus (*Macaca mulata*). E no que concerne ao efeito sedativo, Marjani et al. (2015) observaram que a associação de cetamina e midazolam produziram efeito sedativo pela via intranasal comparável a via intramuscular. Também Micieli et al. (2017a), comparando as mesmas vias, constataram maior eficácia com o uso de dexmedetomidina pela via intranasal em cães.

É importante ressaltar que nem todos os medicamentos podem atingir níveis terapêuticos adequados quando realizados pela via nasal, apenas os de alta potência e que se apresentem concentrados, posto que baixos volumes já são capazes de saturar a superfície da mucosa e serem escoados da cavidade (WOLFE e BRAUDE, 2010). Outro fator importante é que as propriedades físico-químicas das moléculas não parecem interferir na absorção central e sim na incorporação de

reagentes, como intensificadores de absorção, demonstrando papel importante na qualidade de dispersão da droga (KOZLOVSKAYA et al., 2014).

A alta solubilidade lipídica do fentanil, se comparado com outros opioides, além do baixo potencial de irritação local, permitiram novas formulações com meios de administração transmucosa para humanos, dentre eles sprays nasais (UEBERALL et al., 2016). A administração intranasal de fentanil para alívio da dor tem ganhado espaço na medicina, especialmente em circunstâncias que impedem o correto acesso venoso, ou substituindo as vias subcutânea e transmucosa oral (SHELLARD e RAM, 2015; JABALAMELI et al., 2016; RECH et al., 2017). Esta última já possui farmacocinética para o fentanil em cães, com absorção de 20 a 50% dependendo do pH da solução (STREISAND et al., 1995).

A via transmucosa nasal possui excelente absorção através da mucosa, pelo fato de apenas duas camadas celulares separarem o lúmen nasal do sistema sanguíneo-vascular da mucosa. Essa via não apresenta metabolização hepática de primeira passagem, nem decomposição no trato gastrointestinal (BORLAND et al., 2008; DHURIA et al., 2010; ANDOLFATTO et al., 2013). Existem três rotas possíveis para a cinética da via intranasal para o sistema nervoso central: 1- entrada na circulação sistêmica via mucosa, 2- entrada no bulbo olfatório via transporte axonal e 3- entrada direta via extracelular no cérebro, todas agem em sinergismo e apresentam um período de latência menor que as vias intramuscular, oral e transcutânea (MICIELI et al., 2017a).

A via intranasal possui ainda como vantagem o menor tempo para administração, se comparada a via intravenosa, treinamento mínimo, ou requisito de habilidades especializadas, além de eliminação da necessidade de aparato necessário para punção venosa e eliminação de lesões causadas por agulhas, o que melhora o bem-estar no tratamento (HOLDGATE et al., 2010; SACCONI et al., 2016; MURPHY et al., 2017).

Diversos autores não constataram efeitos adversos quando optado pela aplicação de fármacos através da via intranasal em humanos (MURPHY et al., 2017; YOUNGE et al., 1999). Em cães Micieli et al. (2017a) observaram, além do efeito sedativo mais elevado, inexistência de bradicardia quando administrado dexmedetomidina pela via intranasal, efeito o qual foi constatado pela via intramuscular.

Vários estudos já concluíram a qualidade da administração do fentanil intranasal para pacientes humanos buscando o tratamento da dor em diversas circunstâncias (YOUNGE et al., 1999; BORLAND et al., 2005; BELKOUCH et al., 2015; KERR et al., 2015; HOEFFE et al., 2017; MURPHY et al., 2017; FENSTER et al., 2018) Em cães foi encontrado em busca na literatura, apenas um relato de caso sobre o uso de fentanil pela via intranasal, o qual apresentou efeito analgésico para síndrome da cauda equina. Tendo controle total da dor após sete minutos (MICIELI et al., 2017a, b).

Como já demonstrado, a administração intranasal de fentanil possui diversas vantagens analgésicas em humanos, principalmente para manter o bem-estar na pediatria, além de apresentar efeitos adversos menos pronunciados quando comparado às demais vias. Ainda, a via intranasal, já vem sendo estudada na medicina veterinária e em cães, apresentando também pontos positivos. Por isso se justifica um ensaio para avaliar a real aplicabilidade da via intranasal para uso de fentanil em cães.

3 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos sedativos e sobre os parâmetros fisiológicos do fentanil quando administrado pela via intranasal em cães.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Qualificar a eficiência sedativa de diversas doses da utilização de fentanil em cães pela via intranasal.
- 2- Quantificar a dosagem equipotente em efeito sedativo para a administração de fentanil pela via intranasal comparada com a via intravenosa na dosagem de 5,0 mcg/kg.
- 3- Avaliar os efeitos do fentanil sobre os parâmetros de frequência respiratória e cardíaca, pressão arterial sistólica e tempo de preenchimento capilar, comparando a administração pela via intravenosa e intranasal nas dosagens equipotentes.
- 4- Reputar os efeitos adversos e as dificuldades de aplicação impostas pela utilização de cada uma das vias.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo conselho de ética da Universidade Estadual de Maringá sob protocolo CEUA/2747150418. O consentimento informado de participação dos animais incluídos no estudo foi tomado de cada tutor.

A análise de potência foi utilizada para determinar o número mínimo de repetições para cada tratamento para ter uma chance de 90% (nível α 0,05) para detectar uma diferença média de 1,8 pontos em escala de sedação entre os tratamentos, com um desvio padrão de 0,75. Os cálculos foram baseados em estudo piloto e indicaram a necessidade de seis repetições por tratamento.

Dessa forma, foram recrutados seis cães sem raça definida, quatro fêmeas (duas não esterilizadas) e dois machos (ambos não esterilizados) com peso médio de 10,2 Kg ($\pm 2,4$). Os mesmos foram classificados como estado físico I de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA HOUSE OF DELEGATES, 2014). Foram considerados hígidos através de escore corporal e avaliação clínica normal, além de exames laboratoriais (hemograma, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, uréia e creatinina) dentro dos valores de referência para a espécie (NELSON e COUTO, 2015). Durante a triagem, que ocorreu 15 dias antes do experimento, cães com comportamentos agressivo e/ou medroso foram excluídos e ainda foi administrado vermífugo nos selecionados, o que pode ser visualizado no Apêndice I.

O estudo foi conduzido nas dependências do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Maringá em uma sala isolada da rotina clínica. Os animais foram recebidos pelo menos quatro horas antes da avaliação da sedação e receberam uma cama de tamanho adequado, além de disporem de água e alimentação à vontade, buscando maior tranquilidade e conforto. No entanto, não houve controle de temperatura, umidade, luz e condições do clima.

Antes do procedimento foi realizada restrição alimentar de quatro horas, bem como limpeza das cavidades nasais com uso de solução fisiológica uma hora antes do procedimento.

Realizaram-se cinco tratamentos, distribuídos aleatoriamente, em configuração cruzada, com um período de depuração farmacológica de sete dias, essa distribuição pode ser vista no anexo I. Sendo os tratamentos:

- GC (solução salina intranasal / grupo controle).

- N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg).
- N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg).
- N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg).
- V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg).

O escore de sedação foi avaliado por um anestesista experiente, o qual não possuía conhecimento do peso exato dos animais e recebia o volume total do fármaco para cada aplicação, de um coordenador responsável pela logística experimental, os fármacos não foram diluídos e o volume do grupo controle foi fixado ao mesmo dos grupos N5 e V5.

Para avaliação de sedação os animais foram alocados em uma sala pequena (4x3 metros), buscando melhor conforto e liberdade para movimentar-se espontaneamente, contendo uma cama de tamanho adequado, caso o animal sentisse vontade de deitar, com dois avaliadores do estudo presentes, e com baixa luminosidade. Essas avaliações ocorreram sempre no período vespertino visando manter de maneira similar o ciclo circadiano dos animais.

Para a administração intranasal, o volume total de fentanil (Fentanest; Cristália, BR) foi dividido igualmente entre as narinas. Após a aplicação os animais tiveram a cabeça mantida em aclave durante 60 segundos para obter uma melhor absorção. O avaliador da sedação foi mantido encoberto aos tratamentos intranasais.

Para obter melhor colaboração do animal a aplicação intranasal ocorreu em uma sala de procedimentos e se necessário foi amparada de técnica para aplicação intranasal desenvolvida no decorrer do estudo, a qual pode ser observada na figura 2.

Quando se tratando da via intravenosa, o volume total de fármaco foi administrado através de cateterismo da veia cefálica do membro torácico direito com administração em exato um minuto, seguida de lavagem do cateter com solução de NaCl 0,9%.

A avaliação da sedação ocorreu por meio de escala desenvolvida por Grint et al. (2009), validada por Wagner et al. (2017), onde as pontuações significam: 0-3 sedação superficial/nenhuma, 4-12 sedação moderada e 13 + sedação profunda. E os itens da escala foram seguidos sempre na mesma ordem, como é demonstrado no Anexo I: observação para a postura espontânea (a uma distância de 150 cm),

resposta ao ruído (avaliada com um clicker [i-Click Clicker®] aproximadamente 150 cm da cabeça), posição do olho, reflexo palpebral, tônus de mandíbula e retração da língua (nesse momento foi avaliado também coloração de mucosa e tempo de preenchimento capilar (TPC)), a resistência quando colocada em decúbito lateral e uma observação final de aparência/atitude geral.

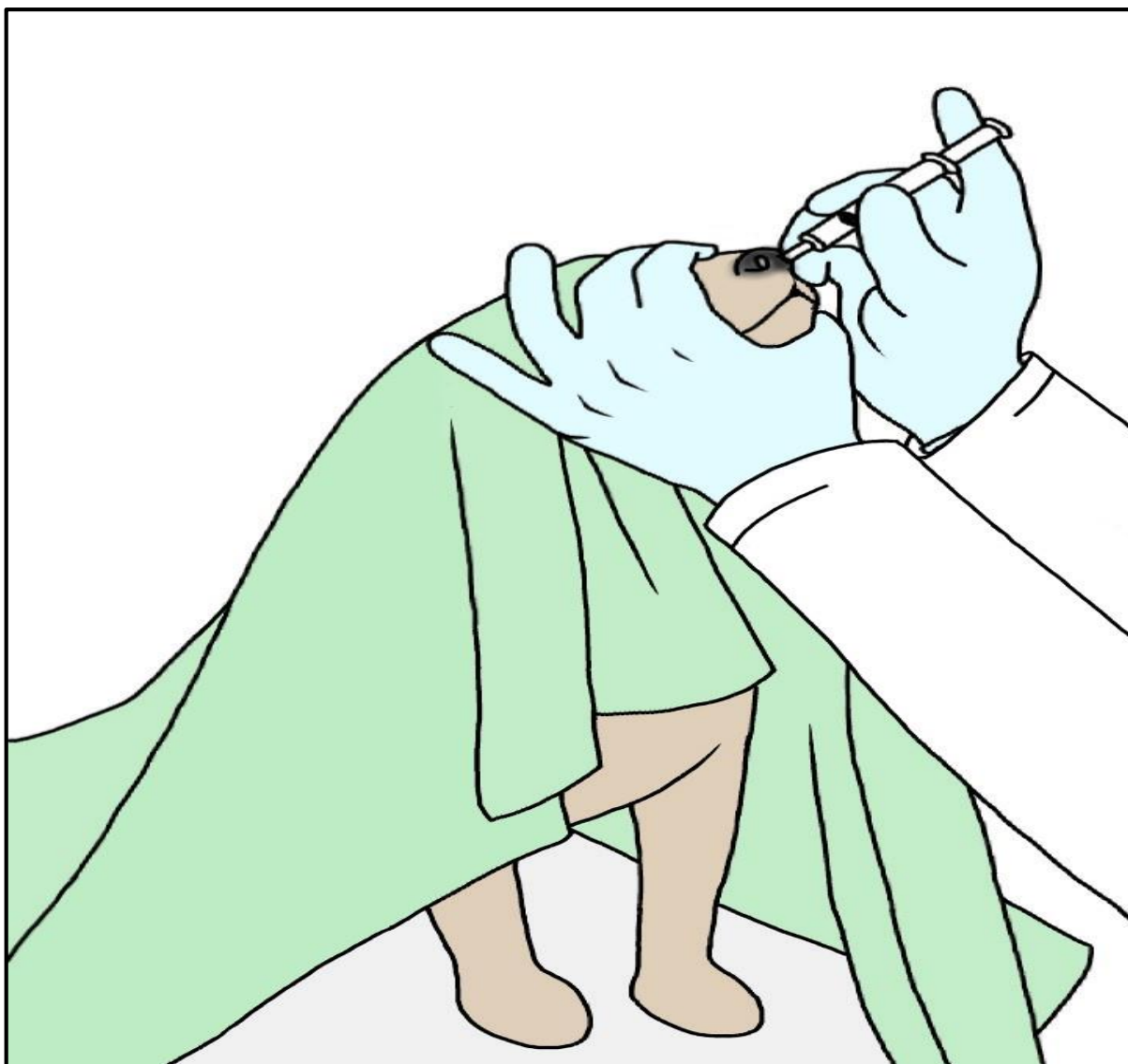


Figura 2. Técnica para melhor colaboração do paciente canino quando optada administração intranasal de fármacos: Cobrir os olhos e o corpo com um cobertor ou toalha, segurar o focinho firmemente e aproximar a seringa lentamente (um ajudante pode segurar também o corpo do animal, aumentando a colaboração) (Fonte: Arquivo pessoal, 2019).

Os pacientes foram submetidos à avaliação de frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (FR) em movimentos por minuto (mpm) (ambos por auscultação torácica) e pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg, por meio de *doppler* ultrassônico (Parks Medical model 810; Parks

Medical Eletronics, EUA) com probe posicionada sobre a artéria dorsal podal e manguito (medindo de 40 a 50% a circunferência do membro) posicionado acima do tarso, ambos em membro pélvico esquerdo.

Todas as avaliações ocorreram em seis momentos, a distribuição das mesmas é apresentada no Apêndice II, sendo eles cinco minutos antes da aplicação dos fármacos (T-5), cinco minutos após a aplicação (T5), 15 minutos após a aplicação (T15) e a cada 15 minutos nos tempos subsequentes (T30, T45 e T60 respectivamente).

Foram computadas possíveis reações adversas e dificuldades durante a aplicação para ambas as vias no decorrer de todo o estudo.

Os dados coletados foram registrados em planilha computadorizada (Microsoft Excel 2013; Microsoft Corporation, EUA) e importados para programa de análise estatística (BioEstat; Instituto Mamirauá, BRA; disponível gratuitamente em www.mamiraua.org.br). Todos os dados foram analisados quanto a normalidade pelo teste Shapiro-Wilk. A comparação entre as máximas de escores entre os grupos, as comparações ponto-a-ponto dos escores de sedação entre os diferentes tempos em cada tratamento, além da análise ponto-a-ponto dos escores de sedação entre os tratamentos e a análise do tempo de latência para observação efetiva da sedação foram analisadas pelo teste de Friedman. A análise de dados dos escores no decorrer dos tempos, comparando os tratamentos, foi realizada pela área sob a curva e usando o teste de Tukey. Para analisar os parâmetros fisiológicos ponto-a-ponto em cada tratamento e entre os mesmos foi realizado teste de Friedman. E a análise dos efeitos adversos foi realizada por estatística descritiva. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos em todas as análises

6 RESULTADOS

Foi possível demonstrar que houve diferença significativa entre os escores máximos de sedação dos grupos V5 e GC ($p < 0,05$) demonstrando a efetividade sedativa para a via intravenosa de fentanil 5,0 mcg/kg usado de maneira isolada. Também foi possível demonstrar a efetividade da utilização da via intranasal para o mesmo princípio através de diferença significativa nos escores máximos sedativos entre os grupos N9 e GC ($p < 0,05$). A distribuição dos escores máximos de sedação pode ser observada na Figura 3.

Os escores sedativos para cada tratamento foram distribuídos pelo tempo como apresentado na Tabela 1. A análise dos valores de área sob a curva dos escores sedativos pelo tempo de cada animal, a qual quantifica o período de efeito sedativo de cada tratamento, demonstrou que as amostras apresentavam distribuição paramétrica e que houve diferença significativa entre os grupos N7,5 / N9 / V5 e o grupo controle ($p < 0,05$). O que pode ser observado na Figura 4.

Figura 3. Distribuição dos escores máximos de sedação em cães saudáveis observados nos tratamentos GC (solução salina intranasal), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg) (Fonte: Levantamento de dados, 2018). *Houve diferença significativa com o grupo controle ($p < 0,05$) **Linha vermelha: abaixo valor onde se considera pouca ou nenhuma sedação através da escala utilizada.

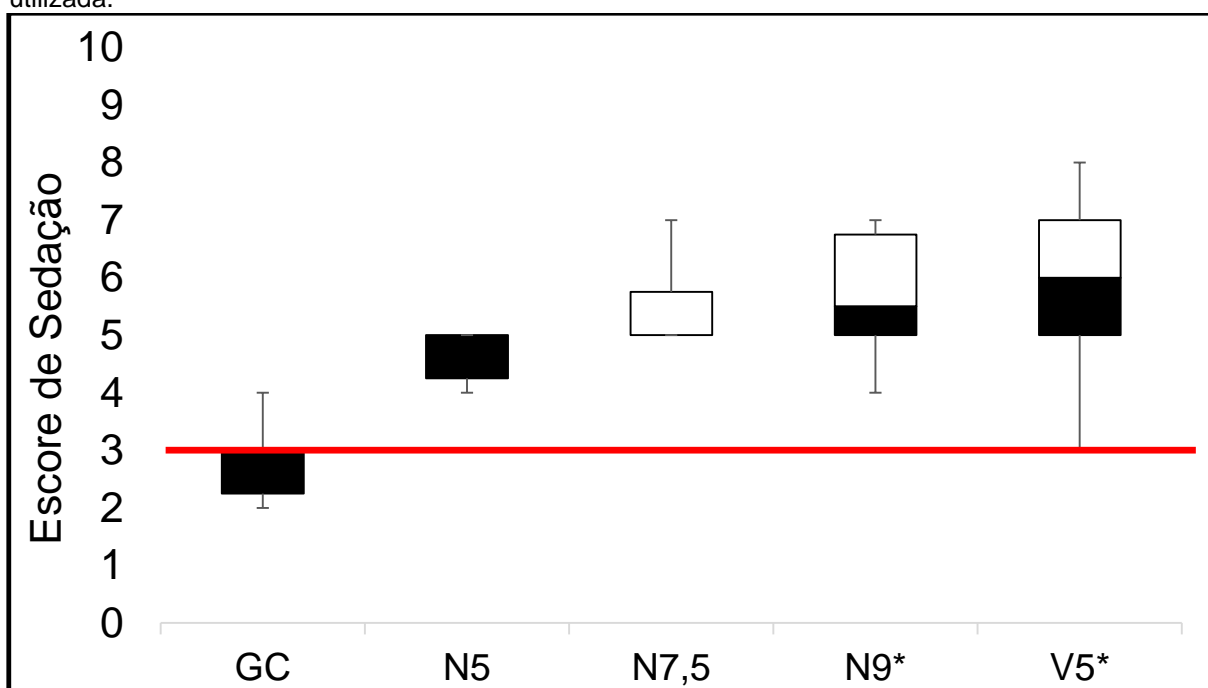


Tabela 1. Escores de sedação apresentados em mediana (valor máximo e mínimo) em cães para os tratamentos GC (solução salina intranasal), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg), T-5 (cinco minutos antes da aplicação), T5 (cinco minutos após a aplicação), T15 (15 minutos após a aplicação) T30, T45 e T60 (cada 15 minutos nos tempos subsequentes, respectivamente) (Fonte: Levantamento de dados, 2018).

Tratamentos	Tempos					
	T-5	T5	T15	T30	T45	T60
GC	0	0	1 (0-3)	2,5 (0-4)	2,5 (0-3)	2 (0-3)
N5	0	0 (0-1)	2,5 (0-3)	5 (3-5)	3 (2-4)	0,5 (0-2)
N7,5	0	1 (0-2)	3,5 (2-4)	5 (2-7)	3 (2-4)	2 (1-4)
N9	0	0,5 (0-3)	3,5 (1-4)	6 (4-7)	3,5 (1-6)	1,5 (0-3)
V5	0	5 (2-8)	5 (2-6)	3 (2-7)	2,5 (1-7)	1,5 (0-7)

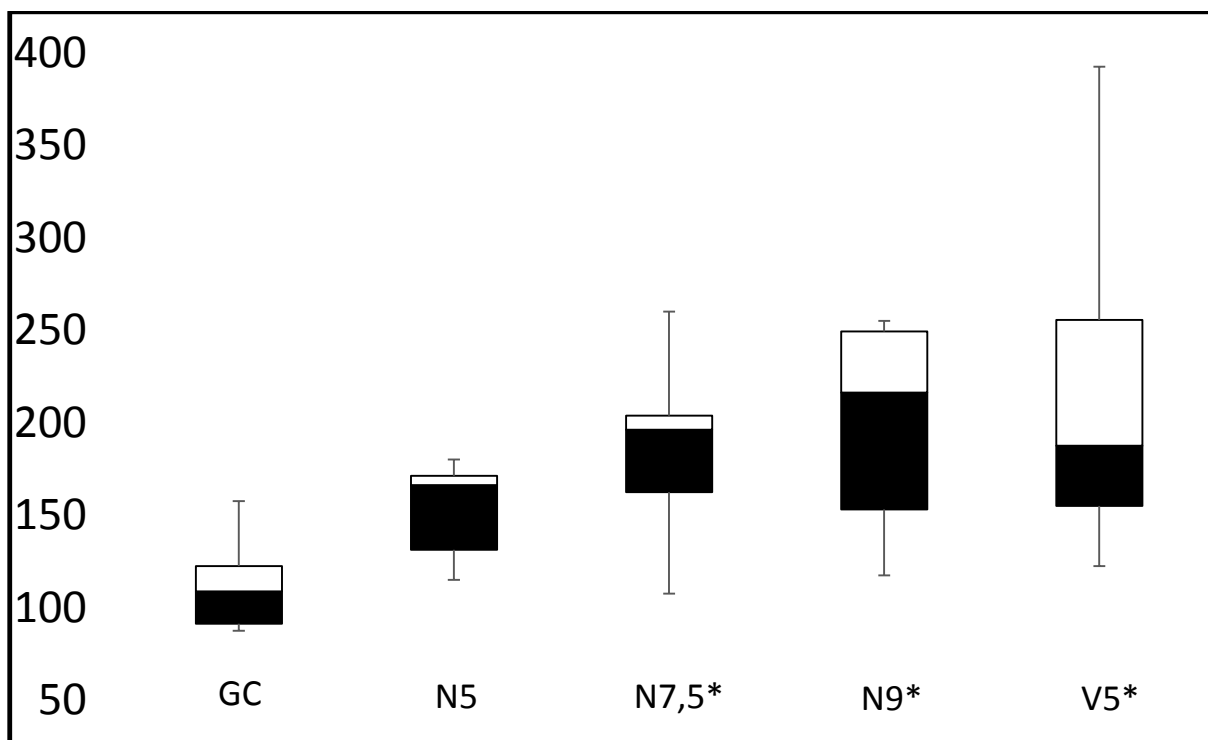


Figura 4. Distribuição valores de área sob a curva dos escores de sedação em cães para os tratamentos GC (solução salina intranasal), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg) (Fonte: Levantamento de dados, 2018). *Diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle.

No que diz respeito ao tempo de latência para o efeito sedativo, pode se observar que o grupo V5 obteve diferença significativa ao grupo GC ($p < 0,05$) no momento T5, se mantendo até T15. Já o tratamento N9 apresentou diferença significativa ao grupo GC ($p < 0,05$) no momento T30. No entanto, todos os grupos apresentaram valores significativamente elevados no momento T30 em relação ao seu próprio basal. Para melhor visualização da distribuição dos escores de sedação pelo tempo podemos observar a figura 5.

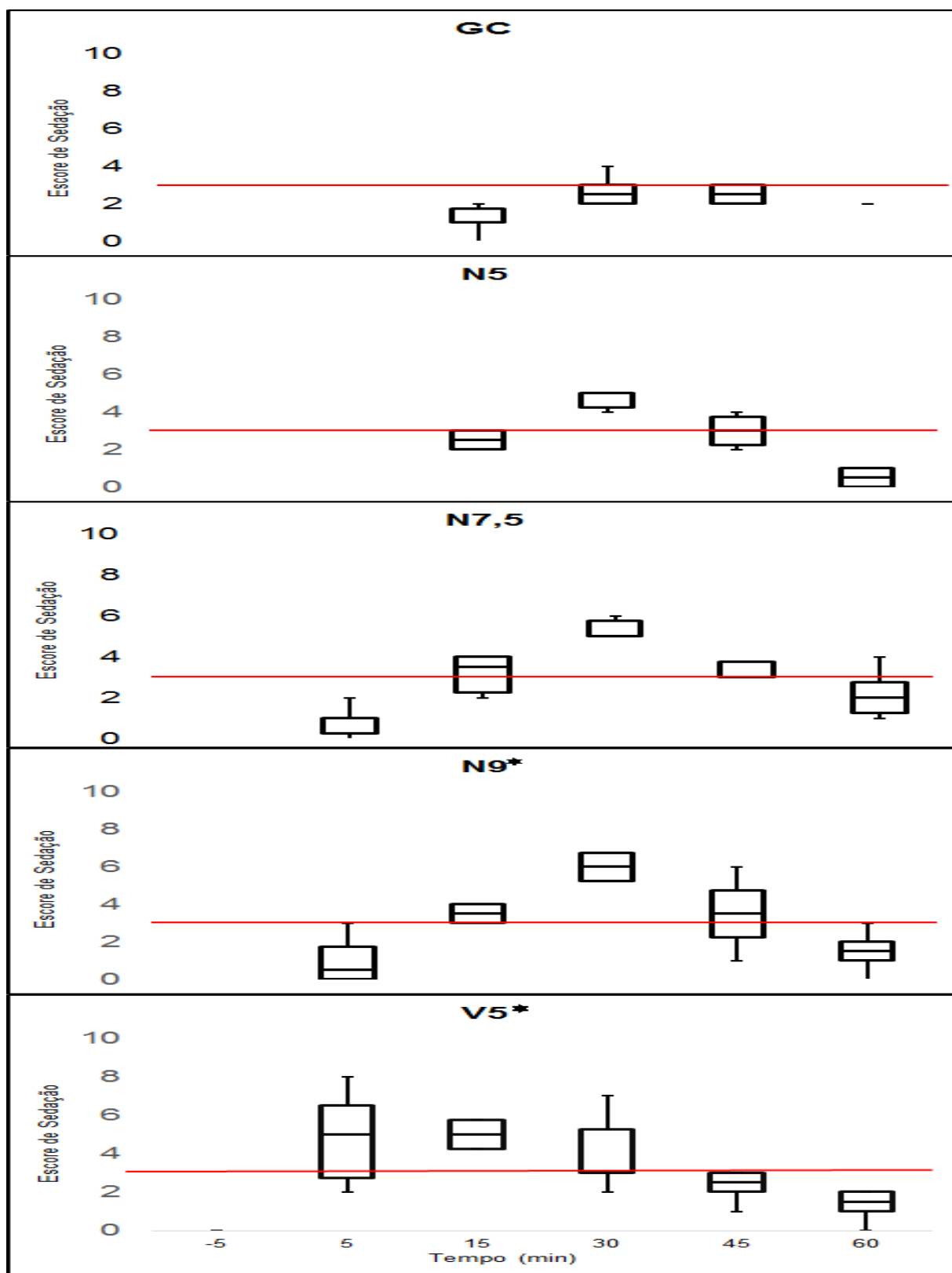


Figura 5. Distribuição dos escores de sedação observados nos diferentes tempos (min) em cães para os tratamentos GC (solução salina intranasal), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg). Houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre V5 e GC (controle) nos tempos cinco e 15, ainda entre N9 e controle no tempo 30 (Fonte: Levantamento de dados, 2018). *Linha vermelha: abaixo valor onde se considera pouca ou nenhuma sedação através da escala utilizada.

Quanto aos parâmetros fisiológicos pode-se observar que não houve diferença significativa entre os tratamentos e o controle para as variáveis FR, FC, PAS e TPC quando comparado em cada momento avaliado. No entanto, apenas o tratamento V5 foi capaz de aumentar a FR significativamente ($p < 0,05$) quando se tratando do valor basal para o grupo tratado. Já os valores basais de FC tiveram diferença significativa ($p < 0,05$) dos valores demonstrados em todos grupos com o decorrer do tempo. A distribuição dos valores fisiológicos no decorrer do tempo para cada tratamento pode ser observada na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros fisiológicos em cães (medianas e valor máximo e mínimo) para os tratamentos GC (solução salina intranasal), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg), nos tempos T-5 (cinco minutos antes da aplicação), T5 (cinco minutos após a aplicação), T15 (15 minutos após a aplicação) T30, T45 e T60 (cada 15 minutos nos tempos subsequentes, respectivamente) (Fonte: Levantamento de dados, 2018).

Variável	Tratamento	Tempos					
		T-5	T5	T15	T30	T45	T60
Frequência Respiratória (mpm)	GC	36 (28-48)	44 (24-76)	42 (32-68)	42 (20-60)	32 (20-76)	36 (24-40)
	N5	34 (24-52)	34 (20-72)	34 (24-72)	32 (20-48)	28 (24-48)	28 (20-40)
	N7,5	38 (20-52)	40 (16-140)	50 (16-140)	28 (16-68)	38 (16-52)	30 (12-52)
	N9	32 (28-60)	30 (28-100)	46 (32-104)	52 (24-80)	42 (28-42)	36 (24-36)
	V5	28 (24-40) ^a	46 (32-140) ^b	50 (32-140) ^b	38 (20-140) ^{ab}	36 (24-60) ^{ab}	28 (20-36) ^{ab}
Frequência Cardíaca (bpm)	GC	132 (116-192) ^a	124 (88-140) ^b	110 (88-132) ^b	112 (84-140) ^b	102 (88-132) ^b	112 (84-128) ^b
	N5	132 (108-200) ^a	108 (92-140) ^b	100 (88-136) ^b	94 (76-120) ^b	96 (84-140) ^b	108 (88-152) ^b
	N7,5	124 (96-224) ^a	102 (76-124) ^b	110 (72-120) ^b	94 (64-108) ^b	88 (60-104) ^b	91 (60-108) ^b
	N9	142 (100-172) ^a	120 (72-132) ^b	108 (72-120) ^b	104 (80-120) ^b	102 (84-116) ^b	100 (80-112) ^b
	V5	114 (104-192) ^a	98 (44-144) ^b	96 (56-140) ^b	96 (60-152) ^b	96 (80-144) ^b	96 (88-164) ^b
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	GC	137 (100-170)	148 (122-164)	136 (100-148)	137 (120-154)	141 (110-146)	126 (118-126)
	N5	138 (123-150)	147 (120-170)	141 (118-156)	144 (118-158)	140 (110-150)	136 (98-148)
	N7,5	130 (122-166)	134 (122-152)	134 (108-152)	125 (118-156)	124 (118-150)	134 (120-160)
	N9	139 (100-158)	142 (110-164)	149 (128-166)	137 (128-152)	130 (116-150)	132 (116-158)
	V5	127 (90-164)	152 (116-160)	153 (120-168)	150 (124-168)	140 (88-170)	142 (140-160)
Tempo de Preenchimento Capilar (s)	GC	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2	2
	N5	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)
	N7,5	2	2	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)
	N9	2	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)
	V5	2	2 (1-3)	1,5 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)

Letras diferentes indicam diferença estatística.

Os efeitos adversos observados estão tabulados na Tabela 3 para melhor visualização. Notou-se que a colaboração dos pacientes para aplicação intranasal foi diminuindo ao longo dos dias de estudo, o que foi contornado com o desenvolvimento de técnica para aplicação apresentada na figura 1, a qual era utilizada apenas após prévia tentativa de aplicação.

Um animal apresentou bradicardia severa após cinco minutos da aplicação intravenosa, sendo revertida com a utilização de atropina na dose de 0,044 mg/Kg pela via intramuscular.

Tabela 3. Efeitos adversos e revés de aplicação apresentados na população total de cães (N=6) nos tratamentos GC (solução salina intranasal), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg) (Fonte: Levantamento de dados, 2018).

Efeitos adversos	Tratamentos				
	GC	N5	N7,5	N9	V5
Aplicação					
Dor*	0	0	0	0	4
Baixa Colaboração	2	2	3	2	1
Após aplicação					
Espirros	1	3	3	3	0
Engasgos	1	0	0	0	0
Ofegante	3	0	3	5	6
Flatulência	0	0	0	1	3
Sialorréia	0	0	0	0	1
Defecação	0	0	0	0	2
Outros					
Bradicardia Severa	0	0	0	0	1

* Apresentada no momento da colocação do cateter intravenoso necessário para a administração do fármaco.

7 DISCUSSÃO

Existem diversas características no estudo da dor que servem de entrave para um ensaio buscando demonstrar a utilização para uma nova via de administração. Como exemplo podem ser citadas as diferenças claras da fisiologia de um paciente saudável, induzido ou não ao processo doloroso, e um já

cl clinicamente enfermo. Além disso, a resposta individual frente a dor pode afetar a demonstração dos sinais de dor pelo animal (MCKUNE et al., 2017). Assim, o tamanho e dispersão da amostra poderiam impossibilitar um ensaio mais fidedigno. Já a sedação pode ser uma alternativa viável para demonstrar a farmacodinâmica de uma nova via de administração, por ser mais facilmente mensurada, se comparada a dor, possuindo qualidades e quantidades validadas para a espécie canina (WAGNER et al., 2017).

Segundo Wolfe e Braude (2010) a concentração do fármaco é diretamente proporcional à qualidade do efeito de um medicamento administrado pela via intranasal, já o volume administrado, é inversamente proporcional. Sendo assim optou-se em manter a concentração do fármaco como variável padronizada para todas as administrações.

A administração de fentanil de maneira isolada foi capaz de atingir escores sedativos, assim como o apresentado por Santos et al. (2018), tanto pela via intravenosa (COVEY-CRUMP e MURISON 2008), quanto pela via intranasal de maneira significativa. Porém, amparado de escala para avaliar sedação validada para cães foi possível qualificar esse escore como sendo uma sedação moderada, para as dosagens de 5,0 mcg/kg intravenoso e 9,0 mcg/kg intranasal, as quais foram equipotentes para esse critério.

Não obstante, quando analisadas as áreas sob a curva que quantificam o escore sedativo em relação ao tempo, não houve diferença entre o grupo controle e o grupo N5, resultado que confirma a baixa eficácia da dosagem de 5,0 mcg/kg pela via intranasal. No entanto, para a dosagem de 7,5 mcg/kg intranasal se apresentou equipotente a dose de 5,0 mcg/kg pela via intravenosa nesse quesito, o que indica efetividade sedativa da dosagem de 7,5 mcg/kg intranasal quando analisada a distribuição por todo o período.

Os períodos de latência obtidos para o efeito sedativo com a administração intravenosa e intranasal de fentanil foram de cinco e 30 minutos, respectivamente. Micieli et al. (2017a, b) referiram sete minutos como período de latência analgésica para a via intranasal. O que pode indicar que a analgesia ocorra antes da sedação para essa via de administração, uma vez que, como citado por Stanley (2014), baixas concentrações plasmáticas de fentanil já são capazes de suprimir a dor de maneira significativa. Além disso, existe uma variabilidade de efeitos apresentados pelos opioides, frente a diversos fatores, dentre eles os diferentes graus e causas de

dor (KUKANICH e WIESE, 2017), e neste estudo os pacientes não apresentavam dor previamente.

Observou-se que o grupo controle também apresentou elevação nos escores sedativos, o que ocorreu pela tranquilidade imposta ao ambiente e a sensibilidade da escala utilizada. Essa elevação ocorreu aos 30 minutos do decorrer do estudo e, por ser tempo de pico para todos os tratamentos intranasais, indica a importância de um ambiente tranquilo para realização dos procedimentos clínicos, como citado por Smith (2017).

Essa elevação dos valores sedativos do grupo controle foi capaz de se igualar estatisticamente aos grupos que receberam fentanil intranasal na dosagem de 5,0 e 7,5 mcg/kg, no entanto o grupo que recebeu solução salina foi o único que se distribuiu essencialmente dentro do limite de pouca e nenhuma sedação pela tabela adotada. Já os demais grupos ultrapassaram esse limiar, apresentando clinicamente efeito sedativo moderado.

Não houve queda expressiva dos parâmetros hemodinâmicos nos diferentes tratamentos, o que se aproxima do trazido por Murphy et al. (2017) e Younge et al. (1999) para pacientes humanos. Pode se observar valores significativamente mais elevados de FC na primeira avaliação, o que é justificado pela manipulação inicial e pela diminuição da resposta do animal aos estímulos externos quando utilizado o fentanil.

Por outro lado, a FR apresentou valores desviados do fisiológico para espécie (NELSON e COUTO, 2015), esse fato pode ser justificado pela temperatura relativamente elevada da região do estudo – justificável pela não diferença entre o grupo controle e os demais tratamentos. Além disso, o uso de opioides em cães altera o centro termorregulador do hipotálamo, e comumente é observado respiração ofegante em poucos minutos após a administração dessa classe (KUKANICH e WIESE, 2017). O aumento desse parâmetro foi observado neste estudo no grupo que recebeu fentanil pela via intravenosa, indicando que esse efeito possa ter relação com o rápido aumento da concentração plasmática de opioides.

O aparato necessário para a administração intranasal foi relativamente menor se comparado com a via intravenosa, ainda os animais apresentavam dor no momento da colocação do cateter intravenoso, padrão semelhante ao apresentado em humanos (ANDOLFATTO et al., 2013).

A colaboração para administração foi reduzida ao longo do estudo quando optado pela via intranasal, possivelmente pelo aprendizado dos animais pelas aplicações sucessivas, o que não é esperado com a utilização na rotina clínica. Ainda foi possível observar que os espirros foram mais frequentes nos grupos que receberam fentanil pela via intranasal, o que pode indicar um incomodo com a aplicação do fármaco, o qual não significa necessariamente irritação da mucosa.

Os demais efeitos adversos definidos foram pouco frequentes ou inexistentes quando utilizada a administração intranasal de fentanil, o que demonstra a segurança para a utilização dessa via em cães hípidos.

8 CONCLUSÃO

A administração de fentanil pela via intranasal foi capaz de produzir efeitos clínicos sedativos em cães hípidos para todas as dosagens desse estudo, com a dose de 9 mcg/kg intranasal apresentando equivalência a dose de 5 mcg/kg intravenosa.

A administração intranasal de fentanil ainda se manteve sem alterações significativas na frequência respiratória e cardíaca, pressão arterial sistólica e tempo de preenchimento capilar, não apresentando efeitos adversos importantes nesses animais.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASA HOUSE OF DELEGATES, ASA Physical Status Classification System. **American Society of Anesthesiologists**, 2014.

AMENGUAL, M.; LEIGH, H.; RIOJA E. Postoperative respiratory effects of intravenous fentanyl compared to intravenous methadone in dogs following spinal surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 5, p. 1042-1048, 2017.

ANDOLFATTO, G.; WILLMAN, E.; JOO, D.; MILLER, P.; WONG, W.; KOEHN, M.; DOBSON, R.; ANGUS, E.; MOADEBI, S. Intranasal Ketamine for Analgesia in the Emergency Department: A Prospective Observational Series. **Society for Academic Emergency Medicine**, v. 20, n. 10, p. 1050-1054, 2013.

BELKOUCH, A.; ZIDOUH, S.; RAFAI, M.; CHOUAIB, N.; SIRBOU, R.; ELBOUTI, A.; BAKKALI, H.; BELYAMANI, L. Does intranasal fentanyl provide efficient analgesia for renal colic in adults?. **The Pan African Medical Journal**, v. 20, p. 407, 2015.

BORLAND, M. L.; BERGESIO, R.; TURNER, S.; WOODSER, S. Intranasal fentanyl is na equivalente analgesic to oral morphine in paediatric Burns patients for dressing changes: a randomised Double blindcrossover study. **Journal of the International Society for Burn Injuries**, v. 31, n. 7, p. 831-837, 2005.

BORLAND M. L.; CLARK L. J.; ESSON A. Comparative review of the clinical use of intranasal fentanyl versus morphine in a paediatric emergency department. **Emergency Medicine Australiasia**, v. 20, n. 6, p. 515–520, 2008.

CHEW, K. S.; SHAHARUDIN, A. H. An open-label randomised controlled Trial on the efficacy of adding intranasal fentanyl to intravenous tramadol in patients with moderate to severe pain following acute musculoskeletal injuries. **Singapore Medicine Journal**, v. 58, n. 10, p. 601-605, 2017.

COVEY-CRUMP, G. L.; MURISON, P. J. Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n.6, p. 463-472, 2008.

DHURIA, S. V.; HANSON L. R.; FREY W. H. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, p.1654-1673, 2010.

FENSTER, D. B.; DAYAN, P. S.; BABINEAU, J.; APONTE-PATEL, L.; TSZE, D. S. Randomized Trial of Intranasal Fentanyl Versus Intravenous Morphine for Abscess Incision and Drainage. **Pediatric Emergency Care**, v. 34, n. 9, p. 607-612, 2018.

FLEET, J. A.; JONES, M.; BELAN, I. Taking the alternative route: Women's experience of intranasal fentanyl, subcutaneous fentanyl or intramuscular pethidine for labour analgesia. **Midwifery**, v. 53, p 15-19, 2017.

GRINT, N. J.; BURFORD, J.; DUGDALE, A. H. Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs?. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 6, p. 62-66, 2009.

HOLDGATE, A.; CAO, A.; LO, K. M. The Implementation of Intranasal Fentanyl for Children in a Mixed Adult and Pediatric Emergency Department Reduces Time to Analgesic Administration. **Society for Academic Emergency Medicine**, v. 17, n. 2, p. 214-217, 2010.

HOEFFE, J.; DOYON TROTTIER, E.; BAILEY, B.; SHELLSHEAR, D.; LAGACE, M.; SUTTER, C.; BABI, F. E. Intranasal fentanyl and inhaled nitrous oxide for fracture reduction: the FAN observational study. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 35, n. 5, p. 710-715, 2017.

JABALAMELI, M.; TALAKOUB, R.; ABEDI, B.; GHOFRANI, Z. A Randomized Controlled Trial Comparing The Effect Of Intravenous, Subcutaneous, And Intranasal Fentanyl For Pain Management In Patients Undergoing Cesarean Section. **Advanced Biomedical Research**, v. 5, 2016.

KERR, D.; TAYLOR, D.; EVANS, B. Patient-controlled Intranasal Fentanyl Analgesia: A Pilot Study to Assess Practicality and Tolerability During Child birth, **International Journal of Obstetric Anesthesia**, v.24, n. 2, p. 117-123, 2015.

KIM, J.; KIM, M.; BAEK, I. Enhanced Bioavailability of Tadalafil after Intranasal Administration in Beagle Dogs. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 4, p. 187, 2018.

KOZLOVSKAYA, L.; ABOU-KAOUD, M.; STEPENSKY, D. Quantitative analysis of drug delivery to the brain via nasal route. **Journal of Controlled Release**, v. 189, p. 133-140, 2014.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J. Opioides. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 5 ed. 2017. p. 199-219.

MARJANI, M.; AKBARINEJAD, V.; BAGHERI, M. Comparison of intranasal and intramuscular ketamine midazolam combination in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46, p. 178-181, 2015.

MCKUNE, C. M.; MURRELL, J. C.; NOLAN, A. M.; WHITE, K. L.; WRIGHT, B. D. Nociceção e Dor. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 5 ed. 2017. p. 576-618.

MICIELI, F.; SANTANGELO, B.; REYNAUD, F.; MIRRA, A.; NAPOLEONE, G.; VALLE, G. D.; PORTIER, K. G.; VESCE, G. Sedative and cardiovascular effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 703-709, 2017a.

MICIELI, F.; SANTANGELO, B.; NAPOLEONE, G.; DIDONA, F.; MENNONNA, G.; VESCE, G. Intranasal fentanyl for acute severe pain episodes control in a dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.44, n. 4, p. 1400-1401, 2017a, b.

MURPHY, A. P.; HUGHES, M.; MCCOY, S.; CRISPINO, G.; WAKAI, A.; O'SULLIVAN, R. Intranasal fentanyl for the prehospital management of acute pain in children. **European Journal of Emergency Medicine**, v. 24, n. 6, p. 450-454, 2017.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.1512p.

RECH, M. A.; BARBAS, B.; CHANEY, W.; GREENHALGH, E.; TURCK, C. When to Pick the Nose: Out-of-Hospital and Emergency Department Intranasal Administration of Medications. **American College of Emergency Physicians**, v. 70, n. 2, p. 203-211, 2017.

RICKARD, C.; O'MERA, P.; MCGRAIL, M.; GARNER, D.; MCLEAN, A.; LIEVRE, P. L. A randomized controlled Trial of intranasal fentanyl vs intravenous morphine for

analgesia in the prehospital setting. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 25, n. 8, p. 911-917, 2007.

SACCONE, P. A.; LINDSEY, A. M.; KOEPPE, R. A.; ZELENOCK, K. A.; SHAO, X.; SHERMAN, P.; QUESADA, C. A.; WOODS, J. H., SCOTT, P. J. H. Intranasal opioid administration in rhesus monkeys: PET imaging and antinociception. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.359, n. 2, p. 366-373, 2016.

SANTOS, E. A.; APTEKMANN, K. P.; SANTOS, P. O. P. R.; REIS, A. C.; KUSTER, M. C. C.; ANDRADE JUNIOR, P. S. C. Echocardiographic parameters in dogs treated with acepromazine and fentanyl. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 6, 2018.

SCHUG, S. A.; TING, S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. **Drugs**, v. 77, n. 7, p. 747-763, 2017.

SHELLARD, S. E.; RAM, F. S. F. Comparing the effectiveness of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate in breakthrough pain. **International Journal of Palliative Nursing**, v. 21, n. 10, p. 475-478, 2015.

SMITH, J. A. Considerações sobre Segurança do Paciente e do Anestesiologista em Procedimentos com *Laser*, Radiográficos e de Ressonância Magnética. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 5 ed. 2017. p. 1013-1024.

STANLEY, T. H. The Fentanyl Story. **The Journal of Pain**, v. 15, n. 12, p. 1215-1226, 2014.

STREISAND, J. B.; ZHANG, J.; NIU, S.; MCJAMES, S.; NATTE, R.; PACE, N. L. Buccal Absorption of Fentanyl Is pH-Dependent in Dogs. **Anesthesiology**, v. 82, p. 759-764, 1995.

UEBERALL, M. A.; LORENZL, S.; LUX, E. A.; VOLTZ, R.; PERELMAN, M. Efficacy, safety, and tolerability of fentanyl pectin nasal spray in patients with breakthrough cancer pain. **Journal of Pain Research**, v.9, p.571-585, 2016.

WAGNER, M. C.; HECKER, K. G.; PANG, D. S. J. Sedation levels in dogs: a validation study. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 110, 2017.

WOLFE, T. R.; BRAUDE, D. A. Intranasal medication delivery for children: a brief review and update. **Pediatrics**, v.126, n. 3, p. 532-537, 2010.

YOUNGE, P. A.; NICOL, M. F.; KENDALL, J. M.; HARRINGTON, A. P. A prospective randomized pilot comparison of intranasal fentanyl and intramuscular morphine for analgesia in children presenting to the emergency department with clinical fractures. **Emergency Medicine Australasia**, v. 11, n.2, p. 90-94, 1999.

10 ARTIGO**(Veterinary Anaesthesia and Analgesia)
Efeito sedativo do fentanil intranasal em cães**

Marco Aurélio Camargo Fontanela ^a; Matheus Henrique Dário Silva ^b; Marcos Ferrante ^c; Marilda Onghero Taffarel ^d.

- a- Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil. marcofontanela@hotmail.com.
- b- Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil. matheusdario1@gmail.com
- c- Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, Brasil. marcoferrante@gmail.com.
- d- Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil. Endereço postal: Estrada da Paca s/n, Bairro São Cristóvão, Umuarama, Paraná, Brasil, CEP:87502-970, Caixa Postal 65. motaffarel@uem.com.br (autora correspondente).

Contribuições dos autores

- a- MD: Concepção dos dados, interpretação dos dados, análise estatística e elaboração do manuscrito. RG: Design do estudo e preparação do manuscrito.
- b- MD: Interpretação dos dados e análise estatística. RG: Design do estudo e revisão crítica e intelectual do conteúdo.
- c- MD: Concepção dos dados, interpretação dos dados e análise estatística. RG: Design do estudo, gerenciamento de dados, revisão crítica e intelectual do conteúdo e aprovação da versão final a ser publicada.

Declaração de interesse e submissão

Os autores declaram que não há nenhum conflito de interesse e que este artigo, ou suas partes, não se encontram submetidos, ou publicados, em qualquer outro periódico. Trata-se de uma dissertação de mestrado, sendo assim encontra-se publicado apenas na universidade referente.

(XX) - dado omitido para avaliação encoberta do revisor

Resumo

Objetivo: Avaliar os efeitos sedativos e sobre parâmetros fisiológicos do fentanil administrado pela via intranasal em cães.

Desenho do estudo: Ensaio encoberto em distribuição cruzada.

Animais: População total de seis cães hígdos recrutado de proprietários voluntários e organização de proteção animal não governamental.

Métodos: Administração de fentanil nas doses de 5,0 / 7,5 / 9,0 mcg/kg, e NaCl 0,9% pela via intranasal e 5,0 mcg/kg pela via intravenosa. A sedação foi avaliada pela escala validade por Wagner et al. (2017), ainda foram mensuradas as frequência respiratória e cardíaca, a pressão arterial sistólica, tempo de preenchimento capilar, efeitos adversos e dificuldades de aplicação, essas avaliações aconteceram em seis momentos no decorrer de uma hora. A análise estatística foi realizada pelo teste de Tukey para os dados normalmente distribuídos e pelo teste de Friedman para os não normalmente distribuídos, os quais tiveram estabelecida significância estatística em $p < 0,05$.

Resultados: Todas as dosagens de fentanil apresentaram sedação clínica. No entanto, a dosagem de 5,0 mcg/kg intranasal não diferiu do controle em nenhuma análise. A dose 7,5 mcg/kg foi comparável a de 5,0 mcg/kg intravenoso quando analisada a área sob a curva do escore sedativo pelo tempo, enquanto a dose de 9,0 mcg/kg foi equivalente a dose de 5,0 mcg/kg intravenoso em todos os parâmetros. O pico de ação para via intranasal ocorreu aos 30 minutos após a aplicação e para a via intravenosa aos cinco minutos. Os parâmetros fisiológicos não variam entre os grupos, no entanto a dose de 5,0 mcg/kg intravenoso apresentou aumento da frequência respiratória comparado valor basal. Os efeitos adversos foram mais pronunciados no grupo intravenoso, porém a colaboração para aplicação foi diminuindo no decorrer do estudo nos grupos intranasais.

Conclusões e relevância clínica: Foi possível comprovar a capacidade sedativa do fentanil administrado pela via intranasal em cães hígdos, indicando uma dosagem equipotente e com menores efeitos adversos comparado a via intravenosa. Este estudo pode indicar um possível uso desta via para o controle da dor, contudo, mais estudos são necessários.

Palavras-chave:

Anestesia; Opioide; Sedação; Cão

Introdução

O fentanil possui propriedades analgésicas já bem descritas em cães, contudo apresenta curta duração. Seus efeitos nessa espécie foram avaliados pelas vias intravenosa, subcutânea, intramuscular e transdérmica (Kukanich & Wiese, 2017). Foi demonstrado que baixas concentrações plasmáticas já são suficientes para suprir a dor de maneira significativa, e ainda apresenta também efeito sedativo com a utilização (Stanley 2014), a qual é observada em cães (Santos et al. 2018).

A via intranasal possui como vantagem o menor tempo para administração, se comparada a via intravenosa, treinamento mínimo, ou requisito de habilidades especializadas, além de eliminação da necessidade de aparato necessário para punção venosa e eliminação de lesões causadas por agulhas, o que melhora o bem-estar no tratamento (Holdgate et al. 2010; Saccone et al. 2016; Murphy et al. 2017). A alta solubilidade lipídica do fentanil, se comparado com outros opioides, além do baixo potencial de irritação local, permitiram novas formulações com meios de administração transmucosa para humanos, dentre eles sprays nasais (Ueberall et al. 2016).

Em animais alguns estudos demonstraram a efetividade da aplicação de fármacos intranasais, por exemplo, a biodisponibilidade de tadalafil foi maior para a via intranasal, quando comparada a oral, em cães beagles (Kim et al. 2018). Já Saccone et al. (2016) demonstraram a efetividade analgésica do fentanil pela via intranasal em Macacos Rhesus (*Macaca mulata*). E no que concerne ao efeito sedativo, Marjani et al. (2015) observaram que a associação de cetamina e midazolam produziram efeito sedativo pela via intranasal comparável a via intramuscular. Também Micieli et al. (2017a), comparando as mesmas vias, constataram maior eficácia com o uso de dexmedetomidina pela via intranasal em cães.

A dor apresenta grande variabilidade entre os indivíduos, o que torna necessário o estudo com grande número de animais quando se trata de avaliar o efeito de um fármaco ou via de administração (McKune et al. 2017). No entanto, a sedação é um efeito clínico mais facilmente mensurável, se comparada a dor, possuindo qualidades e quantidades validadas para a espécie canina (Wagner et al. 2017).

Quando se trata de efeito sedativo do fentanil em cães, Santos et al. (2018) demonstraram que na dose de 2,5 mcg/kg pela via intramuscular é capaz de atingir escores leves de sedação. O mesmo foi observado por Covey-Crump & Murison (2008) quando utilizado pela via intravenosa como agente co-indutor, no entanto os pacientes haviam recebido previamente morfina e acepromazina. Ainda com escores similares, Amengual et al. (2017) observaram efeito sedativo com o fentanil pela via intravenosa e em infusão contínua (5,0 mcg/kg/h) para analgesia pós-operatória.

Dessa forma, este estudo objetiva demonstrar, por meio do efeito sedativo, a efetividade da administração de fentanil pela via intranasal em cães, além dos possíveis efeitos adversos e sobre os parâmetros fisiológicos.

Materiais e métodos

Este estudo foi aprovado pelo conselho de ética local (XX). O consentimento informado de participação dos animais incluídos no estudo foi tomado de cada tutor.

Animais

A análise de potência foi utilizada para determinar o número mínimo de repetições para cada tratamento para ter uma chance de 90% (nível α 0,05) para detectar uma diferença média de 1,8 pontos em escala de sedação entre os tratamentos, com um desvio padrão de 0,75. Os cálculos foram baseados em estudo piloto e indicaram a necessidade de seis repetições por tratamento.

Dessa forma, foram recrutados seis cães sem raça definida, quatro fêmeas (duas não esterilizadas) e dois machos (ambos não esterilizados) com peso médio de 10,2 Kg ($\pm 2,4$). Os mesmos foram classificados como estado físico I pela Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA House of Delegates, 2014). Cães com comportamentos agressivo e/ou medroso foram excluídos do estudo.

Desenho do estudo

O estudo foi conduzido em uma sala isolada da rotina clínica do hospital veterinário. Os animais foram recebidos pelo menos quatro horas antes da avaliação da sedação e receberam uma cama de tamanho adequado, além de disporem de água e alimentação à vontade, buscando maior tranquilidade e conforto. No entanto, não houve controle de temperatura, umidade, luz e condições do clima.

Antes do procedimento foi realizada restrição alimentar de quatro horas, bem como limpeza das cavidades nasais com uso de solução fisiológica uma hora antes do procedimento.

Realizaram-se cinco tratamentos, distribuídos aleatoriamente, em configuração cruzada, com um período de depuração farmacológica de sete dias, sendo os tratamentos: GC (solução de NaCl 0,9% intranasal / grupo controle), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg).

O escore de sedação foi avaliado por um anestesista experiente, o qual não possuía conhecimento do peso exato dos animais e recebia o volume total do fármaco para cada aplicação de um coordenador responsável pela logística experimental, os fármacos não foram diluídos e o volume do grupo controle foi fixado ao mesmo dos grupos N5 e V5.

Para a administração intranasal, o volume total de fentanil (Fentanest; Cristália, BR) foi dividido igualmente entre as narinas. Após a aplicação os animais tiveram a cabeça mantida em active durante 60 segundos para obter uma melhor absorção. O avaliador da sedação foi mantido encoberto aos tratamentos intranasais.

Para obter melhor colaboração do animal a aplicação intranasal ocorreu em uma sala de procedimentos e se necessário foi amparada de técnica para aplicação intranasal desenvolvida no decorrer do estudo, a qual pode ser observada na figura 2.

Quando se tratando da via intravenosa, o volume total de fármaco foi administrado através de cateterismo da veia cefálica do membro torácico direito com administração em exato um minuto, seguida de lavagem do cateter com solução de NaCl 0,9%.

A avaliação da sedação ocorreu por meio de escala desenvolvida por Grint et al. (2009), validada por Wagner et al. (2017), onde as pontuações significam: 0-3 sedação superficial/nenhuma, 4-12 sedação moderada e 13 + sedação profunda. E os itens da escala foram seguidos sempre na mesma ordem: observação para a postura espontânea (a uma distância de 150 cm), resposta ao ruído (avaliada com um clicker [i-Click Clicker®] aproximadamente 150 cm da cabeça), posição do olho, reflexo palpebral, tônus de mandíbula e retração da língua (nesse momento foi

avaliado também coloração de mucosa e tempo de preenchimento capilar (TPC)), a resistência quando colocada em decúbito lateral e uma observação final de aparência/atitude geral.

Os pacientes foram submetidos à avaliação de frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (FR) em movimentos por minuto (mpm) (ambos por auscultação torácica) e pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg, por meio de *doppler* ultrassônico (Parks Medical model 810; Parks Medical Eletronics, EUA) com probe posicionada sobre a artéria dorsal podal e manguito (medindo de 40 a 50% a circunferência do membro) posicionado acima do tarso, ambos em membro pélvico esquerdo.

Todas as avaliações ocorreram em seis momentos: cinco minutos antes da aplicação dos fármacos (T-5), cinco minutos após a aplicação (T5), 15 minutos após a aplicação (T15) e a cada 15 minutos nos tempos subsequentes (T30, T45 e T60 respectivamente).

Foram computadas possíveis reações adversas e dificuldades durante a aplicação para ambas as vias no decorrer de todo o estudo.

Análise Estatística

Os dados coletados foram registrados em planilha computadorizada (Microsoft Excel 2013; Microsoft Corporation, EUA) e importados para programa de análise estatística (BioEstat; Instituto Mamirauá, BRA; disponível gratuitamente em www.mamiraua.org.br). Todos os dados foram analisados quanto a normalidade pelo teste Shapiro-Wilk. A comparação entre as máximas de escores entre os grupos, as comparações ponto-a-ponto dos escores de sedação entre os diferentes tempos em cada tratamento, além da análise ponto-a-ponto dos escores de sedação entre os tratamentos e a análise do tempo de latência para observação efetiva da sedação foram analisadas pelo teste de Friedman. A análise de dados dos escores no decorrer dos tempos comparando os tratamentos foi realizada pela área sob a curva e usando o teste de Tukey. Para analisar os parâmetros fisiológicos ponto-a-ponto em cada tratamento e entre os mesmos foi realizado teste de Friedman. E a análise dos efeitos adversos foi realizada por estatística descritiva. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos em todas as análises

Resultados

Foi possível demonstrar que houve diferença significativa entre os escores máximos de sedação dos grupos V5 e GC ($p < 0,05$) demonstrando a efetividade sedativa para a via intravenosa de fentanil 5,0 mcg/kg usado de maneira isolada. Também foi possível demonstrar a efetividade da utilização da via intranasal para o mesmo princípio através de diferença significativa nos escores máximos sedativos entre os grupos N9 e GC ($p < 0,05$). A distribuição dos escores máximos de sedação pode ser observada na Figura 2.

Os escores sedativos para cada tratamento distribuídos pelo tempo estão apresentados na Tabela 1. A análise dos valores de área sob a curva dos escores sedativos pelo tempo de cada animal, a qual quantifica o período de efeito sedativo de cada tratamento, demonstrou que houve diferença significativa entre os grupos N7,5 / N9 / V5 em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). O que pode ser observado na Figura 2.

No que diz respeito ao tempo de latência para o efeito sedativo, pode se observar que o grupo V5 obteve diferença significativa ao grupo GC ($p < 0,05$) no momento T5, se mantendo até T15. Já o tratamento N9 apresentou diferença significativa ao grupo GC ($p < 0,05$) no momento T30. No entanto, todos os grupos apresentaram valores significativamente elevados no momento T30 em relação ao seu próprio basal. Para melhor visualização da distribuição dos escores de sedação pelo tempo podemos observar a figura 4.

Quanto aos parâmetros fisiológicos pode-se observar que não houve diferença significativa entre os tratamentos e o controle para as variáveis FR, FC, PAS e TPC quando comparado em cada momento avaliado. No entanto, apenas o tratamento V5 foi capaz de aumentar a FR significativamente ($p < 0,05$) quando se tratando do valor basal para o grupo tratado. Já os valores basais de FC tiveram diferença significativa ($p < 0,05$) dos valores demonstrados em todos grupos com o decorrer do tempo. A distribuição dos valores fisiológicos no decorrer do tempo para cada tratamento pode ser observada na Tabela 2.

Os efeitos adversos observados estão ilustrados na Figura 5. Notou-se que a colaboração dos pacientes para aplicação intranasal foi diminuindo ao longo do período de estudo, o que foi contornado com o desenvolvimento de técnica com uso de um cobertor para aplicação (Figura 4), a qual era utilizada apenas após prévia tentativa de aplicação.

Um animal apresentou bradicardia severa após cinco minutos da aplicação de fentanil intravenoso, sendo revertida com a utilização de atropina na dose de 0,044 mg/Kg pela via intramuscular.

Discussão

Existem diversas características no estudo da dor que servem de entrave para um ensaio buscando demonstrar a utilização para uma nova via de administração. Como exemplo podem ser citadas as diferenças claras da fisiologia de um paciente saudável, induzido ou não ao processo doloroso, e um já clinicamente enfermo. Além disso, a resposta individual frente a dor pode afetar a demonstração dos sinais de dor pelo animal (McKune et al. 2017). Assim, o tamanho e dispersão da amostra poderiam impossibilitar um ensaio mais fidedigno. Já a sedação pode ser uma alternativa viável para demonstrar a farmacodinâmica de uma nova via de administração, por ser mais facilmente mensurada, se comparada a dor, possuindo qualidades e quantidades validadas para a espécie canina (Wagner et al. 2017).

Segundo Wolfe & Braude (2010) a concentração do fármaco é diretamente proporcional à qualidade do efeito de um medicamento administrado pela via intranasal, já o volume administrado, é inversamente proporcional. Sendo assim optou-se em manter a concentração do fármaco como variável padronizada para todas as administrações.

A administração de fentanil de maneira isolada foi capaz de promover escores sedativos, assim como o apresentado por Santos et al. (2018), tanto pela via intravenosa (Covey-Crump & Murison 2008), quanto pela via intranasal de maneira significativa. Porém, amparado de escala para avaliar sedação validada para cães, foi possível qualificar esse escore como sedação moderada para as dosagens de 5,0 mcg/kg intravenoso e 9,0 mcg/kg intranasal, as quais foram equipotentes para esse critério.

Não obstante, quando analisadas as áreas sob a curva, que quantificam o escore sedativo em relação ao tempo, não houve diferença entre o grupo controle e o grupo N5, resultado que confirma a baixa eficácia da dosagem de 5,0 mcg/kg pela via intranasal. No entanto, a dosagem de 7,5 mcg/kg intranasal se apresentou equipotente a dose de 5,0 mcg/kg pela via intravenosa nesse quesito, o que indica

efetividade sedativa da dosagem de 7,5 mcg/kg intranasal quando analisada a distribuição por todo o período.

Os períodos de latência obtidos para o efeito sedativo com a administração intravenosa e intranasal de fentanil foram de cinco e 30 minutos, respectivamente. Micieli et al. (2017a, b) referiram sete minutos como período de latência analgésica para a via intranasal. O que pode indicar que a analgesia ocorra antes da sedação para essa via de administração, uma vez que, como citado por Stanley (2014), baixas concentrações plasmáticas de fentanil já são capazes de suprimir a dor de maneira significativa. Além disso, existe uma variabilidade de efeitos apresentados pelos opioides, frente a diversos fatores, dentre eles os diferentes graus e causas de dor (Kukanich & Wiese, 2017), e neste estudo os pacientes não apresentavam dor previamente.

Observou-se que o grupo controle também apresentou elevação nos escores sedativos, o que ocorreu pela tranquilidade imposta ao ambiente e a sensibilidade da escala utilizada. Essa elevação ocorreu aos 30 minutos do decorrer do estudo e, por ser tempo de pico para todos os tratamentos intranasais, indica a importância de um ambiente tranquilo para realização dos procedimentos clínicos, como citado por Smith (2017).

Essa elevação dos valores sedativos do grupo controle foi capaz de se igualar estatisticamente aos grupos que receberam fentanil intranasal na dosagem de 5,0 e 7,5 mcg/kg, no entanto o grupo que recebeu solução salina foi o único que se distribuiu essencialmente dentro do limite de pouca e nenhuma sedação pela tabela adotada. Já os demais grupos ultrapassaram esse limiar, apresentando clinicamente efeito sedativo moderado.

Não houve queda expressiva dos parâmetros hemodinâmicos nos diferentes tratamentos, o que se aproxima do trazido por Murphy et al. (2017) e Younge et al. (1999) para pacientes humanos. Pode se observar valores significativamente mais elevados de FC na primeira avaliação, o que é justificado pela manipulação inicial e pela diminuição da resposta do animal aos estímulos externos quando utilizado o fentanil.

Por outro lado, a FR apresentou valores desviados do fisiológico para espécie (Nelson & Couto, 2015), esse fato pode ser justificado pela temperatura relativamente elevada da região do estudo – justificável pela ausência de diferença entre o grupo controle e os demais tratamentos. Além disso, o uso de opioides em

cães altera o centro termorregulador do hipotálamo, e comumente é observado respiração ofegante em poucos minutos após a administração dessa classe (Kukanich & Wiese, 2017). O aumento desse parâmetro foi observado neste estudo no grupo que recebeu fentanil pela via intravenosa, indicando que esse efeito possa ter relação com o rápido aumento da concentração plasmática de opioides.

O aparato necessário para a administração intranasal foi relativamente menor se comparado com a via intravenosa, ainda os animais apresentavam dor no momento da colocação do cateter intravenoso, padrão semelhante ao apresentado em humanos (Andolfatto et al. 2013).

A colaboração para administração foi reduzida ao longo do estudo quando optado pela via intranasal, possivelmente pelo aprendizado dos animais pelas aplicações sucessivas, o que não é esperado com a utilização na rotina clínica. Ainda foi possível observar que os espirros foram mais frequentes nos grupos que receberam fentanil pela via intranasal, o que pode indicar um incômodo com a aplicação do fármaco, o qual não significa necessariamente irritação da mucosa.

Os demais efeitos adversos definidos foram pouco frequentes ou inexistentes quando utilizada a administração intranasal de fentanil, o que demonstra a segurança para a utilização dessa via em cães hípidos.

Conclusões

A administração de fentanil pela via intranasal foi capaz de produzir efeitos clínicos sedativos em cães hípidos para todas as dosagens desse estudo, com a dose de 9 mcg/kg intranasal apresentando equivalência a dose de 5 mcg/kg intravenosa.

A administração intranasal de fentanil ainda se manteve sem alterações significativas na frequência respiratória e cardíaca, pressão arterial sistólica e tempo de preenchimento capilar, não apresentando efeitos adversos importantes nesses animais.

Referências

ASA House of Delegates (2014) ASA Physical Status Classification System. American Society of Anesthesiologists.

Amengual M, Leigh H, Rioja E (2017) Postoperative respiratory effects of intravenous fentanyl compared to intravenous methadone in dogs following spinal surgery. *Vet Anaesth Analg* 44, 1042-1048.

Andolfatto G, Willman E, Joo, D et al. (2013) Intranasal Ketamine for Analgesia in the Emergency Department: A Prospective Observational Series. *Acad Emerg Med* 20, 1050-1054.

Belkouch A, Zidouh S, Rafai M et al. (2015) Does intranasal fentanyl provide efficient analgesia for renal colic in adults?. *Pan Afr Med J* 20, 407.

Borland ML, Bergesio R, Turner S et al. (2005) Intranasal fentanyl is na equivalente analgesic to oral morphine in paediatric Burns patients for dressing changes: a randomised Double blindcrossover study. *Burns* 31, 831-837.

Borland ML, Clark LJ, Esson A (2008) Comparative review of the clinical use of intranasal fentanyl versus morphine in a paediatric emergency department. *Emerg Med Australas* 20, 515–520.

Covey-Crump GL, Murison PJ (2008) Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 463-472.

Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH (2010) Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *J Pharm Sci* 99, 1654-1673.

Feitosa FLF (2014) *Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico* (3rd edn), Roca, São Paulo, BR, 644 p.

Fenster DB, Dayan PS, Babineau J et al. (2018) Randomized Trial of Intranasal Fentanyl Versus Intravenous Morphine for Abscess Incision and Drainage. *Pediatr Emerg Care* 34, 607-612.

Grint, N. J.; Burford, J.; Dugdale, A. H (2009) Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs?. *J Small Anim Pract* 50, 62-66.

Holdgate A, Cao A, Lo KM (2010) The Implementation of Intranasal Fentanyl for Children in a Mixed Adult and Pediatric Emergency Department Reduces Time to Analgesic Administration. *Acad Emerg Med* 17, 214-217.

Hoeffe J, Doyon Trottier E, Bailey B et al. (2017) Intranasal fentanyl and inhaled nitrous oxide for fracture reduction: the FAN observational study. *Am J Emerg Med* 35, 710-715.

Jabalameh M, Talakoub R, Abedi B et al. (2016) Randomized Controlled Trial Comparing The Effect Of Intravenous, Subcutaneous, And Intranasal Fentanyl For Pain Management In Patients Undergoing Cesarean Section. *Adv Biomed Res* 5, 198.

Kerr D, Taylor D, Evans B (2015) Patient-controlled Intranasal Fentanyl Analgesia: A Pilot Study to Assess Practicality and Tolerability During Childbirth, *Int J Obstet Anesth* 24, 117-123.

Kim J, Kim M, Baek I (2018) Enhanced Bioavailability of Tadalafil after Intranasal Administration in Beagle Dogs. *Pharmaceutics* 14, 187.

Kozlovskaya L, Abou-Kaoud M, Stepensky D (2014) Quantitative analysis of drug delivery to the brain via nasal route. *J Control Release* 189, 133-140.

Kukanich B, Wiese AJ (2017) Opioides. In: Lumb & Jones *Anestesiologia e Analgesia em Veterinária* (5th edn) Grimm KA, Lamont, LA, Tranquilli WJ et al. (eds): Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, BR, pp. 199-219.

Marjani M, Akbarinejad V, Bagheri M (2015) Comparison of intranasal and intramuscular ketamine midazolam combination in cats. *Vet Anaesth Analg* 46, 178-181.

McKune CM, Murrell JC, Nolan AM et al. (2017) Nociceção e Dor. In: Lumb & Jones *Anestesiologia e Analgesia em Veterinária* (5th edn) Grimm KA, Lamont, LA, Tranquilli WJ et al. (eds): Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, BR, pp.576-618.

Mieli F, Santangelo B, Reynaud F et al. (2017a) Sedative and cardiovascular effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg* 44, 703-709.

Mieli F, Santangelo B, Napoleone G et al. (2017a, b) Intranasal fentanyl for acute severe pain episodes control in a dog. *Vet Anaesth Analg* 44, 1400-1401.

Murphy AP, Hughes M, McCoy S et al. (2017) Intranasal fentanyl for the prehospital management of acute pain in children. *Eur J Emerg Med* 24, 450-454.

Nelson RW, Couto CG (2015) *Medicina interna de pequenos animais* (5th edn), Elsevier, Rio de Janeiro, BR, 1512p.

Rech MA, Barbas B, Chaney W et al. (2017) When to Pick the Nose: Out-of-Hospital and Emergency Department Intranasal Administration of Medications. *Ann Emerg Med* 70, 203-211.

Saccone PA, Lindsey AM, Koeppe RA et al. (2016) Intranasal opioid administration in rhesus monkeys: PET imaging and antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 359, 366-373.

Santos EA, Aptekmann K.P, Santos POPR et al. (2018) Echocardiographic parameters in dogs treated with acepromazine and fentanyl. *Arq Bras Med Vet Zootec* 70.

Schug SA, Ting S (2017) Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. *Drugs* 77, 747-763.

Shellard SE, Ram FSF (2015) Comparing the effectiveness of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate in breakthrough pain. *Int J Palliat Nurs* 21, 475-478.

Smith JA (2017) Considerações sobre Segurança do Paciente e do Anestesista em Procedimentos com Laser, Radiográficos e de Ressonância Magnética. . In: Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária (5th edn) Grimm KA, Lamont, LA, Tranquilli WJ et al. (eds): Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, BR, pp. 1013-1024.

Stanley TH (2014) The Fentanyl Story. *J Pain* 15, 1215-1226.

Streisand JB, Zhang J, Niu S et al. (1995) Buccal Absorption of Fentanyl Is pH-Dependent in Dogs. *Anesthesiology* 82, 759-764.

Ueberall MA, Lorenzl S, Lux EA et al. (2016) Efficacy, safety, and tolerability of fentanyl pectin nasal spray in patients with breakthrough cancer pain. *J Pain Res* 9, 571-585.

Wagner MC, Hecker KG, Pang DSJ (2017) Sedation levels in dogs: a validation study. *BMC Vet Res* 13.

Wolfe TR, Braude, DA (2010) Intranasal medication delivery for children: a brief review and update. *Pediatrics* 126, 532-537.

Younge PA, Nicol MF, Kendall JM et al. (1999) A prospective randomized pilot comparison of intranasal fentanyl and intramuscular morphine for analgesia in children presenting to the emergency department with clinical fractures. *Emerg Med Australas* 11, 90-94.

Anexo

Anexo I. Sistema de pontuação composta para avaliar os efeitos neuro-depressiva (Fonte: Wagner et al, 2017).

Postura Espontânea	
Em pé	0
Cansado, mas em estação	1
Deitado, capaz de se levantar	2
Deitado, dificuldade para levantar	3
Incapaz de levantar	4
Reflexo Palpebral	
Rápido	0
Lento, varredura corneana completa	1
Lento, varredura corneana parcial	2
Ausente	3
Posição do olho	
Central	0
Rotacionado, não coberto pela 3 ^a pálpebra	1
Rotacionado, coberto pela 3 ^a pálpebra	2
Tônus de mandíbula e retração da língua	
Tônus normal, reflexo de retração normal	0
Tônus reduzido, reflexo de retração moderado	1
Tônus muito reduzido, leve reflexo de retração	2

Sem tónus e reflexo de retração	3
Resposta ao ruído	
Reação de reflexo normal (busca ruído e susto)	0
Reação de reflexo reduzida	1
Reação mínima (mal percebe)	2
Sem resposta	3
Colocação de lado	
Resiste fortemente	0
Resiste, mas permite posição	1
Mínima resistência, permissivo	2
Não resiste	3
Atitude geral	
Excitável	0
Acordado	1
Tranquilo	2
Estupor	3

Apêndices

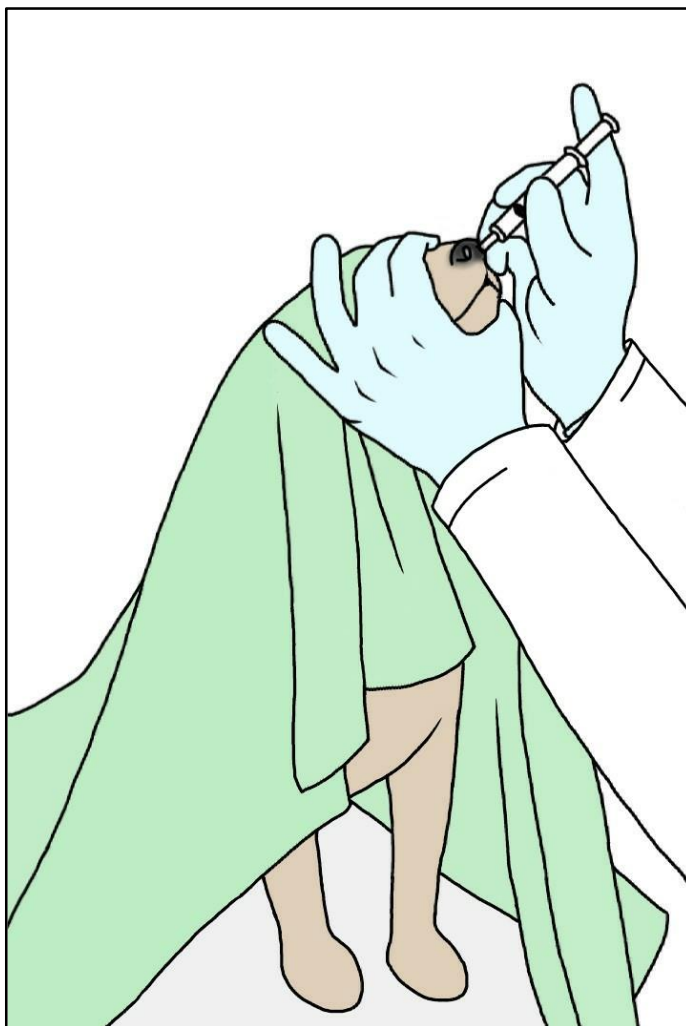


Figura 1. Técnica para melhor colaboração do paciente quando optada administração intranasal de fármacos: Cobrir os olhos e o corpo com um cobertor ou toalha, segurar o focinho firmemente e aproximar a seringa lentamente (um ajudante pode segurar também o corpo do animal, aumentando a colaboração) (Fonte: Arquivo pessoal, 2019).

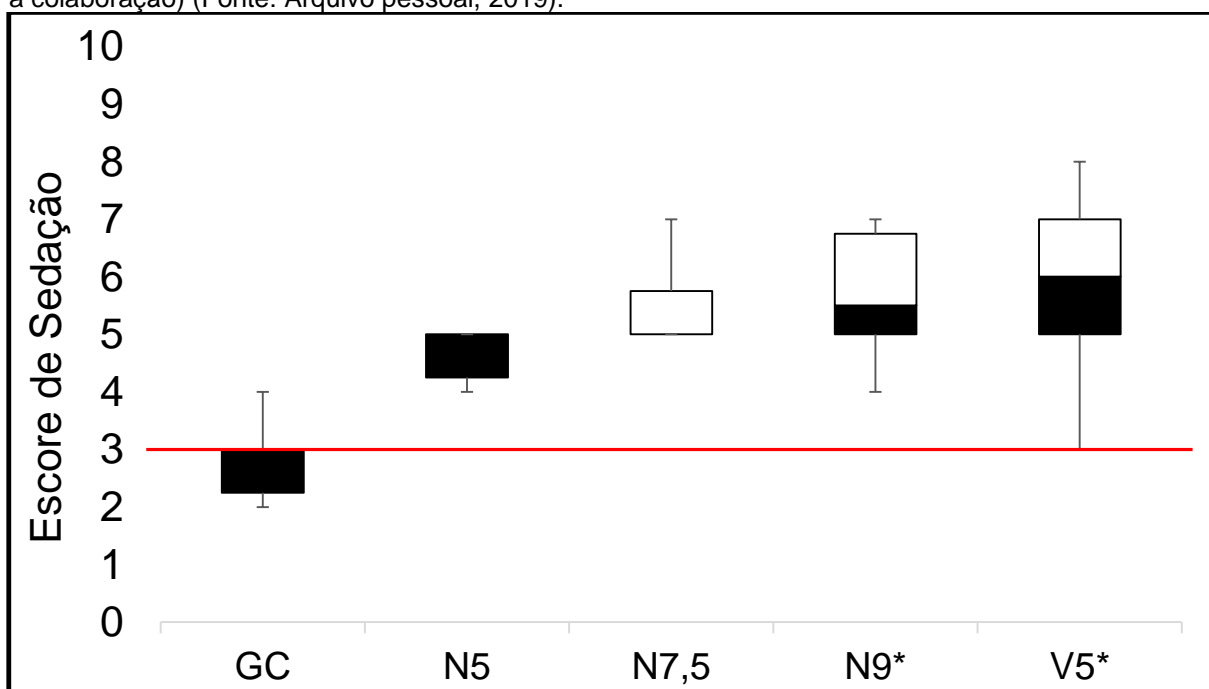


Figura 2. Distribuição dos escores máximos de sedação em cães saudáveis observados nos tratamentos GC (solução salina intranasal), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg) (Fonte: Levantamento de dados, 2018). *Houve diferença significativa entres os tratamentos N9/V5 e o grupo controle ($p < 0,05$) **Linha vermelha: abaixo valor onde se considera pouca ou nenhuma sedação através da escala utilizada.

Tabela 1. Escores de sedação apresentados em mediana (valor máximo e mínimo) em cães para os tratamentos GC (solução salina intranasal), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5, T-5 (cinco minutos antes da aplicação), T5 (cinco minutos após a aplicação), T15 (15 minutos após a aplicação) T30, T45 e T60 (cada 15 minutos nos tempos subsequentes, respectivamente) (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg) (Fonte: Levantamento de dados, 2018).

Tratamentos	Tempos					
	T-5	T5	T15	T30	T45	T60
GC	0	0	1 (0-3)	2,5 (0-4)	2,5 (0-3)	2 (0-3)
N5	0	0 (0-1)	2,5 (0-3)	5 (3-5)	3 (2-4)	0,5 (0-2)
N7,5	0	1 (0-2)	3,5 (2-4)	5 (2-7)	3 (2-4)	2 (1-4)
N9	0	0,5 (0-3)	3,5 (1-4)	6 (4-7)	3,5 (1-6)	1,5 (0-3)
V5	0	5 (2-8)	5 (2-6)	3 (2-7)	2,5 (1-7)	1,5 (0-7)

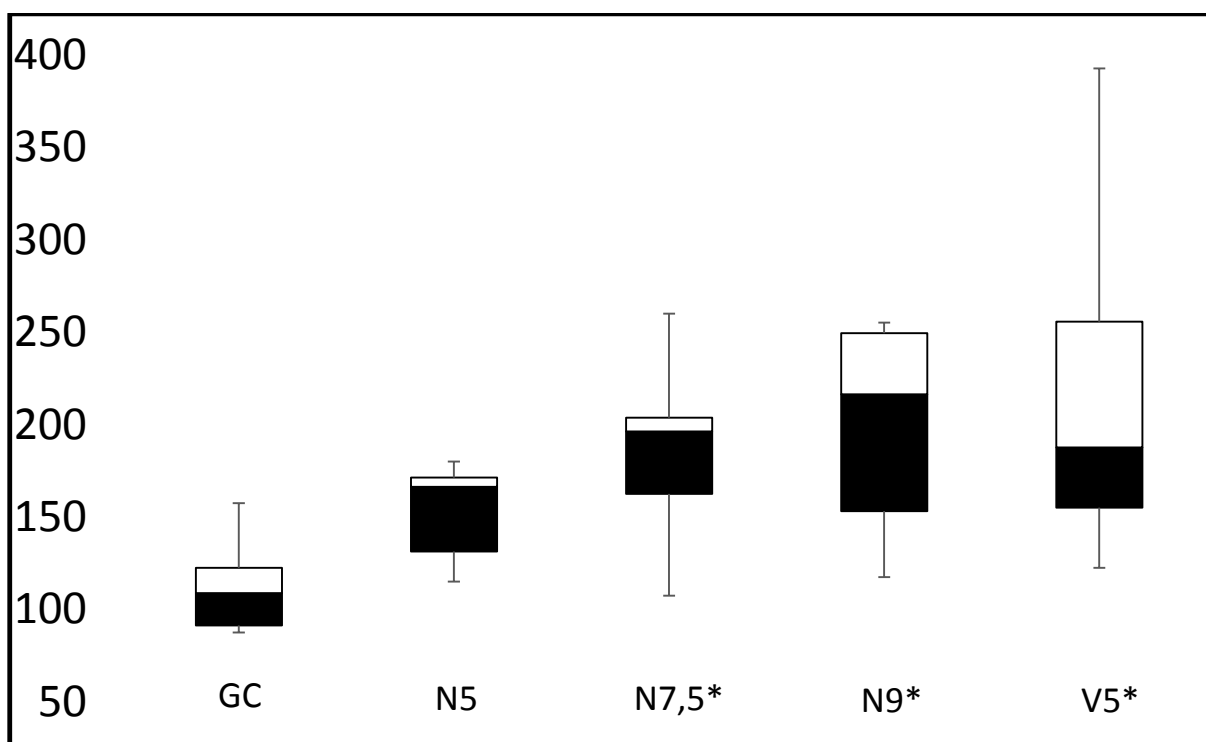


Figura 3. Distribuição valores de área sob a curva dos escores de sedação em cães para os tratamentos GC (solução salina intranasal), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg) (Fonte: Levantamento de dados, 2018). *Houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os tratamentos N7,5 / N9 / V5 e GC (grupo controle).

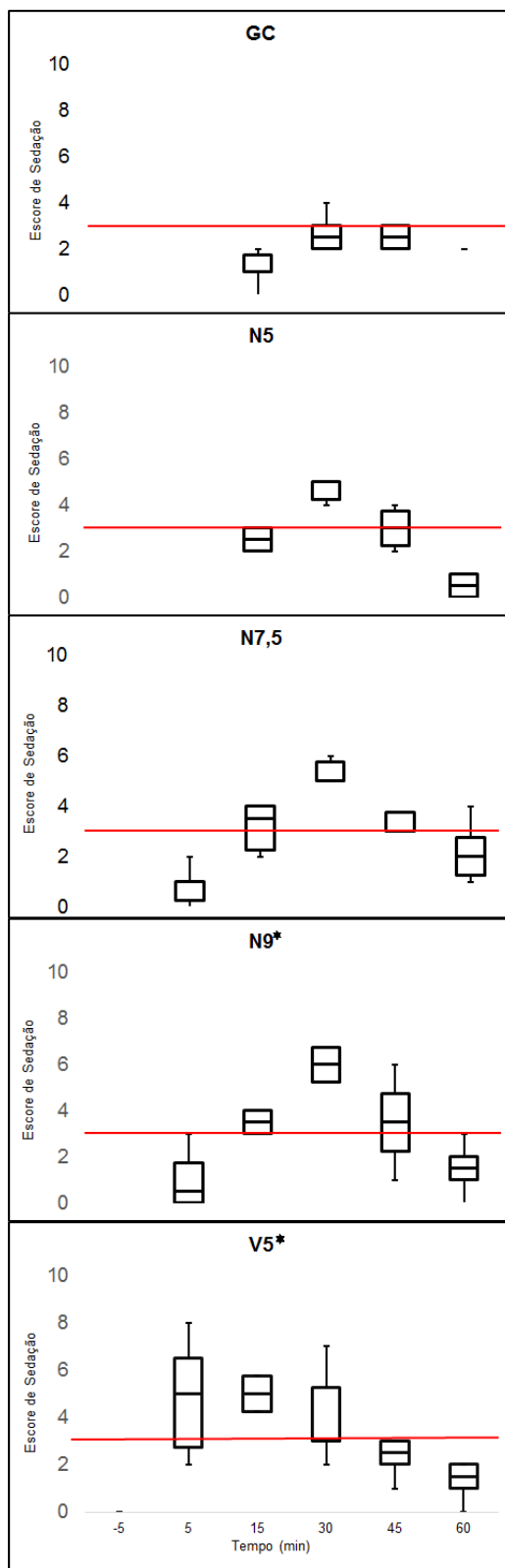


Figura 4. Distribuição dos escores de sedação observados nos diferentes tempos (min) em cães para os tratamentos GC (solução salina intranasal), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg). Houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre V5 e GC (controle) nos tempos cinco e 15, ainda entre N9 e controle no tempo 30 (Fonte: Levantamento de dados, 2018). *Linha vermelha: abaixo valor onde se considera pouca ou nenhuma sedação através da escala utilizada.

Tabela 2. Parâmetros fisiológicos em cães (medianas e valor máximo e mínimo) para os tratamentos GC (solução salina intranasal), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg), nos tempos T-5 (cinco minutos antes da aplicação), T5 (cinco minutos após a aplicação), T15 (15 minutos após a aplicação) T30, T45 e T60 (cada 15 minutos nos tempos subsequentes, respectivamente) (Fonte: Levantamento de dados, 2018).

Variável	Tratamento	Tempos					
		T-5	T5	T15	T30	T45	T60
Frequência Respiratória (mpm)	GC	36 (28-48)	44 (24-76)	42 (32-68)	42 (20-60)	32 (20-76)	36 (24-40)
	N5	34 (24-52)	34 (20-72)	34 (24-72)	32 (20-48)	28 (24-48)	28 (20-40)
	N7,5	38 (20-52)	40 (16-140)	50 (16-140)	28 (16-68)	38 (16-52)	30 (12-52)
	N9	32 (28-60)	30 (28-100)	46 (32-104)	52 (24-80)	42 (28-42)	36 (24-36)
	V5	28 (24-40)a	46 (32-140)b	50 (32-140)b	38 (20-140)b	36 (24-60)	28 (20-36)
Frequência Cardíaca (bpm)	GC	132 (116-192)a	124 (88-140)b	110 (88-132)b	112 (84-140)b	102 (88-132)b	112 (84-128)b
	N5	132 (108-200)a	108 (92-140)b	100 (88-136)b	94 (76-120)b	96 (84-140)b	108 (88-152)b
	N7,5	124 (96-224)a	102 (76-124)b	110 (72-120)b	94 (64-108)b	88 (60-104)b	91 (60-108)b
	N9	142 (100-172)a	120 (72-132)b	108 (72-120)b	104 (80-120)b	102 (84-116)b	100 (80-112)b
	V5	114 (104-192)a	98 (44-144)b	96 (56-140)b	96 (60-152)b	96 (80-144)b	96 (88-164)b
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	GC	137 (100-170)	148 (122-164)	136 (100-148)	137 (120-154)	141 (110-146)	126 (118-126)
	N5	138 (123-150)	147 (120-170)	141 (118-156)	144 (118-158)	140 (110-150)	136 (98-148)
	N7,5	130 (122-166)	134 (122-152)	134 (108-152)	125 (118-156)	124 (118-150)	134 (120-160)
	N9	139 (100-158)	142 (110-164)	149 (128-166)	137 (128-152)	130 (116-150)	132 (116-158)
	V5	127 (90-164)	152 (116-160)	153 (120-168)	150 (124-168)	140 (88-170)	142 (140-160)
Tempo de Preenchimento Capilar (s)	GC	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2	2
	N5	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)
	N7,5	2	2	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)
	N9	2	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)
	V5	2	2 (1-3)	1,5 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)

Letras diferentes indicam diferença estatística.

Efeitos adversos	Tratamentos				
	GC	N5	N7,5	N9	V5
Aplicação					
Dor*	0	0	0	0	4
Baixa Colaboração	2	2	3	2	1
Após aplicação					
Espirros	1	3	3	3	0
Engasgos	1	0	0	0	0
Ofegante	3	0	3	5	6
Flatulência	0	0	0	1	3
Sialorréia	0	0	0	0	1
Defecação	0	0	0	0	2
Outros					
Bradycardia Severa	0	0	0	0	1

Figura 5. Efeitos adversos e revés de aplicação apresentados na população total de cães (N=6) nos tratamentos GC (solução salina intranasal), N5 (fentanil intranasal 5,0 mcg/kg), N7,5 (fentanil intranasal 7,5 mcg/kg), N9 (fentanil intranasal 9,0 mcg/kg) e V5 (fentanil intravenoso 5,0 mcg/kg) (Fonte: Levantamento de dados, 2018). *Apresentada no momento da colocação do cateter intravenoso necessário para a administração do fármaco.

11 ANEXOS

Anexo I. Sistema de pontuação composta para avaliar os efeitos neuro-depressiva (Fonte: Wagner et al, 2017).

Postura Espontânea	
Em pé	0
Cansado, mas em estação	1
Deitado, capaz de se levantar	2
Deitado, dificuldade para levantar	3
Incapaz de levantar	4
Reflexo Palpebral	
Rápido	0
Lento, varredura corneana completa	1
Lento, varredura corneana parcial	2
Ausente	3
Posição do olho	
Central	0
Rotacionado, não coberto pela 3ª pálpebra	1
Rotacionado, coberto pela 3ª pálpebra	2
Tônus de mandíbula e retração da língua	
Tônus normal, reflexo de retração normal	0
Tônus reduzido, reflexo de retração moderado	1
Tônus muito reduzido, leve reflexo de retração	2
Sem tônus e reflexo de retração	3
Resposta ao ruído	
Reação de reflexo normal (busca ruído e susto)	0
Reação de reflexo reduzida	1
Reação mínima (mal percebe)	2
Sem resposta	3
Colocação de lado	
Resiste fortemente	0
Resiste, mas permite posição	1
Mínima resistência, permissivo	2
Não resiste	3
Atitude geral	
Excitável	0
Acordado	1
Tranquilo	2
Estupor	3

12 APÊNDICES

Apêndice 1. Distribuição cronológica dos procedimentos realizados no decorrer do período completo do estudo.

	Dia	Fentanil ou Controle Nasal	Fentanil Venoso	Hemograma	Perfil Hepático	Perfil Renal	Avaliação Clínica	Ambientação	Vermifugo
Seleção	-15			X	X	X	X		X
	-1			X			X	X	X
Estudo	0	X	X				X		
	6						X	X	
	7	X	X				X		
	13						X	X	
	14	X	X				X		
	20						X	X	
	21	X	X				X		

Apêndice 2. Distribuição cronológica dos procedimentos realizados no decorrer da experimentação do estudo.

	Tempo	Adm. fentanil	FC	FR	PAS	Sedação	Retirar água	Retirar alimento	Limpeza das narinas
Horas	-4							X	
	-1								X
Minutos	T-5		X	X	X	X			
	T0	X							
	T5		X	X	X	X			
	T15		X	X	X	X			
	T30		X	X	X	X			
	T45		X	X	X	X			
	T60		X	X	X	X			