



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA ANALGÉSICA E EFEITOS
CARDIORRESPIRATÓRIOS DA DEXMEDETOMIDINA E
NALBUFINA PELA VIA EPIDURAL EM CADELAS
SUBMETIDAS À OVÁRIOHISTERECTOMIA**

Araçatuba

2023

CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA ANALGÉSICA E EFEITOS
CARDIORRESPIRATÓRIOS DA DEXMEDETOMIDINA E
NALBUFINA PELA VIA EPIDURAL EM CADELAS
SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno

Araçatuba

2023

S618c Siqueira, Carlos Eduardo de
Comparação da eficácia analgésica e efeitos cardiorrespiratórios da dexmedetomidina e nalbufina pela via epidural em cadelas submetidas à ovariectomia / Carlos Eduardo de Siqueira. -- Araçatuba, 2023
75 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba
Orientador: Paulo Sérgio Patto dos Santos
Coorientador: Juan Carlos Duque Moreno

1. Analgesia. 2. Cães. 3. Opióides. 4. Hemodinâmica. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título:

Comparação da eficácia analgésica e efeitos cardiorrespiratórios da dexmedetomidina e nalbufina
pela via epidural em cadelas submetidas à ovariôhisterectomia

AUTOR: CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

COORDENADOR: JUAN CARLOS DUQUE MORENO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Ciência Animal,
área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS (Participação Presencial)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de
Araçatuba/UNESP

Prof. Dr. GUILHERME SCHIESS CARDOSO (Participação Presencial)
Departamento de Clínicas Veterinárias / Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. MARILDA ONGHERO TAFFAREL (Participação Virtual)
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Estadual de Maringá

Araçatuba, 25 de setembro de 2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: Comparação da eficácia analgésica e efeitos cardiorrespiratórios da dexmedetomidina e nalbufina pela via epidural em cadelas submetidas à ovariectomia

AUTOR: CARLOS EDUARDO DE SIQUEIRA

ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

COORIENTADOR: JUAN CARLOS DUQUE MORENO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Ciência Animal, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS (Participação Presencial)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP

Prof. Dr. GUILHERME SCHIESS CARDOSO (Participação Presencial)
Departamento de Clínicas Veterinárias / Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. MARILDA ONGHERO TAFFAREL (Participação Virtual)
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Estadual de Maringá



Documento assinado digitalmente
MARILDA ONGHERO TAFFAREL
Data: 25/09/2023 14:02:37-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Araçatuba, 25 de setembro de 2023.

VALIDAR

Serviço de validação de assinaturas eletrônicas

Simple...

✓ Documento com assinaturas válidas

Informações gerais do arquivo:

Nome do arquivo: Certificado_de_Aprovacao_assinado.pdf

Hash: addgfacb32e66584a0e8c535b14f4aaa52ff69856c48197a6ebe4387ba5501c6

Data da validação: 27/09/2023 14:00:32 BRT

✓ Informações da Assinatura:

Assinado por: MARILDA ONGHERO TAFFAREL

CPF: ***.049.289-**

Nº de série de certificado emitente: 10273627460314628764

Data da assinatura: 25/09/2023 14:02:37 BRT



ATENÇÃO: O conteúdo do documento é de inteira responsabilidade do(s) signatário(s). o ITI não se responsabiliza por qualquer uso que seja feito a partir da validação das assinaturas eletrônicas

Visualizar relatório de conformidade

AVALIE O SERVIÇO QUE VOCÊ UTILIZOU

Sua opinião é importante para o aprimoramento de nossos serviços



Avaliar

ACESSO RÁPIDO

Validar

Sobre

Dúvidas

Informações

Fale Conosco



REDES SOCIAIS



Á família,
Que nos ajuda a ser nosso melhor, dedico este trabalho como gratidão
por estar lá, não importa o que aconteça na vida. Dedico à família, não
apenas a de sangue, mas a todas as famílias que criei e cultivei, durante
minha caminhada, por todo o suporte e amor, por estarem juntos
durante os desafios. Esse sonho imortal dedico a vocês, obrigado.

*“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado é alguém que acredite
que ele possa ser realizado.”*
(Roberto Shinyashiki)

SIQUEIRA, C. E. Comparação da eficácia analgésica e efeitos cardiorrespiratórios da dexmedetomidina e nalbufina pela via epidural em cadelas submetidas à ovariectomia. 2023. 75f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2023.

RESUMO

Com o avanço dos estudos no campo de bem-estar animal, a dor tem se tornado um tema de grande importância. Este estudo objetivou avaliar a eficácia analgésica trans e pós-operatória, bem como os efeitos cardiorrespiratórios da administração de dexmedetomidina e nalbufina pela via epidural em cadelas submetidas a ovariectomia. Além disso, objetivou-se avaliar a correlação entre os diferentes métodos de avaliação da dor no período pós-operatório, bem como a correlação entre diferentes tipos de avaliadores. Foram utilizadas 40 cadelas sem predisposição de raça, com idade de $2 \pm 0,9$ anos, com peso de 11 ± 5 kg, comprovadamente hípidas e classificadas como ASA I. Em seguida, foi realizada a coleta de dados do momento basal (MB) e, administrada a medicação pré-anestésica com acepromazina (0,03 mg/kg, IM). Após 15 minutos foi administrado propofol ($4 \pm 0,7$ mg/kg, IV) para a indução anestésica, sendo as cadelas mantidas em anestesia inalatória com isoflurano. Após instrumentação, foi realizada a coleta das variáveis (FC, PAS, PAD, PAM, SPO₂, *f*, EtCO₂, V_{TE}, V_{ME}, FE_{iso} e TC) do momento antes da epidural (M0) e as cadelas receberam a administração epidural com uma solução de acordo com o grupo selecionado: GM (morfina 0,1 mg/kg); GN (nalbufina 0,6 mg/kg); GD (dexmedetomidina 4 µg/kg); GND contendo a associação de nalbufina (0,6 mg/kg) e dexmedetomidina (4 µg/kg), todos diluídos para um volume total de 0,22 ml/kg. As variáveis estudadas foram coletadas imediatamente após a epidural (M1). Depois de 10 minutos da administração epidural, foi realizada a coleta das variáveis do período transoperatório sendo neste momento (M2), no momento da incisão de pele (M3), tração do pedículo ovariano esquerdo (M4), tração do pedículo direito (M5), pinçamento do corpo uterino (M6), início da sutura muscular (M7) e término da dermorráfia (M8). Durante o período pós-operatório os momentos de avaliação foram aferidos imediatamente após a extubação (Mextub), após 60 minutos (M60), após 120 minutos (M120) e em intervalos de 2 horas, durante um total de 8 horas (M240, M360, M480). O GD e o GND apresentaram valores de FC significativamente menores

durante o transoperatório, bem como valores significativamente maiores de PAS, PAD e PAM, com um número maior de BAV de 2º grau e parada sinusal, ao passo que o GM e GN apresentaram estabilidade cardiovascular. O GND apresentou menor número de resgates (6) no período transoperatório, enquanto o GN apresentou o maior (12). Não houve diferença significativa na duração da analgesia pós-operatória entre os grupos ($p=0,3773$), tendo todos os grupos analgesia até 480 minutos, com o GND recebendo maior número de resgates no pós-operatório. Houve correlação positiva forte ($r=0.7150$) para ENU e correlação positiva moderada ($r=0.5091$) para UMPS, quando comparadas com CMPS-SF. Entre os avaliadores, houve correlação positiva forte para todos (r entre 0.7 e 0.9) quando comparados com o avaliador principal. Este estudo conclui que a utilização de dexmedetomidina associada à nalbufina por via epidural se adequa como escolha para compor o protocolo anestésico de cadelas saudáveis submetidas a OHE, promovendo menos efeitos cardiovasculares adversos e analgesia adequada no transoperatório, no entanto não suficiente para o pós-operatório. O treinamento e experiência para o uso de escalas para dor aguda em cães é de extrema importância para um melhor diagnóstico e tratamento correto da dor.

Palavras-chave: Analgesia. Cães. Opioides. Hemodinâmica.

SIQUEIRA, C. E. **Comparison of analgesic efficacy and cardiorespiratory effects of epidural dexmedetomidine and nalbuphine in bitches submitted to ovariohysterectomy.** 2023. 75f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2023.

ABSTRACT

With the advancement of studies in the field of animal welfare, pain has become a topic of great importance. This study aimed to evaluate the trans and postoperative analgesic efficacy, as well as the cardiorespiratory effects of epidural administration of dexmedetomidine and nalbuphine in bitches undergoing ovariohysterectomy. Furthermore, the aim was to evaluate the correlation between different pain assessment methods in the postoperative period, as well as the correlation between different types of evaluators. Forty bitches without breed predisposition were used, aged 2 ± 0.9 years, weighing 11 ± 5 kg, proven to be healthy and classified as ASA I. Afterwards, baseline data (MB) was collected. and pre-anesthetic medication with acepromazine (0.03 mg/kg, IM) was administered. After 15 minutes, propofol (4 ± 0.7 mg/kg, IV) was administered for anesthetic induction, and the dogs were maintained under inhalation anesthesia with isoflurane. After instrumentation, the variables (HR, SBP, DBP, MAP, SPO₂, f , EtCO₂, V_{TE}, V_{ME}, FE_{iso} and TC) were collected from the moment before the epidural (M0) and the bitches received epidural administration with a solution according to the selected group: GM (morphine 0.1 mg/kg); GN (nalbuphine 0.6 mg/kg); GD (dexmedetomidine 4 µg/kg); GND containing the combination of nalbuphine (0.6 mg/kg) and dexmedetomidine (4 µg/kg), all diluted to a total volume of 0.22 ml/kg. The variables studied were collected immediately after the epidural (M1). After 10 minutes of epidural administration, the variables of the intraoperative period were collected, at this moment (M2), at the time of skin incision (M3), traction of the left ovarian pedicle (M4), traction of the right pedicle (M5), clamping of the uterine body (M6), beginning of the muscular suture (M7) and end of the dermorrhaphy (M8). During the postoperative period, assessment moments were measured immediately after extubation (Mextub), after 60 minutes (M60), after 120 minutes (M120) and at intervals of 2 hours, for a total of 8 hours (M240, M360, M480). The GD and GND showed significantly lower HR values during the operation, as well as significantly higher SBP, DBP and MAP values, with a greater number of second-degree AVB and sinus arrest,

while the GM and GN showed cardiovascular stability. The GND had the lowest number of rescues (6) in the intraoperative period, while the GN had the highest (12). There was no significant difference in the duration of postoperative analgesia between the groups ($p=0.3773$), with all groups having analgesia for up to 480 minutes, with the GND receiving a greater number of postoperative rescues. There was a strong positive correlation ($r=0.7150$) for ENU and a moderate positive correlation ($r=0.5091$) for UMPS, when compared with CMPS-SF. Among the evaluators, there was a strong positive correlation for all (r between 0.7 and 0.9) when compared with the main evaluator. This study concludes that the use of dexmedetomidine associated with nalbuphine via the epidural route is suitable as a choice to compose the anesthetic protocol of healthy bitches undergoing OHE, promoting fewer adverse cardiovascular effects and adequate intraoperative analgesia, however not sufficient for the postoperative period. Training and experience in the use of scales for acute pain in dogs is extremely important for a better diagnosis and correct treatment of pain.

Keywords: Analgesia. Dogs. Opioids. Hemodynamic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Fluxograma das cadelas incluídas e excluídas no estudo.....	29
Figura 2 –	Local de condicionamento por 12 horas para o estudo e a posterior avaliação do período pós-operatório de 40 cadelas saudáveis, submetidas à anestesia inalatória com isofluorano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND).....	30
Figura 3 –	Imagem de cadela anestesiada com isofluorano e submetidas a analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND). (A) Posicionamento e monitoração dos animais avaliados. (B) Arteriopunção metatarsiana dorsal em cadela.....	32
Figura 4 –	Linha do tempo do estudo. (A) Preparo dos animais, momentos de avaliação no período transoperatório, parâmetros cardiorrespiratórios avaliados, e critérios para ajuste do plano anestésico. (B) Momentos de avaliação no período pós-operatório, escalas utilizadas para avaliação da dor, da sedação e critérios para realização do resgate analgésico.....	33
Figura 5 –	Escala abreviada de sedação de Grint	36
Figura 6 –	Forma curta da escala composta multidimensional para avaliar a dor em cães da Universidade de Glasgow – CMPS-SF.....	38
Figura 7 –	Escala para avaliar a dor aguda em cães da Universidade de Melbourne – UMPS.....	39

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 –** Porcentagem de animais em que foi observado bloqueio atrioventricular (BAV) de 2º grau durante cirurgia de ovariectomia eletiva com epidural analgésica de morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND). M1 = após administração da analgesia epidural; M2 = antes do início da cirurgia; M8 = término da dermatografia..... 47
- Gráfico 2 –** Porcentagem de animais em que foi observado parada sinusal (sinus arrest) durante cirurgia de ovariectomia eletiva com epidural analgésica de morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND). M1 = após administração da analgesia epidural; M2 = antes do início da cirurgia; M8 = término da dermatografia..... 47
- Gráfico 3 –** Porcentagem de animais que receberam resgate transoperatório com propofol (1 mg/kg) durante cirurgia de ovariectomia eletiva com epidural analgésica de morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND). *Difere significativamente do GM e do GND segundo teste de Dunn ($p=0,0112$). M3 = incisão cirúrgica; M4 = tração do pedículo ovariano esquerdo; M5 = tração do pedículo ovariano direito; M6 = pinçamento do coto uterino; M7 = início da sutura da cavidade abdominal; M8 = término da dermatografia..... 49

Gráfico 4 –	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meyer demonstrando o tempo de duração da analgesia pós-operatória de 40 cadelas submetidas à cirurgia de ovariectomia eletiva, utilizando anestesia inalatória com isoflurano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND). Grupos não diferem entre si ($p=0,3773$)	50
Gráfico 5 –	Coeficientes de correlação de Spearman dos escores de dor entre escala composta de Glasgow (CMPS) e escala de Melbourne (UMPS) ou escala numérica unidimensional (ENU)	51
Gráfico 6 –	Coeficientes de correlação de Spearman dos escores de dor entre os escores atribuídos pelo Avaliador 1 (principal) na escala composta de Glasgow (CMPS) e demais avaliadores do estudo.....	52

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 –** Mediana (mínimo–máximo) dos dados individuais, variáveis basais e tempos registrados durante o procedimento de ovariectomia eletiva de 40 cadelas saudáveis submetidas à anestesia inalatória com isoflurano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND) 42
- Tabela 2 –** Média $\pm$ desvio padrão das variáveis cardiovasculares, obtidas de 40 cadelas saudáveis submetidas à cirurgia de ovariectomia eletiva utilizando anestesia inalatória com isoflurano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND) ao longo de nove momentos de avaliação transoperatória..... 44
- Tabela 3 –** Média $\pm$ desvio padrão das variáveis fração expirada de isoflurano e temperatura corpórea, obtidas de 40 cadelas saudáveis submetidas à cirurgia de ovariectomia eletiva utilizando anestesia inalatória com isoflurano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND) ao longo de nove momentos de avaliação transoperatória..... 45
- Tabela 4 –** Mediana (mínimo–máximo) das variáveis ventilatórias obtidas de 40 cadelas saudáveis submetidas à cirurgia de ovariectomia eletiva utilizando anestesia inalatória com isoflurano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND) ao longo de nove momentos de avaliação..... 46

Tabela 5 –	Média $\pm$ desvio padrão ou mediana (mínimo–máximo) das variáveis eletrocardiográficas obtidas de 40 cadelas saudáveis submetidas à cirurgia de ovariectomia eletiva utilizando anestesia inalatória com isoflurano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND) ao longo de cinco momentos de avaliação.....	48
-------------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ASA - American Society of Anaesthesiology

CAM - Concentração alveolar mínima

CEUA - Comitê de ética no uso de animais

CMPS -SF - Escala de Glasgow Modificada

DC - Débito cardíaco

ENU - Escala numérica unidimensional

EtCO₂ - Dióxido de carbono ao final da expiração

f - Frequência respiratória

FE_{ISO} - Fração expirada de isoflurano

FC - Frequência cardíaca

GD - Grupo dexmedetomidina

GDN - Grupo dexmedetomidina e nalbufina

GM - Grupo morfina

GN - Grupo nalbufina

IM - Intramuscular

IV - Intravenoso

MPA - Medicação pré-anestésica

NaCl 0,9% - Solução fisiológica

OHE - Ováriohisterectomia eletiva

PAS - Pressão arterial sistólica

PAD - Pressão arterial diastólica

PAM - Pressão arterial média

QBA – Avaliação qualitativa de comportamento

SC - Subcutâneo

SPO₂ - Saturação de oxihemoglobina

TC - Temperatura corpórea

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

UMPS - Escala da Universidade de Melbourne

V_{TE} - Volume corrente expirado

V_{ME} - Volume minuto expirado

κ - kappa

μ - mi

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	22
2 OBJETIVOS E HIPÓTESES	23
3 REVISÃO DE LITERATURA	24
3.1 Dor e analgesia epidural	24
3.2 Nalbufina.....	25
3.3 Dexmedetomidina.....	26
4 MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 Animais.....	28
4.2 Tamanho amostral.....	29
4.3 Preparo dos animais.....	29
4.4 Protocolo experimental.....	31
4.4.1 Parâmetros mensurados no período pré-operatório.....	34
4.4.2 Parâmetros mensurados no período transoperatório	34
4.4.3 Parâmetros mensurados no período pós-operatório	35
4.4.4 Eficácia analgésica pós-operatória.....	36
4.4.5 Resgate analgésico.....	37
4.5 Análise Estatística.....	40
5 RESULTADOS	41
5.1 Variáveis pré-operatórias, tempo total de cirurgia e extubação	41
5.2 Variáveis cardiovasculares, fração expirada de isoflurano e temperatura	41
5.3 Variáveis ventilatórias	43

5.4 Variáveis eletrocardiográficas	43
5.5 Resgate analgésico transoperatório	49
5.6 Duração de analgesia pós-operatória	50
5.7 Correlação entre as escalas de dor utilizadas e correlação dos escores obtidos por diferentes avaliadores.	50
6 DISCUSSÃO	53
7 CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS	62
ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA	72
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	73
ANEXO C – FICHA DE AVALIAÇÃO QUALITATIVA DO COMPORTAMENTO DE CÃES	75

1 INTRODUÇÃO

Os cães são animais sencientes, que estão inseridos na sociedade e por assim ser quando acometidos por doenças ou submetidos a procedimentos que são capazes de gerar estímulo álgico, são fonte de preocupação à comunidade. Mesmo que o tratamento e a prevenção da dor nesses seres muitas vezes sejam negligenciados, diversos são os recursos e pesquisas para que haja avanço da ciência em direção ao bem-estar desses animais.

Muitas das vezes o insucesso do controle de dor, está associado a falta de estrutura necessária em locais como clínicas e hospitais veterinários, ou ainda, associado a falta de mão de obra especializada. Visto desse ponto, nem todos os lugares têm acesso à tecnologia para a realização de procedimentos de alta especificidade, como por exemplo a utilização de aparelhos de ultrassom ou neuro estimulador para a realização de bloqueios loco-regionais guiados.

Por assim ser, o uso de técnicas simples em questões de recursos é a solução para que ocorra o controle adequado de dor em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. Como por exemplo, a utilização da epidural, técnica capaz de prevenir e tratar a dor em animais, provendo condições para que esses não sejam submetidos aos procedimentos dolorosos sem a devida anestesia e analgesia.

É comum a utilização de anestésicos locais por essa via de administração, sendo que os fármacos pertencentes a esta classe são capazes de promover bloqueio sensitivo eficaz, porém também são capazes de promover bloqueio motor, visto que bloqueiam as fibras nervosas sem seletividade, conferindo, em muitos casos, um pós-operatório sem mobilidade dos membros pélvicos, assim como, é capaz ocasionar neurotoxicidade.

Tal fato não ocorre com o uso de opioides, sendo os agonistas para receptores kappa e antagonista para receptores μ , como a nalbufina, associados a efeitos adversos mais brandos e indicados para o tratamento de dores leves à moderadas. Além de que, em casos de choque ou instabilidade hemodinâmica, o uso de anestésicos locais é contraindicado, sendo assim, o uso de opioides pode ser uma solução plausível, mantendo o paciente com analgesia e sem bloqueio simpático. Ou ainda, a dexmedetomidina, que tem ação agonista e altamente seletiva para os receptores adrenérgicos α_2 , onde os efeitos do uso incluem sedação e analgesia, principalmente visceral, enquanto os seus efeitos adversos incluem elevação da

pressão arterial secundária ao aumento da resistência vascular periférica e a redução do débito cardíaco.

Vale ressaltar que o uso da nalbufina e dexmedetomidina pela via epidural é pouco frequente na medicina veterinária, havendo carência de informações na literatura consultada sobre as possíveis influências da aplicação destes fármacos, bem como sua associação, na hemodinâmica e analgesia em cães. Soma-se a isso, o fato de que o conhecimento destes efeitos, possibilitará ao Anestesiologista Veterinário embasamentos teóricos que certamente agregarão maior segurança e qualidade ao ato anestésico.

2 OBJETIVOS E HIPÓTESES

Deste modo, com o presente estudo, visou-se avaliar a eficácia analgésica transoperatória e pós-operatória da nalbufina e da dexmedetomidina, bem como da sua associação pela via epidural em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva (OHE), além dos efeitos cardiorrespiratórios desses fármacos em cadelas anestesiadas com isoflurano. Além disso avaliou-se a correlação entre os diferentes métodos de avaliação da dor no período pós-operatório (Escala numérica unidimensional – ENU; Glasgow modificada - CMPS-SF e Melbourne - UMPS) e correlação entre diferentes tipos de avaliadores.

As hipóteses aventadas foram as seguintes:

1. Os fármacos administrados pela via epidural promoverão analgesia transoperatória e pós-operatória por 8 horas;
2. Obter-se-á maior eficácia analgésica com a associação da nalbufina com dexmedetomidina;
3. Haverá forte concordância entre os valores obtidos nos diferentes métodos de avaliação da dor, bem como entre os avaliadores;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Dor e analgesia epidural

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante a decorrência ao dano real ou potencial ao tecido (IASP, 2020). Ela é capaz de desencadear respostas neuroendócrinas que podem gerar uma série de alterações fisiológicas que são capazes de trazer graves consequências a órgãos e aos sistemas (GUAY; KOPP, 2016). E mesmo que haja diversos estudos sobre dor nos animais (GRUEN et al., 2022; TAVARES et al., 2023) ainda assim, sabe-se que a dor é sub-reconhecida e subtratada em cães e gatos (TOMPKINS et al., 2017).

Devido a inabilidade de comunicação verbal, a avaliação da dor confere um desafio ao médico veterinário, que necessita da interpretação comportamental para a classificação da dor no paciente. Dessa maneira, várias escalas foram criadas para a realização da avaliação da dor, a exemplo, a Escala de Dor de Melbourne (UMPS), que leva como base alterações comportamentais, tais como grau de atividade, resposta à palpação, postura, estado mental e vocalização; e a Escala de Dor de Medida Composta de Glasgow (CMPS), que compreende as categorias comportamentais de avaliação de postura, conforto, vocalização, atenção para a ferida cirúrgica, conduta em resposta à interação com humanos, mobilidade e resposta ao toque.

Diversas são as vias de aplicações de medicamentos com propriedades analgésicas para controle da dor (GALOSI et al., 2022; READER et al., 2020; TAVARES et al., 2023). A anestesia epidural, uma dessas vias, refere-se aos bloqueios sensoriais, motores e autonômicos produzidos pela administração de anestésicos ou analgésicos ao redor da medula espinhal. Tal procedimento é usado em cirurgias de membros pélvicos, cauda, região perineal e região abdominal, sendo particularmente útil para o manejo da dor resultante da ovariectomia em cadelas (STEAGALL et al., 2017), capaz de induzir dor pós-operatória de leve a moderada (SLINGSBY et al., 2011).

A técnica além de fornecer controle adequado da dor (GUAY; KOPP, 2016; STEAGALL et al., 2017) possui a vantagem de ser um procedimento de baixo custo, promovendo alto grau de analgesia, anestesia e apresentando baixo impacto na hemodinâmica em pacientes hígidos (VALVERDE, 2008). Com isso, o uso da técnica

para o controle da dor operatória é importante, uma vez que é capaz de reduzir complicações e melhorar a qualidade da recuperação (SHIH et al., 2008).

3.2 Nalbufina

A nalbufina é um opioide semissintético e lipofílico, que tem atividade agonista em receptores kappa e antagonista μ (μ), com atuação na inibição das vias ascendentes da dor, alterando a percepção e a resposta a mesma. Possui potência, farmacocinética e duração semelhantes à da morfina, porém com menor efeito analgésico (BEAVER; FEISE, 1978; KUKANICH; WIESE., 2015). Até o momento, poucos estudos avaliaram os efeitos analgésicos perioperatórios da nalbufina para ovariectomia em cadelas (FRAZÍLIO et al., 2014). É comumente indicada em medicina humana para reversão de depressão respiratória e prurido causados pela morfina ou outros opioides agonista μ , mantendo a analgesia satisfatória (TEIXEIRA et al., 2001; MATHAI et al., 2019).

Além de analgesia, a nalbufina possui efeito sedativo superior a morfina, meperidina e buprenorfina (TEIXEIRA et al., 2001). Seu período de latência por via intravenosa é de 2 a 3 minutos, atingindo concentração plasmática máxima em 30 minutos por essa via. Possui meia-vida de 5 horas, com metabolismo hepático e excreção, em sua maioria, renal (KOROLKOVAS et al., 2015; DAVIS et al., 2018). Seus metabólitos são inativos, sendo considerada mais segura que a morfina e a hidromorfona em pacientes com insuficiência hepática ou renal (MATHAI et al., 2019).

Em comparação, os efeitos analgésicos e perfil de segurança da nalbufina e morfina, um estudo concluiu que os efeitos dos dois opioides são semelhantes, porém a nalbufina possui menos efeitos adversos que a morfina, principalmente prurido e depressão respiratória (ZENG et al., 2015). As doses de 0,25 - 1 mg/kg intramuscular (IM), subcutâneo (SC) ou IV são comumente usadas em cães e gatos (KUKANICH; WIESE, 2015). No entanto, os efeitos adversos observados após administração da nalbufina são geralmente leves, devido a sua propriedade μ antagonista, incluindo taquipneia, náuseas, vômitos e estimulação do sistema nervoso central (SNC), e são mais acentuados quando o fármaco é administrado rapidamente pela via intravenosa (IV) ou em doses muito altas (MATHAI et al., 2019). A nalbufina também produz efeitos gastrointestinais adversos em menor frequência do que outros antagonistas agonistas ou agonistas completos (KUKANICH; WIESE, 2015).

Na medicina veterinária há relatos de administração de nalbufina empregada em associações em diferentes espécies, como equinos (BRUNSON; MAJORS, 1987; KULKARNI et al., 2015; SILVEIRA, 2019), burros (TORAD; HASSAN, 2016), ovelhas (O'HAIR et al., 1988) e cães (MOLINARI et al., 1990; FOURNIER et al., 2000; LESTER et al., 2003; FRAZÍLIO et al., 2014; MARQUES et al., 2014).

Por via epidural, Frazilio e colaboradores (2014) concluíram que a nalbufina administrada por via peridural nas doses de 0,3 e 0,6 mg/kg diluída em solução salina, foi capaz de reduzir a necessidade anestésica de isofluorano em cadelas que passaram por procedimento de ovariectomia de maneira dose-dependente, além de proporcionar analgesia pós-operatória e sem efeitos adversos.

3.3 Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um fármaco utilizado na medicina veterinária, agonista seletivo do receptor α_2 adrenérgico, com efeito sedativo, propriedades analgésicas e ansiolíticas, capaz de promover analgesia na coluna espinal (KALSO et al., 1991) e supraespinal (GUO et al., 1996), proporcionando mínima depressão respiratória (WEERINK et al., 2017).

Ao ser administrada por via intravenosa, a medicação produz níveis de sedação e analgesia dependentes da dose aplicada nos cães, e é frequentemente usado como medicação pré-anestésica nos mais diversos protocolos anestésicos (ALVAIDES et al., 2008; DEGROOT et al., 2020; SIMON et al. 2018; PAN et al., 2021). Outra característica é o efeito poupador que este apresenta na concentração alveolar mínima (CAM) do agente anestésico inalado necessário para a manutenção do estado de anestesia (GRIMM et al., 2015), e ao ser associado com analgésicos opioides, diminui as doses dos fármacos utilizados, obtendo o mesmo efeito desejado (KIM et al., 2019).

Mesmo que esse seja um fármaco usado amplamente, ainda há preocupações sobre aos efeitos cardiovasculares promovidos pela dexmedetomidina, fato esse que acaba impedindo sua plena utilização na rotina da medicina veterinária (MURRELL et al., 2005), e isso ocorre por conta da maior sensibilidade dos cães em relação aos humanos ao efeito vasoconstritor dos agonistas do receptor α_2 (KHAN et al., 1999), podendo ocasionar comprometimento sistólico (Fernández-Parra et al., 2021) e o

aparecimento de sinais como: bradicardia e hipertensão transitória (RIVIERE et al., 2018).

A natureza altamente lipofílica da dexmedetomidina permite a rápida absorção no líquido cefalorraquidiano, bem como a ligação aos receptores α -2 adrenérgicos da medula espinhal, possibilitando sua ação analgésica. Além disso, prolonga a duração do bloqueio sensorial e motor induzido por anestésicos locais, independentemente da via de administração (NAAZ & OZAIR, 2014), inclusive pela via epidural (SCHNAIDER et al., 2005).

A dexmedetomidina tem sido amplamente estudada, principalmente sua relação com outros fármacos. Trein et. al (2017), investigaram os efeitos da dexmedetomidina combinada com ropivacaína no bloqueio dos nervos ciático e femoral em cães, observaram uma maior duração de bloqueio sensorial da utilização da dexmedetomidina como adjuvante, apesar de não ser observado diferença significativa em relação ao grupo controle. Outro estudo observou a associação da dexmedetomidina (10 μ g/kg) com a morfina (0,2 mg/kg), ambos pela via IM, 30 minutos antes do procedimento de OH, e constatou que juntos, os fármacos foram capazes de promover melhor analgesia pós-operatória do que apenas morfina em dose alta - 0,6 mg/kg - (KARNA et al., 2021). Um estudo recente mostrou que a associação da dexmedetomidina (2 μ g/kg) com morfina (0,1 mg/kg) pela via epidural em cadelas submetidas a OHE, também resultou em melhor analgesia pós-operatória, em comparação com o uso isolado da morfina por essa via (SOUZA et al., 2023).

O mecanismo de interação sinérgica entre opioides e agonistas dos receptores alfa-2-adrenérgicos não é completamente compreendido. Sugere-se que a coexistência desses receptores na mesma região espinhal também poderia potencializar a capacidade analgésica, sendo a potência do opioide ativada pelos receptores alfa-2-adrenérgicos por mecanismos de vias alostéricas (CHABOT-DORÉ et al. 2015). Reforçando a interação positiva, Odette e Smith (2013) compararam a analgesia epidural proporcionada pela bupivacaína isolada e em associação à morfina ou à dexmedetomidina, concluindo que a utilização da dexmedetomidina associada a bupivacaína mostrou-se alternativa eficaz aos demais protocolos estudados, entretanto, tal associação promoveu maior tempo de bloqueio motor no período pós-operatório.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

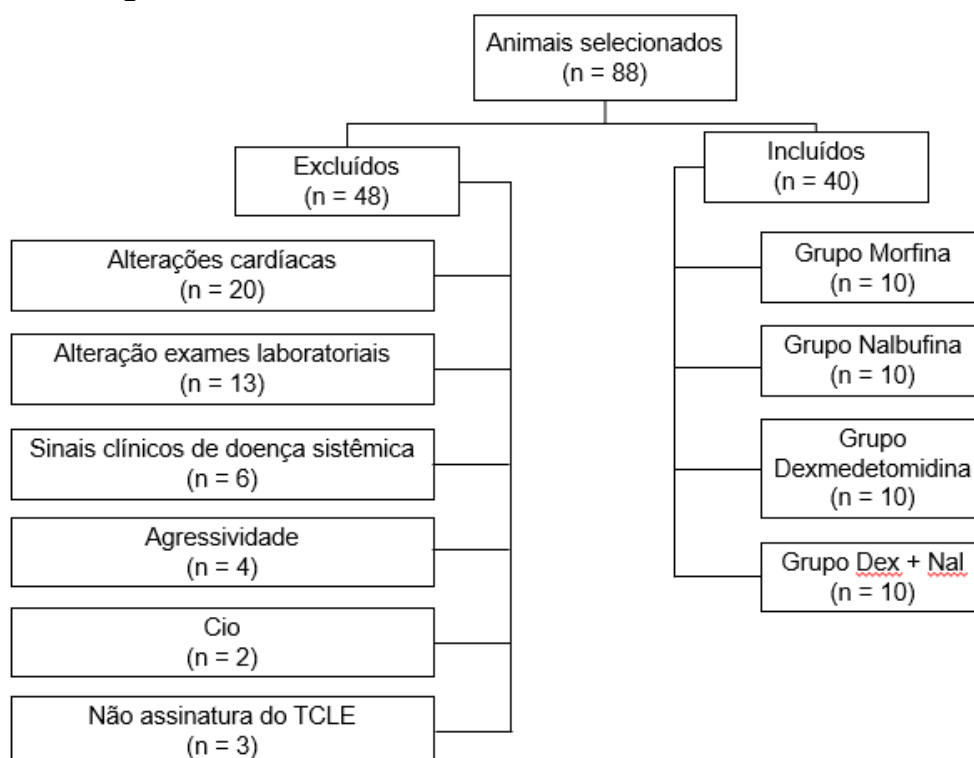
Este é um estudo prospectivo, experimental, randomizado e encoberto. Foi conduzido no Laboratório de Anestesiologia Experimental da Faculdade de Medicina Veterinária – UNESP – Araçatuba, Brasil. O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de ética do Uso de Animais (CEUA) da mesma instituição onde o estudo foi conduzido, com o número de protocolo 0088-2022. O termo de consentimento livre esclarecido (TCLE, Anexo 1) para a participação neste estudo foi obtido para cada cadela.

4.1 Animais

Foram incluídas 40 cadelas (*Canis lupus familiaris* L., 1758), de um total de 88 inscritas neste estudo, de diversas raças ou sem raça definida, com idade entre 1 a 5 anos, pesando entre 5 e 25 kg, pré-selecionadas para o procedimento de OHE. Os animais inscritos foram provenientes de campanha de divulgação junto à comunidade local, à qual foi oferecida a castração para realização do experimento. Os critérios de inclusão para o experimento foram as cadelas estarem comprovadamente hígdas e classificadas de acordo com os critérios da *American Society of Anesthesiologists* (ASA), categoria I, por meio de exames clínico e laboratoriais (hemograma, bioquímico - creatinina, ALT, albumina - e sorologia para leishmaniose). O TCLE foi assinado pelo responsável por cada cadela e todos foram informados sobre o passo-a-passo dos procedimentos a serem realizados, e esclarecidos sobre a participação dos animais em um projeto de pesquisa. Alterações nos exames laboratoriais, sinais clínicos de doenças sistêmicas, obesidade, prenhez, agressividade, cadelas no cio e a não assinatura do TCLE pelo responsável do animal, foram considerados como critérios de exclusão.

As cadelas incluídas (n=40), com peso de 11 ± 5 kg e idade de $2 \pm 0,9$ anos, foram aleatorizadas com auxílio de um programa gratuito online (www.randomization.com), entre quatro grupos experimentais de 10 animais cada, denominados grupo morfina (GM), grupo nalbufina (GN), grupo dexmedetomidina (GD) e grupo nalbufina e dexmedetomidina (GND) (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma das cadelas incluídas e excluídas no estudo.



Fonte: Elaborado pelo autor

4.2 Tamanho amostral

O tamanho amostral teve como fundamento estudos elaborados com 10 ou 12 animais por grupo, nos quais viabilizaram resultados satisfatórios na análise das variáveis (MASTROCINQUE et al., 2012; POHL et al., 2012; LIMA et al., 2011; TAMANHO et al., 2010). Os estudos avaliaram o efeito anestésico e analgésico de um ou mais fármacos administrados via epidural. Os animais também foram utilizados baseados nas diretrizes do Guidelines ARRIVE 2.0 (PERCIE DU SERT, 2020) e na Lei Federal nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, Cap IV, § 4º do Artigo 14, diz que “o número de animais a serem utilizados para execução de um projeto e o tempo de duração de cada experimento será o mínimo indispensável para produzir o resultado conclusivo, poupando-se, ao máximo, o animal do sofrimento” (BRASIL, 2008).

4.3 Preparo dos animais

Previamente ao protocolo experimental, os animais foram condicionados ao local de realização do estudo por 12 horas, à uma temperatura de 23°C, a fim de reduzir as interferências devido ao estresse (Figura 2). Nesse período, os animais foram avaliados para determinação individual dos seus comportamentos, de acordo

com a metodologia de avaliação qualitativa de comportamento (QBA, *qualitative behaviour assessment*), adaptada de Menchetti et al. (2019), em que foram descritas por dois avaliadores as características do comportamento dos cães antes do procedimento (Anexo 3).

Figura 2 – Local de condicionamento por 12 horas para o estudo e a posterior avaliação do período pós-operatório de 40 cadelas saudáveis, submetidas à anestesia inalatória com isoflurano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND).



Fonte: Arquivo pessoal

Antes de cada procedimento, os animais foram pesados e submetidos ao jejum alimentar de 8 horas sem privação hídrica, uma vez que, 20 minutos de jejum hídrico são considerados suficientes para cães (BEDNARSKI, 2015). As cadelas foram contidas fisicamente para realização da tricotomia na região da artéria metatarsiana dorsal para avaliação da pressão arterial pelo método invasivo; da região abdominal para a cirurgia; da região lombossacra para realização da analgesia epidural e da região das veias cefálicas direita ou esquerda, local da venopunção cefálica, ocluída com um adaptador PRN, para posterior indução anestésica e fluidoterapia de manutenção.

4.4 Protocolo experimental

Todas as cadelas receberam antibioticoterapia preventiva mediante aplicação de enrofloxacin¹ (5mg/kg), por via subcutânea (SC). Foi então realizado o exame físico para avaliar os parâmetros basais, o qual estabeleceu o momento basal (MB). Na sequência receberam a medicação pré-anestésica (MPA), com acepromazina² (0,03 mg/kg), pela via intramuscular (IM).

Passados 15 minutos da MPA, foi realizado venóclise dos animais e induzidos com propofol³ ($4 \pm 0,7$ mg/kg) por via intravenosa (IV). Quando houve a perda do reflexo laringotraqueal e do tônus mandibular, os animais foram intubados com sonda endotraqueal com diâmetro compatível ao porte, acoplada ao circuito anestésico circular valvular com absorvedor de CO₂⁴, dotado de vaporizador⁵ calibrado para isoflurano⁶, ajustando-se a concentração do agente halogenado inicialmente para 1,4 V% (1 CAM para a espécie canina) (STEFFEY & HOWLAND, 1977), fornecendo oxigênio a 100% com um fluxo diluente de 100 mL/kg/minuto, mensurada em analisador de gases digital⁷, cujo sensor foi adaptado a extremidade da sonda orotraqueal conectada ao circuito anestésico. O isoflurano foi ajustado, sempre pelo mesmo anestesiológista, para concentrações maiores ou menores de 0,2% a 0,2%, até que o animal atingisse no 3º plano do III estágio de anestesia, caracterizado por rotação de bulbo ocular e ausência de reflexos protetores, de acordo com o descrito por Guedel, e se mantivessem nesse plano por 15 minutos para início da coleta das variáveis (Figura 3).

Os animais foram mantidos sob anestesia inalatória em ventilação espontânea durante todo o experimento, bem como em fluidoterapia com Ringer Lactato⁸ (5 mL/kg/h), e sobre colchão térmico ativo. Foi então introduzido um cateter na artéria metatarsiana dorsal para monitoração da pressão arterial (Figura 3). Os cateteres foram ocluídos com adaptador PRN e preenchidos com solução contendo heparina⁹ (5 UI/mL).

¹ Flobiotic® 10%% Syntec do Brasil Ltda, Santana de Parnaíba, SP.

² Acepran® 0,2% Vetnil – Indústria e Comércio de Produtos Veterinários Ltda, Louveira, SP.

³ Propovan® 10 mg/mL Laboratório Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

⁴ Takaoka modelo Nikkey – Takaoka Indústria e Comércio Ltda, SBC, SP (Processo FAPESP 2007/57051-5).

⁵ Vaporizador Calibrado HB 4.4 – HB Hospitalar Indústria e Comércio Ltda, São Paulo, SP.

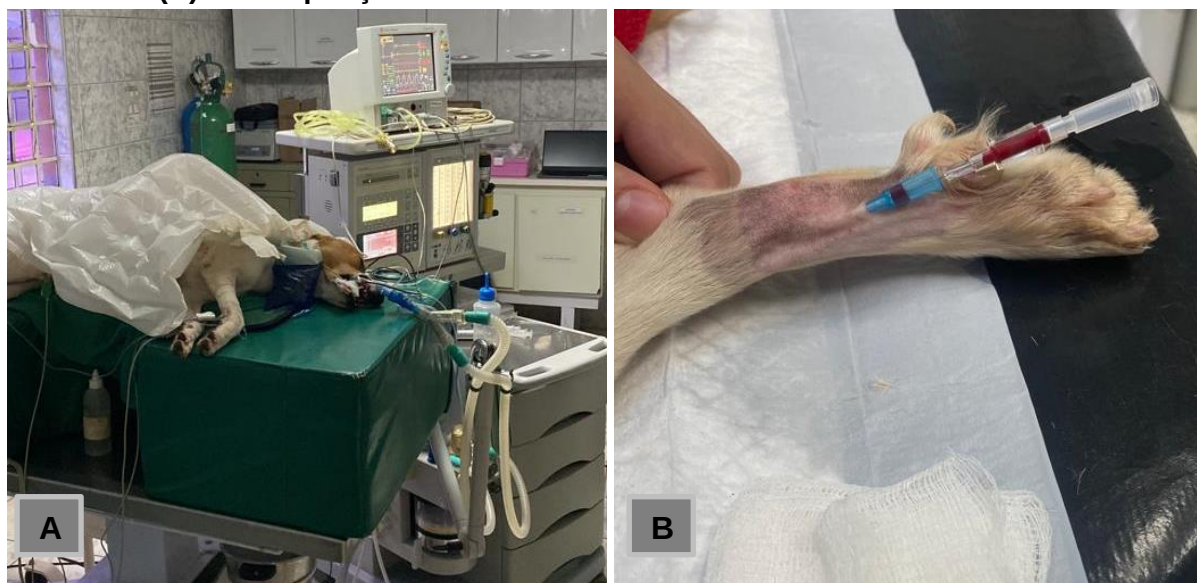
⁶ Isoforine® 1mL/mL Laboratório Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

⁷ Cardicap/5 – GE Healthcare Clinical Systems Equipamentos Médicos Ltda, São Paulo, SP.

⁸ Ringer Lactato - Equiplex, Indústria Farmacêutica Ltda, Aparecida de Goiânia, GO.

⁹ Hemofol® 5000 UI/mL Laboratório Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

Figura 3 – Imagem de cadela anestesiada com isoflurano e submetidas a analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND). (A) Posicionamento e monitoração dos animais avaliados. (B) Arteriopunção metatarsiana dorsal em cadela.



Fonte: Arquivo pessoal

Após a instrumentação, foi realizado a coleta das variáveis estudadas no período transoperatório, antes da realização da injeção epidural (M0). Ato contínuo as cadelas foram posicionadas em decúbito esternal, com os membros pélvicos estendidos cranialmente e realizou-se a antisepsia da região lombossacra (L7- S1), local onde foi administrada a analgesia epidural composta por morfina¹⁰ (0,1 mg/kg); nalbufina¹¹ (0,6 mg/kg); dexmedetomidina¹² (4 µg/kg) ou a associação entre nalbufina (0,6 mg/kg) e dexmedetomidina (4 µg/kg). Para todos os grupos os volumes finais foram diluídos com NaCl 0,9%¹³ para um volume total de 0,22 mL/kg. Para a execução da técnica epidural foi introduzida uma agulha de Tuohy 20G no espaço intervertebral lombossacral a fim de atingir o espaço epidural após a punção do ligamento amarelo. A técnica foi realizada sempre pelo mesmo anestesiológico.

Para confirmar que o fármaco foi aplicado na localização correta, foi observado o sinal de Gutierrez com aspiração de uma gota de solução NaCl 0,9% que foi conduzida ao canhão da agulha após a mesma romper o ligamento amarelo. Ademais

¹⁰ Dimorf® 10mg/mL Laboratório Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

¹¹ Nubain® 10mg/mL Laboratório Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

¹² Dexdomitor® 0,5 mg/mL Zoetis – Indústria de Produtos Veterinários Ltda, Campinas, SP.

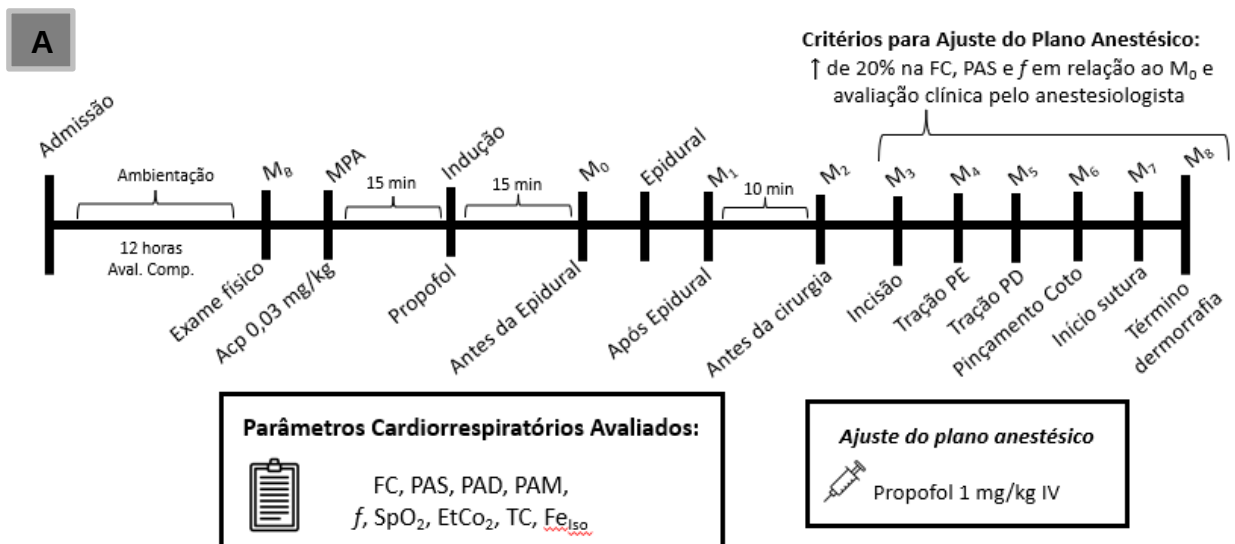
¹³ Fisiológico – solução de cloreto de sódio a 0,9% - JP Indústria Farmacêutica S.A, Ribeirão Preto, SP.

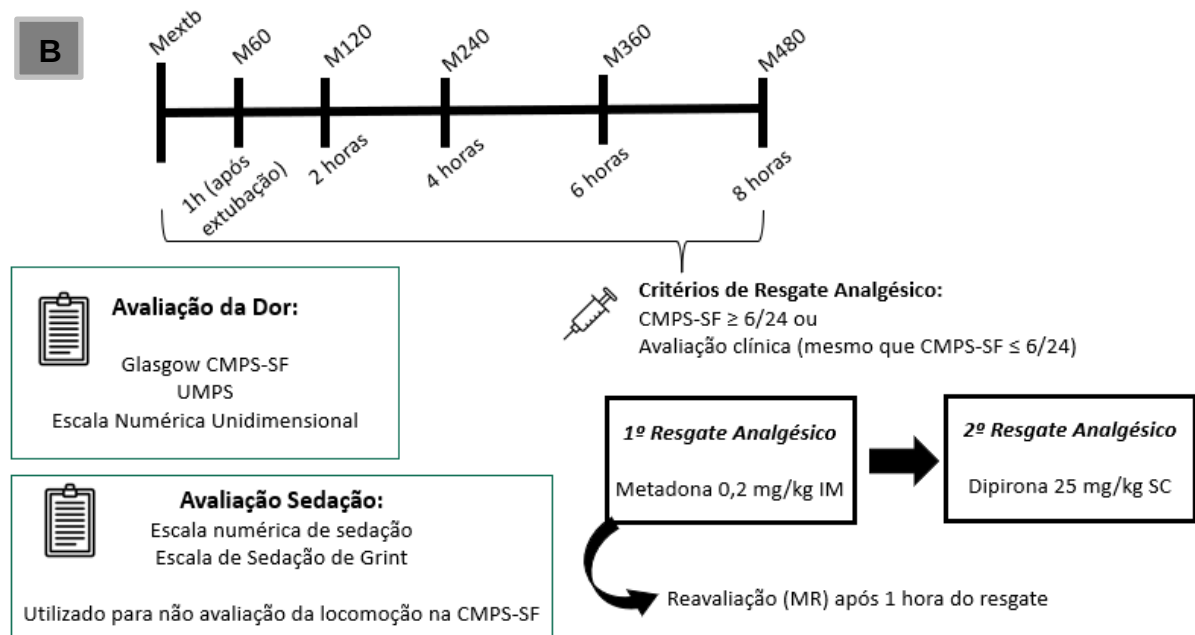
também foi associado à técnica a perda de resistência e teste da bolha, baseado na baixa resistência à injeção. Devido à pressão negativa no espaço epidural, colocou-se uma bolha de ar na seringa, onde não poderia ocorrer deformação da bolha de ar (redução em seu tamanho ou achatamento), sendo que em casos de resistência elevada durante a injeção (posição incorreta), tal deformação pode ser observada.

As cadelas foram posicionadas em decúbito lateral direito e foram coletados os dados imediatamente após a injeção epidural (M1). Após 10 minutos da analgesia epidural, as variáveis transoperatórias foram coletadas imediatamente antes do início da cirurgia (M2), no momento da incisão cirúrgica (M3), durante a tração do pedículo ovariano esquerdo (M4), durante a tração do pedículo ovariano direito (M5), ao pinçamento do corpo uterino (M6), ao início da sutura de musculatura (M7) e ao término da dermorráfia (M8). As variáveis eletrocardiográficas foram obtidas nos momentos MB, M0, M1, M2 e M8, devido ao posicionamento correto (decúbito lateral direito), para mensuração desses parâmetros (Figura 4A).

O procedimento de OHE foi realizado pelo mesmo cirurgião em todo o experimento e a técnica cirúrgica foi padronizada para todos os animais incluídos. Ao término da cirurgia, as observações das variáveis pós-operatórias foram analisadas prontamente a extubação (M_{extub}), após 60 minutos (M_{60}), após 120 minutos (M_{120}) e em intervalos de 2 horas, durante um total de 8 horas - M_{240} , M_{360} , M_{480} (Figura 4B).

Figura 4 – Linha do tempo do estudo. (A) Preparo dos animais, momentos de avaliação no período transoperatório, parâmetros cardiorrespiratórios avaliados, e critérios para ajuste do plano anestésico. (B) Momentos de avaliação no período pós-operatório, escalas utilizadas para avaliação da dor, da sedação e critérios para realização do resgate analgésico.





Seguem abaixo as variáveis estudadas em cada período do estudo:

4.4.1 Parâmetros mensurados no período pré-operatório

Frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) e frequência respiratória em movimentos por minuto (mpm), ambos com auxílio de estetoscópio, pressão arterial sistólica (PAS) em milímetros de mercúrio (mmHg) utilizando dispositivo ultrassônico Doppler vascular¹⁴ e, temperatura retal em graus Celsius (°C), com o uso de termômetro digital gentilmente alocado na região intrarretal.

4.4.2 Parâmetros mensurados no período transoperatório

Frequência cardíaca (FC), obtida em bpm nos diferentes tempos, por meio de eletrocardiógrafo em monitor multiparamétrico¹⁵, ajustado para leitura na derivação DII.

Pressões arteriais sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM), por leitura direta em equipamento multiparamétrico, pelo método invasivo em mmHg, cujo transdutor foi acoplado ao cateter alocado na artéria metatársica dorsal, como previamente descrito, e posicionado no nível do coração, como referência “zero” mediante calibração do aparelho.

¹⁴ Parks – mod. 811-B - Detector de Fluxo Doppler Ultrassônico – Aloha, OR, EUA.

¹⁵ Cardiacap/5 – GE Healthcare Clinical Systems Equipamentos Médicos Ltda, São Paulo, SP.

Saturação de oxihemoglobina (SpO_2), investigado via leitura direta no mesmo monitor multiparamétrico, sendo o emissor/sensor adaptado em região corpórea dotada de “grau de transparência” compatível à sensibilidade do dispositivo (língua).

Frequência respiratória (f), obtida em mpm e dióxido de carbono ao final da expiração ($EtCO_2$), em mmHg, por leitura direta em capnógrafo¹⁶ empregando-se sensor de aspiração, conectado entre a sonda orotraqueal e o equipamento de anestesia.

Volume corrente expirado (V_{TE}) obtido em mL e volume minuto expirado (V_{ME}), em L/minuto, ambos por meio de espirometria¹⁷, empregando-se sensor de fluxo conectado entre a sonda orotraqueal e o equipamento de anestesia.

Temperatura corpórea (TC), aferida em graus Celsius, utilizando-se o mesmo monitor multiparamétrico, no qual, a temperatura foi obtida introduzindo-se o sensor do termômetro esofágico.

Fração expirada de isoflurano (FE_{ISO}), obtido em volume por cento ($V\%$), por leitura direta em analisador de gases¹⁸, empregando-se os mesmos tipos de sensores, com posicionamento idêntico ao descrito por ocasião da mensuração do $EtCO_2$.

Os intervalos para a aferição de todas as variáveis descritas acima, seguiram os momentos de avaliação transoperatório (M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7 e M8).

As variáveis eletrocardiográficas foram mensuradas em diferentes tempos (MB, M0, M1, M2 e M8), por meio do uso de eletrocardiógrafo¹⁹, ajustado para leitura na derivação DII e velocidade de 50 mm/segundo, com calibração de amplitude um centímetro igual a um milivolt ($1cm=1mV$). Além do ritmo cardíaco, foram avaliados os seguintes parâmetros: duração (em segundos) da onda P, intervalo PR, complexo QRS e intervalo QT; amplitude (em milivolt) da altura da onda P e onda R.

4.4.3 Parâmetros mensurados no período pós-operatório

No período pós-operatório, foram mensuradas frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal e PAS como citado no período pré-operatório. Foi avaliado também o tempo de extubação abrangendo o tempo desde o final da administração do anestésico inalatório e o retorno do reflexo laringotraqueal, e o grau

¹⁶ Cardiocap/5 – GE Healthcare Clinical Systems Equipamentos Médicos Ltda, São Paulo, SP.

¹⁷ Cardiocap/5 – GE Healthcare Clinical Systems Equipamentos Médicos Ltda, São Paulo, SP.

¹⁸ Cardiocap/5 – Módulo de analisador de gases - GE Healthcare Clinical Systems Equipamentos Médicos Ltda, São Paulo, SP.

¹⁹ ECGPC Veterinário - TEB Tecnologia Eletrônica Brasileira Ltda – São Paulo, SP.

de sedação pós-operatório, pela escala numérica de sedação, em que 0 é o animal sem sedação e 10 animal totalmente sedado, sendo um escore maior ou igual a 3 considerado como sedação, bem como pela escala abreviada de sedação de Grint (WAGNER; HECKER; PANG, 2017). A escala é composta por quatro itens com pontuação total de 12, sendo o grau de sedação proporcional às pontuações (Figura 5). A resposta ao ruído foi avaliada com um *clicker* a aproximadamente 150 cm de distância do animal. Quando o paciente foi avaliado com um grau de sedação alto, foi considerado esse fator para não realizar a avaliação de locomoção da escala de Glasgow, evitando falsos positivos.

Figura 5 – Escala abreviada de sedação de Grint.

1. POSTURA ESPONTÂNEA	
Em estação ou sentado	0
Cansado, mas em estação	1
Deitado, mas capaz de levantar	2
Deitado, mas com dificuldade em levantar-se	3
Incapaz de levantar-se	4
2. POSIÇÃO DO GLOBO OCULAR	
Centralizado	0
Rotacionado para frente/para baixo, não encoberto pela 3ª pálpebra	1
Rotacionado para frente/para baixo e encoberto pela 3ª pálpebra	2
3. RESPOSTA AO ESTÍMULO SONORO (PALMAS/CLICKR): 150cm de distância	
Reação de sobressalto normal	0
Reação de sobressalto reduzida	1
Reação de sobressalto mínima	2
Sem reação	3
4. APARÊNCIA GERAL / ATITUDE	
Excitável	0
Alerta e normal	1
Tranquilo	2
Em estupor	3

Fonte: Wagner; Hecker; Pang, 2017

4.4.4 Eficácia analgésica pós-operatória

A avaliação da dor pós-operatória foi realizada em tempo real, por quatro veterinários e dois alunos de graduação, sendo que a concordância de dois ou mais veterinários determinou se haveria ou não o resgate analgésico. As avaliações eram realizadas separadas e presencialmente, sendo que cada um dos avaliadores fazia as avaliações de maneira isolada, sem saber o escore dos outros avaliadores.

Eram realizadas por: avaliador principal (homem, doutorando, que possui residência em anestesiologia veterinária e certificado de treinamento de 45 horas no uso das escalas CMPS e UMPS); avaliador 2 (mulher, mestrande, que possui

residência em anestesiologia veterinária); avaliador 3 (mulher, doutoranda, que possui residência em anestesiologia veterinária e certificado de treinamento de 45 horas no uso das escalas CMPS e UMPS); avaliador 4 (homem, mestrando, que possui residência em clínica médica; e estudantes de veterinária (aluno de graduação 1 e 2, mulher e homem, respectivamente, ambos participando do último ano de bacharelado em medicina veterinária de 5 anos). Todos os avaliadores usavam as mesmas escalas que o avaliador principal. Um treinamento foi realizado para o avaliador 4 e os alunos de graduação 1 e 2, de aproximadamente 6 horas, com vídeos para avaliação da dor aguda em cães, com as escalas CMPS-SF e UMPS, no site animalpain.org (LUNA, 2022). O avaliador 2, não recebeu nenhum tipo de treinamento.

A eficácia da analgesia pós-operatória foi avaliada de quatro formas:

- Forma curta da escala composta multidimensional para avaliar a dor em cães da Universidade de Glasgow - CMPS-SF (REID et al., 2007), na qual o escore vai de 0 até 24 (Figura 6). sendo que escores iguais ou maiores que 6 indicam a necessidade de resgate analgésico. Foi a escala padrão utilizada para o resgate analgésico;
- Escala para avaliar a dor aguda em cães da Universidade de Melbourne – UMPS (FIRTH; HALDANE, 1999), com escore de 0 a 27 (Figura 7), sendo que escores iguais ou maiores que 9 necessitam de resgate analgésico;
- Escala numérica unidimensional (FORTUNATO et al., 2013), sendo numerada de 0 a 10, na qual a intensidade da dor segue a métrica crescente, ou seja, 0 corresponde à ausência de dor, enquanto 10 corresponde à pior dor imaginável;

4.4.5 Resgate analgésico

Caso o paciente apresentasse sinais de nocicepção durante o período transoperatório, era administrado propofol (1 mg/kg), em bolus IV, para ajuste de plano anestésico. Foi considerada nocicepção um aumento de dois ou mais parâmetros cardiorrespiratórios (FC, PAS e *f*) de no mínimo 20% em relação aos valores coletados no M₀ (COSTA et al. 2019), bem como avaliação clínica pelo anestesiologista principal.

Figura 6 – Forma curta da escala composta multidimensional para avaliar a dor em cães da Universidade de Glasgow – CMPS-SF.

A. Olhe o cão no canil			
<i>O cão está?</i>			
(i)		(ii)	
Quieto	0	Ignorando qualquer ferida ou área dolorosa	0
Chorando ou ganindo	1	Olhando para a ferida ou área dolorosa	1
Gemendo	2	Lambendo a ferida ou área dolorosa	2
Gritando	3	Esfregando a ferida ou área dolorosa	3
		Mordendo a ferida ou área dolorosa	4
B. Coloque uma guia no cão e conduza-o para fora do canil.			
<i>Quando o cão se levanta / anda, ele está?</i>			
(iii)			
Normal	0		
Coxo (manco)	1		
Lento ou relutante	2		
Rígido	3		
Recusa a se mover	4		
C. Se possui uma ferida ou área dolorosa incluindo o abdômen, aplique uma pressão suave 5cm ao redor do local.			
<i>O cão?</i>			
(iv)			
Não faz nada	0		
Olha ao redor	1		
Recua	2		
Rosna ou protege a área	3		
Morde	4		
Chora	5		
D. Em geral			
<i>O cão está?</i>			
(v)			
Feliz e contente ou feliz e saltitante			0
Quieto			1
Indiferente ou não responsivo para o entorno			2
Nervoso ou ansioso ou amedrontado			3
Deprimido ou não responsivo aos estímulos			4
(vi)			
Confortável	0		
Agitado	1		
Inquieto	2		
Encurvado ou tenso	3		
Rígido	4		
Pontuação total (i + ii + iii + iv + v + vi) = _____			

Figura 7 – Escala para avaliar a dor aguda em cães da Universidade de Melbourne – UMPS.

Categoria	Descritor	Escore
1. Dados Fisiológicos		
a.	Dados fisiológicos dentro da margem de referência	0
b.	Pupilas dilatadas	2
c. Escolha somente uma	Aumento percentual da frequência cardíaca em relação à taxa pré-procedimento	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
d. . Escolha somente uma	Aumento percentual da frequência respiratória em relação à taxa pré-procedimento	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
e.	Temperatura retal excede a margem de referência	1
f.	Salivação	2
2. Resposta à palpação (escolha somente uma)	Sem alteração do comportamento pré-procedimento	0
	Protege-se/reage* quando tocado	2
	Protege-se/reage* antes de ser tocado	3
3. Atividade (escolha somente uma)	Em repouso: dormindo	0
	Em repouso: semiconsciente	0
	Em repouso: acordado	1
	Comendo	0
	Inquieto (movimenta-se continuamente, levantando e abaixando)	2
	Rolando, movimentando-se violentamente	3
4. Estado mental (escolha somente uma)	Submissivo	0
	Abertamente amigável	1
	Cauteloso	2
	Agressivo	3
5. Postura		
a.	Guarda ou protege a área afetada (inclui posição fetal)	2
b. Escolha somente uma	Decúbito lateral	0
	Decúbito esternal	1
	Sentado ou em estação, cabeça para cima	1
	Em estação, cabeça pendendo para baixo	2
	Movimentando-se	1
	Postura anormal (posição de oração ou com o dorso arqueado)	2
6. Vocalização (escolha somente uma)	Nenhuma vocalização	0
	Vocaliza quando tocado	2
	Vocalização intermitente	2
	Vocalização contínua	3

Fonte: Firth; Haldane, 1999

No período pós-operatório, caso o animal apresentasse dor, foi administrado metadona²⁰ (0,2 mg/kg) IM, sendo o animal reavaliado após 1 hora de aplicação do resgate (M_R). Caso o animal continuasse apresentando sinais de dor, foi realizado um segundo resgate analgésico, em que foi administrado dipirona²¹ (25 mg/kg), SC. Foi considerada dor, com necessidade de resgate analgésico, escores iguais ou superiores a 6 na CMPS-SF (REID et al., 2007).

Ao final dos momentos de avaliação do período pós-operatório, todos os animais do estudo receberam analgesia complementar com dipirona (25 mg/kg) SC, e os responsáveis pelos animais foram orientados a administrar meloxicam (0,1 mg/kg) VO, durante três dias, sendo a primeira dose logo após a liberação dos pacientes.

Os animais foram devolvidos ao tutor no término do protocolo experimental com a prescrição contendo os medicamentos, recomendações e cuidados pós-operatórios.

4.5 Análise Estatística

Para análise estatística, os dados numéricos foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Variáveis paramétricas foram comparadas por meio de análise de variância seguida de teste de Tukey (comparação entre grupos) ou teste de Dunnett (comparação entre momentos). Variáveis não-paramétricas foram comparadas por meio de teste de Friedman (dados pareados, comparação entre momentos) ou teste de Kruskal-Wallis (dados não pareados, comparações entre grupos) seguidos de teste de Dunn. A dependência entre presença de relaxamento de pedículos ovarianos ou de útero e fase do ciclo estral foi analisada por meio de teste de Qui-Quadrado. Uma curva de sobrevivência de Kaplan-Meyer foi realizada para analisar a duração da analgesia pós-operatória entre grupos. Por fim, os escores obtidos nas escalas de dor foram avaliados quanto à correlação por meio de teste de correlação de Spearman entre a escala principal (CMPS) e demais escalas avaliadas e entre o avaliador principal (avaliador 1) e demais avaliadores do estudo. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software comercial GraphPad Prism 9.3.0²² e as diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

²⁰ Mytedom® 10 mg/ml Laboratório Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP

²¹ Febrax® 500 mg/ml Lema Biologic do Brasil Ltda, Vespasiano, MG

²² GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA

5 RESULTADOS

5.1 Variáveis pré-operatórias, tempo total de cirurgia e extubação

Dos animais incluídos no estudo, 35 eram sem raça definida (SRD), e 5 animais tinham raça definida (1 Dachshund no GM, 1 Boxer no GN, 1 Shih-tzu no GN, 1 Schnauzer no GD e 1 Lhasa Apso no GND). O peso dos animais variou entre 5,3 e 24,8 kg, com idades entre 1 a 4 anos.

Não houve diferença significativa entre os grupos para nenhuma variável pré-operatória, bem como para o tempo total de cirurgia e tempo de extubação (Tabela 1).

5.2 Variáveis cardiovasculares, fração expirada de isofluorano e temperatura

A FC apresentou valores significativamente menores do M1 até o M4 no GD e no GND se comparados com o M0 de cada grupo. No GM, houve diferença significativa do M0 (95 ± 21) com o M8 (116 ± 20). A FC também apresentou diferença significativa entre os grupos: no M2, entre GM (91 ± 16) e o GND (64 ± 11); no M4, sendo o GM (115 ± 27) e o GN (109 ± 28) significativamente diferente do GD (74 ± 21) e GND (77 ± 10); no M6, entre o GM (109 ± 17) e os grupos GD (90 ± 11) e GND (90 ± 9); no M7 entre o entre GM (104 ± 15) e o GND (84 ± 12); e no M8, sendo o GM (116 ± 20), significativamente diferente do GD (87 ± 17) e GND (90 ± 8) (Tabela 2).

Em relação a PAS, houve aumento significativo em todos os grupos, se comparado o M1 com o M0. No grupo GD, o aumento significativo da PAS persistiu até o último momento da avaliação (M8). No GM houve aumento do M4 até o M7; já no GN e GND, do M5 ao M8. Entre os grupos, a PAS apresentou diferença significativa nos valores apenas no M3, entre o GD (109 ± 11) e o GN (90 ± 16) (Tabela 2).

Houve aumento significativo da PAD em todos os momentos do GD se comparado com o M0. No GM observou-se aumento significativo no M1, M5, M6 e M7. No GN houve aumento significativo do M5 ao M8 se comparado com o M0 e no GND no M1 e do M4 até o M8. Na comparação entre os grupos, foi observado diferença significativa da PAD no M2 e M3, entre o GD e os grupos GM e GN. No M8, observou-se diferença do GD (87 ± 9) com o GM (73 ± 11) (Tabela 2).

A PAM teve aumento significativo no M1 de todos os grupos, se comparado com o M0, sendo que no GD, persistiu por todos os momentos de avaliação.

Tabela 1 – Mediana (mínimo–máximo) dos dados individuais, variáveis basais e tempos registrados durante o procedimento de ovariectomia eletiva de 40 cadelas saudáveis submetidas à anestesia inalatória com isoflurano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND).

Variável	Mediana (mín-máx)	Valor p
Idade (anos)		
GM	2,0 (1,0–4,0)	0,7807
GN	2,0 (1,0–4,0)	
GD	2,0 (1,0–3,0)	
GND	2,0 (1,6–4,0)	
Peso (kg)		
GM	11,4 (6,0–21,5)	0,5444
GN	8,1 (5,6–24,8)	
GD	10,3 (5,5–22,0)	
GND	9,5 (5,3–11,6)	
Frequência cardíaca basal (bpm)		
GM	136 (106–160)	0,1877
GN	132 (93–168)	
GD	104 (84–208)	
GND	106 (68–204)	
Pressão arterial sistólica basal (mmHg)		
GM	160 (115–220)	0,8753
GN	165 (120–180)	
GD	160 (130–210)	
GND	160 (110–200)	
Frequência respiratória basal (mpm)		
GM	44 (18–80)	0,5695
GN	34 (20–56)	
GD	48 (24–90)	
GND	40 (28–80)	
Temperatura retal basal (°C)		
GM	38,6 (37,5–39,7)	0,7304
GN	39,0 (37,8–39,5)	
GD	39,0 (38,4–39,4)	
GND	39,0 (36,9–39,7)	
Tempo total de cirurgia (minutos)		
GM	42 (39–75)	0,7658
GN	42 (30–63)	
GD	42 (33–52)	
GND	41 (32–54)	
Tempo até extubação (minutos)		
GM	5 (0–10)	0,4339
GN	6 (3–9)	
GD	8 (4–11)	
GND	6 (2–10)	

Valores não diferem entre grupos segundo teste de Kruskal-Wallis.

No GND, houve aumento significativo do M5 ao M8, no GN do M4 ao M8 e no GM do M5 ao M7. Entre os grupos, houve diferença significativa no M2 e no M3, entre o GD e os grupos GN e GM (Tabela 2).

Para a SpO_2 , não houve diferença significativa entre os grupos, ou os momentos comparados com o M0 (Tabela 2).

Em relação ao FE_{iso} , houve aumento significativo apenas no GD, no M1, M5, M6, M7 e M8. Para os demais grupos, não houve diferença significativa para essa variável, nem entre os grupos (Tabela 3).

Para a TC, houve diminuição significativa dos valores em todos os grupos, sendo no GND a partir do M1, no GD e no GN a partir do M2, e no GM a partir do M3. Todos os grupos tiveram diferença significativa dos valores até o M8 (último momento de avaliação). Não houve diferença estatística dos valores de TC entre os grupos (Tabela 3).

5.3 Variáveis ventilatórias

Para as variáveis ventilatórias, não houve diferença significativa entre os grupos ou entre os momentos se comparados com o M0 (Tabela 4).

5.4 Variáveis eletrocardiográficas

O ritmo cardíaco predominante foi sinusal, com episódios de arritmia sinusal respiratória (ASR). Em dois dos animais avaliados houve episódios de parada sinusal em MB e no M0, e em apenas 1 animal, ocorreu bloqueio atrioventricular (BAV) de 2º grau no MB, sem necessidade de tratamento.

No GM e no GN, 2 animais (20%) apresentaram BAV 2º grau no M1 em cada grupo. No GD, observou-se em 6 animais (60%) no M1 e em 4 animais (40%) no M2. Já no GND, houve BAV de 2º grau em 4 animais (40%) no M1, e apenas em 1 animal no M2 (10%) (Gráfico 1).

A parada sinusal foi observada no GM em 3 animais (30%) no M1. Já no GN, 5 animais (50%) apresentaram no M1, 3 animais (30%) apresentaram no M2, e apenas 1 animal (10%), apresentou no M8. A parada sinusal no GD foi observada em 8 animais (80%) no M1, 6 animais (60%) no M2 e apenas 1 animal (10%) no M8. No GND, a parada sinusal foi observada em 7 animais (70%) no M1 e em 5 animais (50%) no M2 (Gráfico 2).

Tabela 2 – Média $\pm$ desvio padrão das variáveis cardiovasculares, obtidas de 40 cadelas saudáveis submetidas à cirurgia de ovariectomia eletiva utilizando anestesia inalatória com isoflurano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND) ao longo de nove momentos de avaliação transoperatória.

Variável	Grupo	Momento de avaliação								
		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
FC (bpm)	GM	95 $\pm$ 21	80 $\pm$ 23	91 $\pm$ 16 ^A	97 $\pm$ 20 ^A	115 $\pm$ 27 ^A	98 $\pm$ 15	109 $\pm$ 17 ^A	104 $\pm$ 15 ^A	116 $\pm$ 20 ^{A*}
	GN	99 $\pm$ 15	80 $\pm$ 25	83 $\pm$ 27 ^{AB}	85 $\pm$ 23 ^{AB}	109 $\pm$ 28 ^A	96 $\pm$ 24	102 $\pm$ 23 ^{AB}	96 $\pm$ 21 ^{AB}	105 $\pm$ 19 ^{AB}
	GD	100 $\pm$ 14	63 $\pm$ 20*	67 $\pm$ 24 ^{AB*}	75 $\pm$ 18 ^{AB*}	74 $\pm$ 21 ^{B*}	80 $\pm$ 18	90 $\pm$ 11 ^B	85 $\pm$ 17 ^{AB}	87 $\pm$ 17 ^B
	GND	95 $\pm$ 18	63 $\pm$ 19*	64 $\pm$ 11 ^{B*}	63 $\pm$ 15 ^{A*}	77 $\pm$ 10 ^{B*}	84 $\pm$ 13	90 $\pm$ 9 ^B	84 $\pm$ 12 ^B	90 $\pm$ 8 ^B
PAS (mmHg)	GM	107 $\pm$ 14	127 $\pm$ 12*	104 $\pm$ 6	103 $\pm$ 7 ^{AB}	125 $\pm$ 16*	133 $\pm$ 11*	130 $\pm$ 15*	126 $\pm$ 9*	122 $\pm$ 13
	GN	96 $\pm$ 12	113 $\pm$ 16*	100 $\pm$ 10	90 $\pm$ 16 ^B	114 $\pm$ 16	120 $\pm$ 13*	124 $\pm$ 18*	117 $\pm$ 20*	120 $\pm$ 17*
	GD	95 $\pm$ 12	122 $\pm$ 21*	111 $\pm$ 14*	109 $\pm$ 11 ^{A*}	116 $\pm$ 12*	123 $\pm$ 15*	127 $\pm$ 8*	122 $\pm$ 7*	124 $\pm$ 9*
	GND	97 $\pm$ 16	120 $\pm$ 10*	107 $\pm$ 19	101 $\pm$ 18 ^{AB}	112 $\pm$ 22	121 $\pm$ 17*	120 $\pm$ 18*	119 $\pm$ 16*	118 $\pm$ 22*
PAD (mmHg)	GM	61 $\pm$ 8	81 $\pm$ 9*	57 $\pm$ 6 ^B	58 $\pm$ 10 ^B	75 $\pm$ 15	83 $\pm$ 10*	80 $\pm$ 14*	77 $\pm$ 11*	73 $\pm$ 11 ^B
	GN	59 $\pm$ 11	73 $\pm$ 16	58 $\pm$ 7 ^B	52 $\pm$ 9 ^B	75 $\pm$ 12	82 $\pm$ 15*	81 $\pm$ 14*	78 $\pm$ 15*	79 $\pm$ 9 ^{AB*}
	GD	58 $\pm$ 10	84 $\pm$ 11*	73 $\pm$ 12 ^{A*}	73 $\pm$ 12 ^{A*}	79 $\pm$ 13*	92 $\pm$ 8*	91 $\pm$ 6*	86 $\pm$ 6*	87 $\pm$ 9 ^{A*}
	GND	57 $\pm$ 11	80 $\pm$ 11*	68 $\pm$ 16 ^{AB}	62 $\pm$ 10 ^{AB}	76 $\pm$ 16*	91 $\pm$ 11*	91 $\pm$ 14*	87 $\pm$ 11*	86 $\pm$ 13 ^{AB*}
PAM (mmHg)	GM	74 $\pm$ 8	94 $\pm$ 9*	69 $\pm$ 7 ^B	70 $\pm$ 9 ^B	89 $\pm$ 16	97 $\pm$ 10*	95 $\pm$ 14*	91 $\pm$ 10*	87 $\pm$ 12
	GN	70 $\pm$ 10	85 $\pm$ 16*	71 $\pm$ 9 ^B	64 $\pm$ 11 ^B	88 $\pm$ 13*	94 $\pm$ 15*	95 $\pm$ 15*	91 $\pm$ 16*	93 $\pm$ 11*
	GD	70 $\pm$ 10	95 $\pm$ 13*	85 $\pm$ 10 ^{A*}	84 $\pm$ 11 ^{A*}	91 $\pm$ 11*	102 $\pm$ 9*	102 $\pm$ 6*	97 $\pm$ 5*	98 $\pm$ 8*
	GND	69 $\pm$ 11	93 $\pm$ 9*	81 $\pm$ 17 ^{AB}	75 $\pm$ 12 ^{AB}	88 $\pm$ 17	101 $\pm$ 13*	100 $\pm$ 14*	98 $\pm$ 12*	97 $\pm$ 15*
SpO ₂ (%)	GM	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 2	100 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1
	GN	100 $\pm$ 1	100 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	100 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	100 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1
	GD	99 $\pm$ 2	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 2	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 2
	GND	100 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	100 $\pm$ 1	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 1	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 1	100 $\pm$ 1

Letras diferentes representam diferença significativa entre grupos segundo teste de Tukey ($p < 0,05$) e asteriscos representam diferença significativa entre um dado momento e o momento basal dentro do mesmo grupo segundo teste de Dunnett ($p < 0,05$). FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; SpO₂ = saturação de oxihemoglobina; M0 = antes da epidural; M1 = após administração da analgesia epidural; M2 = antes do início da cirurgia; M3 = incisão cirúrgica; M4 = tração do pedículo ovariano esquerdo; M5 = tração do pedículo ovariano direito; M6 = pinçamento do coto uterino; M7 = início da sutura da cavidade abdominal; M8 = término da dermorráfia.

Tabela 3 – Média $\pm$ desvio padrão das variáveis fração expirada de isofluorano e temperatura corpórea, obtidas de 40 cadelas saudáveis submetidas à cirurgia de ovariectomia eletiva utilizando anestesia inalatória com isofluorano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND) ao longo de nove momentos de avaliação transoperatória.

Variável	Grupo	Momento de avaliação								
		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
FE _{iso} (V%)	GM	1,3 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1
	GN	1,4 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,1
	GD	1,3 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2*	1,4 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,2*	1,5 $\pm$ 0,2*	1,5 $\pm$ 0,2*	1,5 $\pm$ 0,1*
	GND	1,4 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2
TC (°C)	GM	37,5 $\pm$ 0,5	37,4 $\pm$ 0,6	36,9 $\pm$ 0,7	36,7 $\pm$ 0,7*	36,6 $\pm$ 0,8*	36,6 $\pm$ 0,7*	36,6 $\pm$ 0,6*	36,6 $\pm$ 0,6*	36,8 $\pm$ 0,5*
	GN	37,5 $\pm$ 0,4	37,3 $\pm$ 0,7	36,8 $\pm$ 0,4*	36,5 $\pm$ 0,5*	36,5 $\pm$ 0,5*	36,3 $\pm$ 0,6*	36,3 $\pm$ 0,6*	36,3 $\pm$ 0,7*	36,5 $\pm$ 0,8*
	GD	37,4 $\pm$ 0,6	36,9 $\pm$ 0,7	36,5 $\pm$ 0,9*	36,4 $\pm$ 0,9*	36,3 $\pm$ 0,8*	36,3 $\pm$ 0,8*	36,3 $\pm$ 0,7*	36,3 $\pm$ 0,7*	36,4 $\pm$ 0,8*
	GND	37,2 $\pm$ 0,5	36,8 $\pm$ 0,6*	36,7 $\pm$ 0,5*	36,5 $\pm$ 0,5*	36,4 $\pm$ 0,5*	36,3 $\pm$ 0,5*	36,2 $\pm$ 0,4*	36,2 $\pm$ 0,4*	36,4 $\pm$ 0,4*

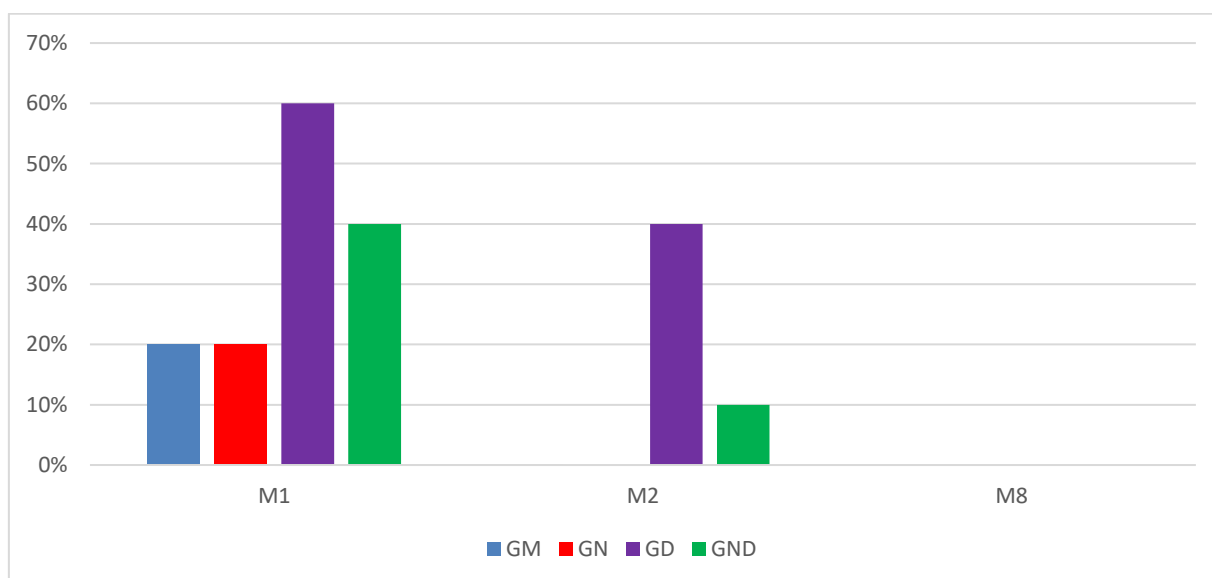
Asteriscos representam diferença significativa entre um dado momento e o momento basal dentro do mesmo grupo segundo teste de Dunnet ($p < 0,05$). FE_{iso} = fração expirada de isofluorano; TC = temperatura corpórea; M0 = antes da epidural; M1 = após administração da analgesia epidural; M2 = antes do início da cirurgia; M3 = incisão cirúrgica; M4 = tração do pedículo ovariano esquerdo; M5 = tração do pedículo ovariano direito; M6 = pinçamento do coto uterino; M7 = início da sutura da cavidade abdominal; M8 = término da dermorrafia.

Tabela 4 – Mediana (mínimo–máximo) das variáveis ventilatórias obtidas de 40 cadelas saudáveis submetidas à cirurgia de ovariectomia eletiva utilizando anestesia inalatória com isofluorano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND) ao longo de nove momentos de avaliação.

Variável	Grupo	Momento de avaliação								
		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
f (mpm)	GM	10 (5–21)	12 (6–32)	12 (8–19)	12 (7–21)	15 (8–31)	9 (6–16)	13 (8–16)	14 (7–28)	14 (12–21)
	GN	9 (3–27)	10 (4–15)	11 (3–17)	11 (5–18)	12 (8–26)	11 (5–52)	10 (3–31)	10 (3–35)	12 (6–34)
	GD	9 (6–19)	12 (5–20)	11 (6–17)	13 (7–19)	13 (7–28)	13 (8–20)	12 (8–20)	12 (4–16)	15 (9–22)
	GND	11 (4–24)	11 (7–32)	9 (4–17)	9 (5–15)	12 (6–28)	11 (7–16)	12 (6–17)	9 (5–17)	12 (5–17)
ETCO₂ (mmHg)	GM	42 (28–46)	38 (24–47)	42 (25–48)	42 (26–48)	40 (26–53)	47 (29–58)	43 (29–56)	42 (29–51)	40 (28–50)
	GN	38 (32–44)	39 (32–50)	36 (31–55)	36 (32–48)	36 (14–48)	39 (25–54)	39 (31–47)	36 (30–69)	35 (29–45)
	GD	34 (27–42)	29 (24–41)	35 (24–42)	34 (22–42)	33 (22–41)	35 (22–43)	37 (24–47)	39 (24–47)	34 (20–42)
	GND	39 (26–44)	38 (32–48)	42 (34–50)	41 (36–46)	40 (26–50)	38 (24–46)	40 (30–47)	42 (34–56)	36 (28–43)
V_T (mL)	GM	135 (72–290)	120 (41–260)	130 (55–210)	130 (56–220)	120 (27–230)	145 (61–280)	115 (22–230)	120 (57–230)	145 (30–250)
	GN	94 (21–210)	90 (29–260)	104 (50–250)	107 (56–260)	98 (60–230)	92 (35–140)	110 (51–340)	130 (60–470)	125 (51–340)
	GD	125 (68–280)	132 (49–220)	140 (83–280)	140 (75–290)	110 (65–300)	118 (59–190)	129 (63–270)	151 (66–250)	134 (72–240)
	GND	99 (44–160)	90 (48–120)	110 (61–160)	120 (79–170)	74 (16–140)	97 (57–130)	110 (67–170)	99 (29–220)	109 (75–200)
V_M (L/min)	GM	1,2 (0,8–2,4)	1,4 (0,8–5,6)	1,4 (0,7–3,1)	1,4 (0,8–3,0)	2,2 (1,1–4,3)	1,2 (0,4–1,9)	1,5 (0,8–3,2)	1,8 (0,8–3,0)	2,2 (1,1–3,3)
	GN	0,8 (0,6–1,5)	0,8 (0,6–1,5)	1,2 (0,6–1,9)	1,1 (0,7–1,9)	1,8 (0,7–2,3)	0,8 (0,2–2,7)	1,0 (0,6–1,7)	1,0 (0,5–2,4)	1,6 (0,8–2,8)
	GD	1,6 (0,7–2,5)	1,4 (0,6–3,2)	1,7 (0,8–2,9)	1,8 (0,8–3,4)	2,1 (0,8–3,1)	1,6 (0,7–2,9)	1,6 (0,8–2,6)	1,7 (0,7–2,6)	2,0 (0,9–3,0)
	GND	1,1 (0,8–1,6)	1,0 (0,4–2,0)	0,9 (0,7–1,3)	1,0 (0,8–1,6)	1,0 (0,6–2,6)	1,0 (0,7–1,7)	1,2 (0,9–1,7)	1,0 (0,1–1,8)	1,3 (1,0–1,9)

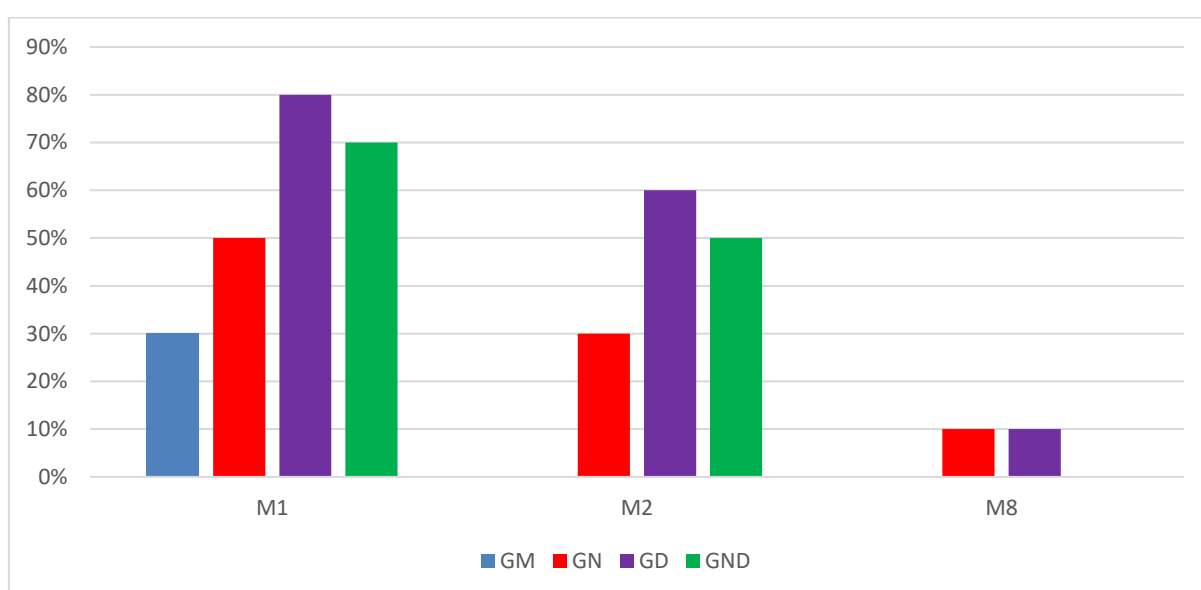
Não houve diferença significativa segundo teste de Kruskal-Wallis (grupos) ou Friedman (momentos) ($p>0,05$). *f* = frequência respiratória; ETCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado; V_T = volume corrente; V_M = volume-minuto; M0 = antes da epidural; M1 = após administração da analgesia epidural; M2 = antes do início da cirurgia; M3 = incisão cirúrgica; M4 = tração do pedículo ovariano esquerdo; M5 = tração do pedículo ovariano direito; M6 = pinçamento do coto uterino; M7 = início da sutura da cavidade abdominal; M8 = término da dermorráfia.

Gráfico 1 – Porcentagem de animais em que foi observado bloqueio atrioventricular (BAV) de 2º grau durante cirurgia de ovariectomia eletiva com epidural analgésica de morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND). M1 = após administração da analgesia epidural; M2 = antes do início da cirurgia; M8 = término da dermatografia.



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 2 – Porcentagem de animais em que foi observado parada sinusal (*sinus arrest*) durante cirurgia de ovariectomia eletiva com epidural analgésica de morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND). M1 = após administração da analgesia epidural; M2 = antes do início da cirurgia; M8 = término da dermatografia.



Fonte: Elaborado pelo autor

Houve aumento significativo na duração da onda P em todos os grupos, comparando-se com o M_B, nos momentos M₁ e M₂ (GM e GN); M₁, M₂ e M₈ (GD) e no M₂ do GND. Em comparação com o M_B do GD e GND ($0,25 \pm 0,05$; $0,22 \pm 0,03$, respectivamente), houve diminuição da amplitude da onda P no M₂ ($0,20 \pm 0,06$; $0,18 \pm 0,03$). A amplitude da Onda R aumentou significativamente comparado com o MB nos grupos: GN no M₁ ($1,36 \pm 0,40$) e no M₈ ($1,38 \pm 0,37$); no GD no M₁ ($1,48 \pm 0,29$) e M₂ ($1,36 \pm 0,30$); e no GND no M₁ ($1,20 \pm 0,52$). As demais variáveis eletrocardiográficas não apresentaram diferença significativa entre os grupos ou nos momentos se comparado com o M_B (Tabela 5).

Tabela 5 – Média $\pm$ desvio padrão ou mediana (mínimo–máximo) das variáveis eletrocardiográficas obtidas de 40 cadelas saudáveis submetidas à cirurgia de ovariectomia eletiva utilizando anestesia inalatória com isoflurano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND) ao longo de cinco momentos de avaliação.

Variável	Grupo	Momento de avaliação				
		MB	M0	M1	M2	M8
Duração da onda P (ms)	GM	54 ± 6	55 ± 3	$58 \pm 4^*$	$60 \pm 5^*$	59 ± 5
	GN	55 ± 8	55 ± 5	$55 \pm 6^*$	$55 \pm 4^*$	56 ± 7
	GD	56 ± 8	55 ± 5	$59 \pm 6^*$	$59 \pm 7^*$	$60 \pm 8^*$
	GND	56 ± 6	53 ± 4	57 ± 5	$59 \pm 4^*$	55 ± 5
Intervalo PR (ms)	GM	95 ± 10	109 ± 11	111 ± 11	123 ± 17	109 ± 24
	GN	87 ± 16	105 ± 19	120 ± 26	123 ± 19	98 ± 16
	GD	96 ± 14	109 ± 17	114 ± 18	135 ± 30	114 ± 15
	GND	100 ± 11	102 ± 16	116 ± 35	131 ± 22	102 ± 21
Complexo QRS (ms)	GM	67 ± 6	70 ± 7	69 ± 6	71 ± 6	68 ± 4
	GN	69 ± 7	69 ± 9	68 ± 10	69 ± 11	69 ± 7
	GD	69 ± 11	66 ± 7	68 ± 5	69 ± 4	67 ± 8
	GND	67 ± 8	63 ± 9	66 ± 9	67 ± 9	68 ± 6
Intervalo QT (ms)	GM	187 (167–250)	259 (240–313)	263 (240–283)	280 (233–313)	255 (220–313)
	GN	193 (183–210)	254 (217–270)	267 (227–293)	280 (240–323)	247 (217–283)
	GD	200 (183–257)	267 (247–547)	279 (243–547)	292 (260–570)	245 (230–290)
	GND	208 (167–243)	249 (197–300)	253 (243–357)	280 (257–357)	253 (230–303)
Amplitude da onda P (mV)	GM	$0,23 \pm 0,08$	$0,19 \pm 0,06$	$0,20 \pm 0,07$	$0,20 \pm 0,06$	$0,23 \pm 0,08$
	GN	$0,21 \pm 0,06$	$0,16 \pm 0,08$	$0,16 \pm 0,06$	$0,15 \pm 0,06$	$0,16 \pm 0,06$
	GD	$0,25 \pm 0,05$	$0,23 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,07$	$0,20 \pm 0,06^*$	$0,20 \pm 0,07$
	GND	$0,22 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,06$	$0,18 \pm 0,03^*$	$0,19 \pm 0,05$
Amplitude da onda R (mV)	GM	$1,27 \pm 0,40$	$1,28 \pm 0,41$	$1,59 \pm 0,55$	$1,46 \pm 0,44$	$1,50 \pm 0,41$
	GN	$1,03 \pm 0,36$	$1,06 \pm 0,37$	$1,36 \pm 0,40^*$	$1,26 \pm 0,39$	$1,38 \pm 0,37^*$
	GD	$1,09 \pm 0,43$	$1,06 \pm 0,32$	$1,48 \pm 0,29^*$	$1,36 \pm 0,30^*$	$1,31 \pm 0,35$
	GND	$0,95 \pm 0,61$	$0,98 \pm 0,55$	$1,20 \pm 0,52^*$	$1,06 \pm 0,47$	$1,03 \pm 0,50$

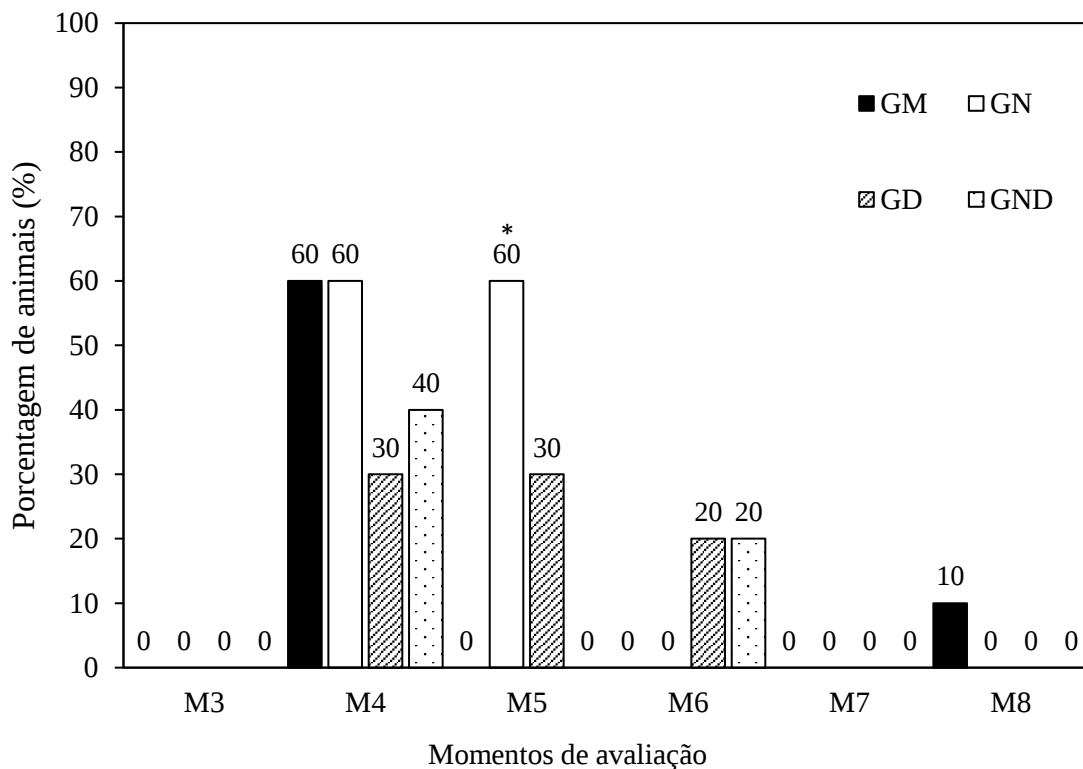
*Difere significativamente do momento basal dentro de um mesmo grupo segundo teste de Dunnet ($p < 0,05$). MB = momento basal antes da intervenção anestésica; M0 = antes da epidural; M1 = após administração da analgesia epidural; M2 = antes do início da cirurgia; M8 = término da dermografia.

5.5 Resgate analgésico transoperatório

Houve resgate analgésico transoperatório com propofol (1 mg/kg) em todos os grupos no M4 (60% dos animais no GM; 60% no GN; 30% no GD; 40% no GND). No M5, houve resgate analgésico de 60% dos animais no GN, diferindo significativamente do GM e do GND (ambos com 0% de animais resgatados), sendo que o GD teve 30% de animais resgatados nesse momento. O GD e GND tiveram 20% dos animais resgatados no M6 e houve resgate analgésico de 10% dos animais do GM no M8. Os demais momentos (M3 e M7), não houve resgate analgésico em nenhum dos grupos estudados (Gráfico 3).

O GND foi o grupo com menor número de resgates transoperatórios totais (6 resgates), em contrapartida, o GN foi o grupo com maior número de resgates (12 resgates). O GM e o GD, tiveram respectivamente, 7 e 8 resgates transoperatórios.

Gráfico 3 – Porcentagem de animais que receberam resgate transoperatório com propofol (1 mg/kg) durante cirurgia de ovariectomia eletiva com epidural analgésica de morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND). *Difere significativamente do GM e do GND segundo teste de Dunn ($p=0,0112$). M3 = incisão cirúrgica; M4 = tração do pedículo ovariano esquerdo; M5 = tração do pedículo ovariano direito; M6 = pinçamento do coto uterino; M7 = início da sutura da cavidade abdominal; M8 = término da dermorráfia.

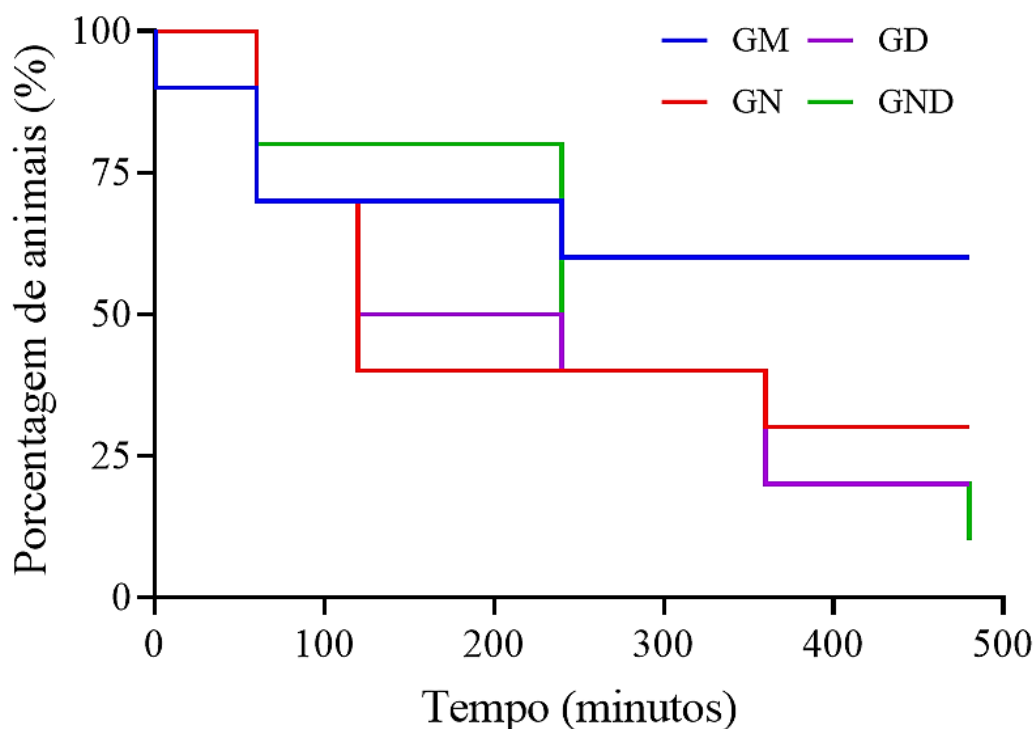


Fonte: Elaborado pelo autor

5.6 Duração de analgesia pós-operatória

Não houve diferença significativa na duração da analgesia pós-operatória entre os grupos ($p=0,3773$) (Gráfico 4). Todos os grupos tiveram analgesia até o tempo máximo de avaliação do estudo de 480 minutos (8 horas). 28 cadelas (70%), receberam resgate analgésico (metadona 0,2 mg/kg) no pós-operatório, sendo 4 animais (40%) do GM, 7 animais (70%) do GN, 8 animais (80%) do GD e 9 (90%) animais do GND.

Gráfico 4 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier demonstrando o tempo de duração da analgesia pós-operatória de 40 cadelas submetidas à cirurgia de ovariectomia eletiva, utilizando anestesia inalatória com isoflurano e analgesia epidural com morfina (GM), nalbufina (GN), dexmedetomidina (GD) ou associação de dexmedetomidina e nalbufina (GND). Grupos não diferem entre si ($p=0,3773$).

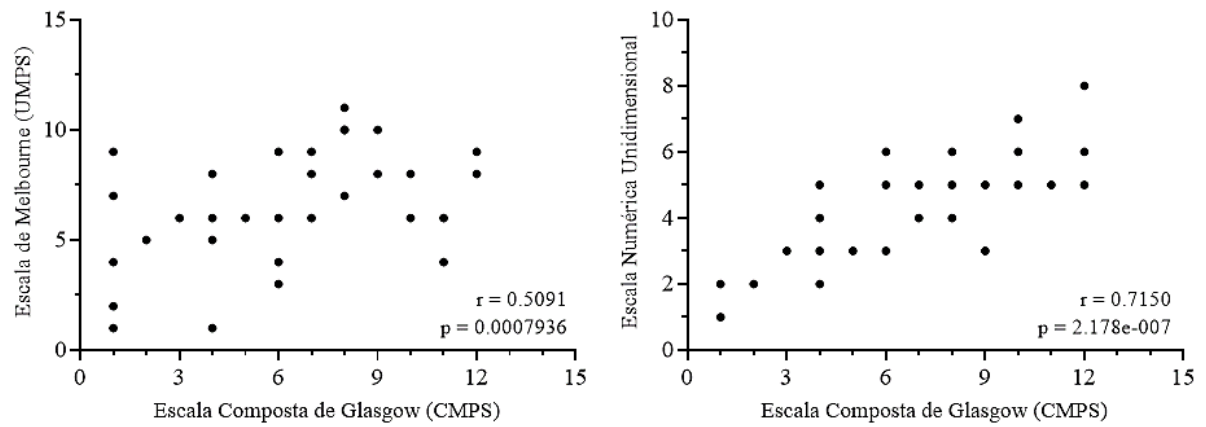


Fonte: Elaborado pelo autor

5.7 Correlação entre as escalas de dor utilizadas e correlação dos escores obtidos por diferentes avaliadores.

Comparado com a CMPS, houve correlação significativa ($p<0,05$) entre os escores encontrados tanto na UMPS quanto na ENU, havendo uma correlação positiva forte ($r = 0.7150$) com a ENU (Gráfico 5).

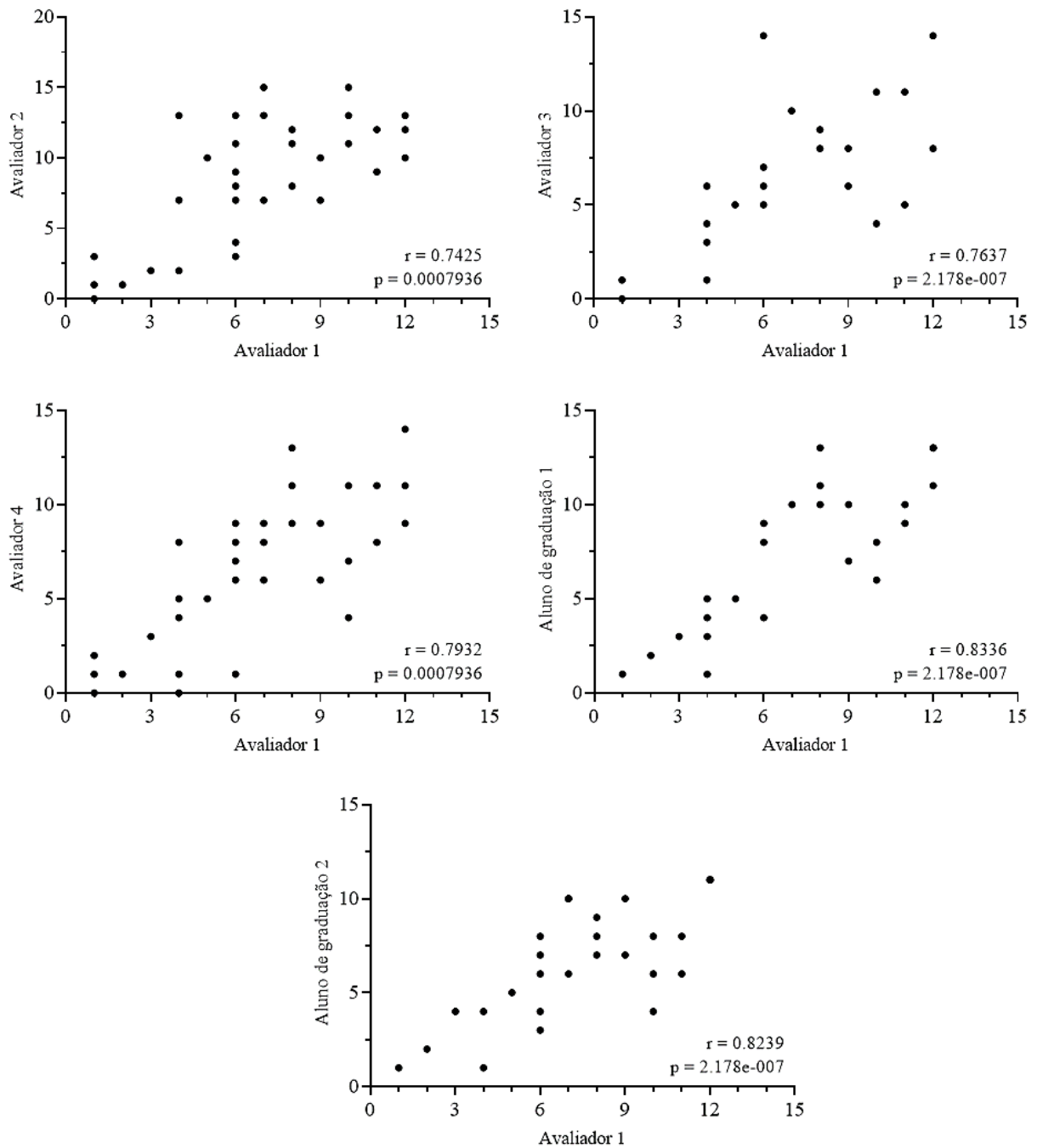
Gráfico 5 – Coeficientes de correlação de Spearman dos escores de dor entre escala composta de Glasgow (CMPS) e escala de Melbourne (UMPS) ou escala numérica unidimensional (ENU).



Fonte: Elaborado pelo autor

Foi realizada a correlação do avaliador 1 (principal) com os demais avaliadores, nos escores obtidos na CMPS, havendo correspondência significativamente forte entre os avaliadores (Gráfico 6).

Gráfico 6 – Coeficientes de correlação de Spearman dos escores de dor entre os escores atribuídos pelo Avaliador 1 (principal) na escala composta de Glasgow (CMPS) e demais avaliadores do estudo.



Fonte: Elaborado pelo autor

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, a maior parte da população estudada era de cães sem raça definida ($n=35$), com média geral de peso dos animais de 11 ± 5 kg e a idade média de $2 \pm 0,9$ anos, não havendo diferença estatística entre os grupos, comprovando assim a homogeneidade das cadelas incluídas no experimento. Sendo, a homogeneidade de grande importância em estudos clínicos experimentais.

Observou-se que o período de ambientação de 12 horas foi suficiente para diminuir as interferências ocasionadas pelo estresse nesses animais. No período pré-operatório, não houve diferença significativa em nenhum dos parâmetros avaliados, fato já esperado, visto que nenhum dos animais estava sob a influência de nenhum fármaco. No entanto, observou-se altos valores de PAS, provavelmente relacionado ao momento da contenção física do paciente para a realização do exame em questão. A MPA com acepromazina na dose de 0,03 mg/kg se mostrou adequada para a maioria dos animais, permitindo a manipulação e venóclise.

A indução com propofol na dose de $4 \pm 0,7$ mg/kg foi suficiente para perda do reflexo laringotraqueal e tônus mandibular das cadelas, permitindo intubação tranquila. Foi observado bradicardia no período de estabilização em 1 animal e hipotensão (< 60 mmHg - PAM) em 2 animais, todos do GN, sendo associado a uma sensibilidade individual ao propofol ou ao isoflurano, em concentrações mais altas (MURILLO et al., 2023). Nenhum dos animais precisou passar por intervenção devido a intercorrências, uma vez que os valores retornaram à normalidade para espécie após o ajuste da concentração do anestésico inalatório fornecido.

No que se diz respeito a epidural dos animais avaliados ($n=40$), o local correto da aplicação foi comprovado pelo sinal de Gutierrez em 31 das cadelas, e no restante desses animais (9), mesmo que não tenha ocorrido aspiração da gota, a localização foi então confirmada pelo teste da bolha e perda de resistência a infusão do fármaco por esta via.

Referente as variáveis cardiovasculares, sabe-se que após administração de dexmedetomidina, é comum a diminuição da FC. Essa atividade se deve ao aumento da resistência vascular sistêmica, que produz um reflexo compensatório de bradicardia mediado por barorreceptores (POHL et al., 2012). Do mesmo modo, esse efeito cronotrópico negativo também é observado com a administração de dexmedetomidina em cadelas pela via epidural, em doses menores ($2 \mu\text{g/kg}$) (SOUZA

et al., 2023), o que corrobora com os resultados encontrados. Não houve diferença significativa da FC no GM e GN, mostrando estabilidade nesse parâmetro, quando administrado opioides, corroborando desta maneira com estudos que mostram a segurança do uso destes fármacos por essa via (FRAZILIO et al. 2014; SOUZA et al., 2023).

Em relação a pressão arterial (PAS/PAD/PAM), houve aumento significativo no GD e no GND a partir do M1, efeito esse já esperado pelas características de aumento da resistência vascular sistêmica achado frequente quando do emprego de agonistas de receptores alfa2 (POHL et al., 2012), sendo observado aumento prolongado apenas no grupo dexmedetomidina. Dessa forma sugere-se que o uso da nalbufina em associação com a dexmedetomidina tenha reduzido os efeitos indesejados do alfa2-agonistas, uma vez que, o uso do mesmo sozinho proporcionou aumento prolongado da pressão arterial.

No entanto, também foi observado no M1 do GM e do GN, aumento significativo das pressões arteriais, possivelmente relacionado ao estímulo desencadeado pela manipulação dos animais para a realização da epidural e posicionamento para coleta das variáveis, uma vez que nesta fase, os animais poderiam ter apresentado superficialização pelo estímulo realizado, sendo esse dado corroborado pelos valores de pressão arterial observados no M2 em ambos os grupos, que se assemelham aos valores encontrados no M0, bem como o aumento nos valores de FE_{ISO} nesse momento. Já a diferença estatística observada nesses grupos nos momentos posteriores (M4 até M8) foi correlacionada provavelmente ao estímulo algico provocado pelo procedimento cirúrgico (BOSCAN et al., 2011). Observa-se também, diferença estatística das pressões arteriais entre o GM e o GD, mostrando novamente o efeito vasoconstritor da dexmedetomidina, visto que a literatura descreve estabilidade cardiovascular do uso da morfina pela via epidural (SOUZA et al., 2023).

O coração é o principal órgão responsável pela hemodinâmica e sua atividade mecânica é produzida por sua atividade elétrica (HASKINS, 2015). Tendo isso em vista, o monitoramento e avaliação do traçado eletrocardiográfico é de suma importância em procedimentos anestésicos. Em relação as variáveis eletrocardiográficas, foi observado maior frequência de BAV's de 2º grau no grupo GD, porém todos os grupos apresentaram BAV de 2º grau no M1, alteração já esperada, uma vez que a literatura concorda que a administração de fármacos por via

epidural pode desencadear o atraso ou interrupção temporária na condução elétrica para o ventrículo (OYAMA, 2015).

Importante ressaltar que 10 minutos após (M2), apenas os grupos com dexmedetomidina apresentaram a alteração, podendo estar relacionado a dose utilizada ou a capacidade de provocar bradicardia que essa classe de fármacos possui. Pohl et. al (2012), não observaram a presença de BAV de 2º grau com o uso de dexmedetomidina pela via epidural em cadelas, mas tal fato pode estar associado a dose utilizada (2 µg/kg), uma vez que esses efeitos cardiovasculares são dose-dependente (CAMPAGNOL et al., 2007). Ainda se constatou menor incidência de BAVs de 2º grau no grupo GND se comparado com o GD, indicando novamente, provável benefício da associação dos dois fármacos, como relatado em outros estudos com a associação com morfina (SOUZA et al., 2023). Vale ressaltar que estudos farmacológicos aprofundados sobre a interação e efeitos desses dois fármacos devem ser realizados, para que se possa comprovar o benefício dessa associação.

A ocorrência de parada sinusal foi observada em todos os grupos, com maior incidência no M1, e sendo ainda observado com frequência em M2 no GD e GND. Levando em consideração que uma parada sinusal com tempo maior que 2 segundos é capaz de promover consequências hemodinâmicas graves para o paciente (OYAMA, 2015), essa alteração é relevante, visto que a parada sinusal observada nesses grupos tinha em sua maioria, duração prolongada e com grande frequência. Dessa forma salienta-se a necessidade da realização de estudos avaliando as consequências hemodinâmicas dessa alteração para um melhor entendimento da associação de dexmedetomidina e nalbufina.

Relativamente as variáveis eletrocardiográficas, foi observado aumento significativo da duração da onda P no M1 (GM, GN e GD) e no M2 de todos os grupos, indicando aumento no tempo de despolarização do átrio esquerdo. Provavelmente isso foi devido a capacidade desses fármacos promoverem, por via epidural, diminuição da atividade do sistema simpático (POHL et al., 2012), corroborando também com os achados de BAV e parada sinusal no presente estudo. Houve aumento significativo da amplitude da onda R após epidural se comparado com o MB, fato que não traz relevância clínica, já que os valores se mantiveram dentro da normalidade para a espécie. Mesmo que os intervalos PR e QT, não tenham

apresentado diferença significativa quando comparados com o MB dentro de cada grupo, o intervalo QT apresenta valores maiores que os considerados normais (60-130 ms) para a espécie a partir do M0. Essas alterações foram relacionadas com o aumento do tônus vagal, que pode ocorrer em anestésias com uso de isoflurano, opioides e agonistas α -2 (MURILLO et al., 2023). O mesmo foi observado com o intervalo PR no M2 do GD e GND, demonstrando a ocorrência de BAVs de 1º grau nos grupos com dexmedetomidina, devido a diminuição da atividade simpática induzida pelo fármaco.

No que se refere ao FE_{ISO} , existem relatos na literatura de que a administração de opioides e alfa-2 agonistas, devido a sua ação analgésica e sedativa, reduzem o requerimento anestésico de isoflurano, (FRAZILIO et al., 2014; HEBL et al., 2008; POHL et al., 2012). Nesse estudo não foi observado o mesmo efeito, onde os valores se mantiveram sem alteração no GM, GN e GND. Deve-se observar que a maioria dos trabalhos citados avaliaram a redução do requerimento anestésico, fato esse que não foi o foco do presente estudo, visto que não foi determinada a CAM de cada indivíduo, não podendo ser comprovado pelos presentes autores que não houve redução do requerimento anestésico. Vale ressaltar que os animais ficaram em ventilação espontânea, e a FE_{ISO} , pode aumentar de acordo com a f , mesmo não havendo diferença significativa para essa variável. É importante ressaltar que houve um aumento clínico no GM, GN e GND, e significativo no GD da FE_{ISO} no M1, fato que pode ser explicado pelo estímulo causado pela punção e administração dos fármacos pela via epidural, sendo observado uma volta aos valores basais no M2. Em relação ao aumento significativo da FE_{ISO} nos demais momentos do GD, atribui-se a uma menor analgesia transoperatória desse grupo, levando ao aumento do consumo de isoflurano.

A diminuição da temperatura corporal durante a anestesia é comum e pode estar associada à diminuição da atividade muscular, redução do metabolismo basal, vasodilatação periférica e mecanismos termostáticos do hipotálamo (NUNES et al., 1995; HASKINS, 2015). Segundo Monteiro et al. (2009) e Pohl et al. (2012) opioides, fenotiazínicos e alfa-2 agonistas, também possuem efeitos no sistema termorregulador, corroborando com os achados de Gomes et al. (2018), Pohl et al. (2012), Santos et al. (2011) e Souza et al. (2023), que avaliaram os efeitos da administração de nalbufina, dexmedetomidina, butorfanol e morfina. Este estudo

corroborar com a literatura encontrada, em que foi observada alteração significativa na TC em todos os grupos, havendo redução gradativa durante o período de avaliação, com valores mais baixos encontrados nos grupos com dexmedetomidina. Além disso, a MPA realizada com acepromazina (0,03 mg/kg), também colaborou para a diminuição da temperatura corpórea. É importante ressaltar que apesar da diminuição gradativa da TC, esta não foi inferior a 36 °C, não sendo prejudicial aos animais estudados, demonstrando que os dispositivos empregados para aquecimento dos pacientes foram efetivos para a sua manutenção.

No que se refere às variáveis ventilatórias, não foram observadas alterações significativas em nenhum dos grupos, em que os valores obtidos se mantiveram dentro da normalidade para a espécie durante todo o protocolo experimental, colaborando para uma anestesia balanceada e segura (SOUZA et al., 2023). Esses achados demonstram que a epidural com nalbufina e dexmedetomidina não atuou de maneira depressora no centro respiratório, não sendo observado depressão respiratória neste estudo, corroborando com o que é encontrado na literatura, onde temos uma estabilidade respiratória com o uso da dexmedetomidina e nalbufina (FRAZILIO et al, 2014; GOMES et al., 2018; POHL et al., 2012; SOUZA et al., 2023).

O uso de anestésicos locais não foi um dos objetivos do presente estudo, visto que causam bloqueio motor (DUKE et al., 2000; FELDMAN; COVINO, 1988) e seu uso isolado em cães, em geral, não promove o bloqueio das estruturas envolvidas na OHE (ISHIY et al., 2002), já que as raízes nervosas que inervam os ovários têm origem na terceira e quarta vértebras lombares (BAILEY et al., 1988). Além disso, um dos principais objetivos desse estudo foi avaliar a eficácia analgésica transoperatória da associação de nalbufina e dexmedetomidina, sem uso de anestésicos locais. Visto que a tração do ligamento ovariano é um modelo adequado para estimulação visceral, sendo um modelo efetivo para o estudo da eficácia analgésica na dor aguda (BOSCAN et al., 2011) e seu relaxamento é de suma importância para exposição ovariana e maior capacidade de controle da dor.

Em relação à dor transoperatória, observou-se maior número de resgates durante as trações dos pedículos ovarianos no GN, porém nota-se pouca diferença no número de resgates com propofol realizado nos outros grupos, indicando analgesia similar dos protocolos com epidural no GM, GD e GND. Estudos mostram que o uso de morfina e dexmedetomidina de maneira isolada pela via epidural promovem

analgesia satisfatória no período transoperatório (POHL et al., 2012; SABBE et al., 1994; SOUZA et al., 2023, VALVERDE et al., 1993). Até o momento, nenhum trabalho avaliou a eficácia analgésica da nalbufina pela via epidural em cadelas submetidas a OHE, sendo observado pelo presente estudo, analgesia insuficiente do uso isolado desse fármaco pela via epidural. Entretanto, em situações clínicas é comum os pacientes serem pré-medicados com agentes que promovem analgesia, podendo haver um sinergismo dessas associações, promovendo analgesia satisfatória com o uso de nalbufina pela via epidural. Tal sugestão ganha força, quando observamos no presente estudo que, com a associação de dexmedetomidina e nalbufina pela via epidural para o procedimento de OHE, houve um menor número de resgates no transoperatório, possivelmente pelo sinergismo de ambos os fármacos, demonstrando mais uma vantagem dessa associação.

Em relação ao tempo de duração da analgesia pós-operatória, não foi observada diferença no tempo de analgesia entre os grupos, demonstrando desta forma, que todos os protocolos foram capazes de promover controle adequado da dor por até 480 minutos, que foi o tempo máximo avaliado nesse estudo. No entanto, sabe-se que a morfina possui efeito analgésico conhecido, promovendo analgesia pós-operatória de até 24 horas (GOMES et al, 2018; SOUZA et al., 2023; STEAGALL et al., 2017), e diversos estudos já demonstram sua eficácia analgésica pela via epidural (GOMES et al, 2018; VALVERDE et al., 1993; ZENG et al., 2015), corroborando com os achados do presente estudo, em que o GM foi o grupo com maior duração de efeito e menor quantidade de resgates analgésicos realizados no pós-operatório.

Ainda, estudos demonstram benefício da associação dos opioides com fármacos alfa-2 agonistas na dor pós-operatória de cães (CHABOT-DORÉ et al., 2015; SOUZA et al., 2023), em contrapartida, esse efeito não foi observado no presente estudo, visto que o GND foi o grupo com menor duração de analgesia no pós-operatório e consequentemente mais resgates analgésicos no período de avaliação, mesmo que esta associação tenha gerado uma melhor analgesia transoperatória. Tal fato pode ocorrer devido a diferença nos sítios de ligação de cada um dos opioides estudados, visto que a nalbufina tem ação antagonista em receptores μ . Sugere-se novos estudos com essa associação, avaliando a duração no efeito analgésico até necessidade de resgate, bem como estudos que avaliem as diferenças

entre os receptores na medula espinhal. Os grupos GD e GN, demonstraram duração de efeito intermediário entre os outros dois grupos, demonstrando assim, eficácia analgésica para o pós-operatório de cadelas submetidas a OHE.

A avaliação da dor em animais é importante para que haja um tratamento adequado, visto que a comunicação verbal não é uma possibilidade. Para uma avaliação correta, atualmente existem sistemas de escores fatoriais ou multifatoriais (BARLETTA et al., 2016). Baseado nisso é importante que haja diversas maneiras de avaliação, para uma maior acurácia do diagnóstico e consequentemente tratamento. No presente estudo, foram utilizadas quatro maneiras diferentes de avaliação de dor, sendo a CMPS-SF a principal, utilizada para o resgate analgésico, uma vez que esta é uma escala validada pela literatura, confirmando sua efetividade (TESTA et al., 2021). Baseado nisso, verificou-se correlação positiva moderada (r entre 0,5 e 0,7; MUKAKA, 2012) entre a CMPS-SF e UMPS e correlação positiva forte entre a CMPS-SF e ENU, demonstrando que ambas as escalas são efetivas para a avaliação da dor, corroborando com trabalhos encontrados na literatura (BARLETTA et al., 2016; BENITO et al., 2017; HOFMEISTER et al., 2018).

Diversos trabalhos (BARLETTA et al., 2016; BENITO et al., 2017; HOFMEISTER et al., 2018), descrevem a correlação entre avaliadores (CEA) para avaliação de dor aguda pós-operatória em animais para avaliar a capacidade dos profissionais de reconhecer e tratar a dor de forma confiável. O presente estudo, teve como um dos principais objetivos, avaliar a CEA, correlacionando médicos veterinários anestesiologistas, clínicos e estudantes de veterinária.

Houve correlação positiva forte (r entre 0,7 e 0,9; MUKAKA, 2012), entre o avaliador 1 e todos os outros avaliadores. Em relação aos avaliadores 2 e 3 (anestesiologistas), observou-se correlação, mesmo que o gênero seja diferente entre os avaliadores, visto que diversos estudos relatam que esse é um fator importante na avaliação da dor aguda na medicina humana (CRISTE, 2002; CRISTE, 2003; HOFFMANN; TARZIAN, 2001; NEVIN, 1996). Estudos na veterinária também demonstram que o gênero também pode influenciar na avaliação, onde mulheres tendem a pontuar um escore para dor mais alto do que homens (CAPNER; LASCELLES; WATERMAN-PEARSON, 1999; HUNT et al., 2013). Em relação ao treinamento, quando se compara os anestesiologistas, também não foi um fator que trouxe prejuízo para avaliação, diferente do observado em outro estudo, que compara

dois avaliadores com o mesmo treinamento (BENITO et al., 2017). Vale ressaltar que no estudo mencionado, vários fatores são considerados para que haja a baixa correlação entre avaliadores, como: uso da escala em diferentes línguas, diferença na experiência dos avaliadores e o gênero. O fato de não haver diferença entre as avaliadoras e o avaliador principal pode ser explicado por ambas terem experiência semelhante, mesmo não tendo realizado o mesmo treinamento. Em relação aos alunos de graduação houve correlação forte com o avaliador principal, indo contra o que é relatado na literatura (BARLETTA et al., 2016). Tal fato pode ser explicado pelo treinamento dado aos estudantes de veterinária antes do início do presente estudo.

Como principal limitação desse estudo a dor no pós-operatório foi avaliada durante as primeiras 8 horas após extubação, no entanto, uma possibilidade mais adequada de abordagem experimental pode ser a avaliação da dor até que seja necessário a realização do resgate analgésico de cada grupo, uma vez que, desta forma pode-se observar com mais acurácia o tempo de ação analgésica dos fármacos que foram utilizados para o estudo por via epidural. No entanto, o tempo de avaliação não invalida a análise, uma vez que o pós-operatório imediato é de suma importância para a recuperação do animal. Da mesma maneira, a ausência da avaliação da função motora no pós-operatório não nos permite afirmar que a utilização da nalbufina e dexmedetomidina pela via epidural não promova alteração na motricidade dos pacientes, visto que isso é uma das principais desvantagens do uso dos anestésicos locais. Outra limitação do presente estudo foi a impossibilidade de coleta de amostras sanguíneas para posterior análise da cinética dos fármacos utilizados, fato que poderia esclarecer alguns pontos importantes dos resultados encontrados. Salienta-se a importância de estudos que abordem a repercussão hemodinâmica do uso desses fármacos por essa via em questão.

7 CONCLUSÃO

Com o estudo foi possível concluir que a utilização de dexmedetomidina associada à nalbufina por via epidural se adequa como escolha para compor o protocolo anestésico de cadelas saudáveis submetidas a OHE, promovendo menos efeitos cardiovasculares adversos e analgesia adequada no transoperatório, no entanto insuficiente para o controle da dor no pós-operatório. As escalas para avaliação da dor aguda em cães estudadas (CMPS-SF, UMPS e ENU) podem ser usadas com segurança para um diagnóstico acurado da dor aguda em cães, em associação com o treinamento e experiência dos avaliadores, sendo importante para um melhor diagnóstico e tratamento correto da dor. Este estudo é original sobre o assunto, e dessa maneira é capaz de contribuir com uma nova perspectiva sobre o uso de dexmedetomidina e nalbufina para analgesia epidural em cães saudáveis.

REFERÊNCIAS

- ALVAIDES, R. K. et al. Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs. **Vet. Rec.**, v. 162, n. 26, p. 852-856, 2008.
- BAILEY, C. S. et al. Spinal nerve root origins of the cutaneous nerves of the canine pelvic limb. **Am. J. Vet. Res.**, v. 49, p.115-119,1988.
- BARLETTA, M. et al. Agreement between veterinary students and anesthesiologists regarding postoperative pain assessment in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 43, p. 91-98, 2016.
- BEAVER, W. T.; FEISE, G. A. A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 204, p.487-96, 1978.
- BEDNARSKI, R. M. Dogs and Cats. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. (ed). **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th ed. Iowa: Wiley Blackwell. 2015. sec.11, cap.44, p. 819-826.
- BENITO, J. et al. Evaluation of interobserver agrément for postoperative pain and sedation assessment in cats. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 251, n. 5, p. 544-551, 2017.
- BERRY, S. H. Analgesia in the perioperative period. **Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.**, v. 45, p. 1013-1027, 2015.
- BLOOR, B. C., et al. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 263, n. 2 p. 690-697, 1992.
- BOSCAN, P. et al. A dog model to study ovary, ovarian ligament and visceral pain. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.38, p. 260-266, 2011.

BRASIL. Lei Federal nº 11.794 regulamenta o inciso VII do § 1o do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais. 2008. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/lei/l11794.htm>. Acesso em: 06 ago. 2021.

BRUNSON, D. B.; MAJORS, L. J. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/ butorphanol and xylazine /nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. **Am. J. Vet. Res.**, v. 48, n. 7. p. 1087-1091, 1987.

CAMPAGNOL, D. et al. Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 68, n. 12, p. 1308-1318, 2007.

CAPNER, C. A.; LASCELLES, B. D.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. **Vet. Rec.**, v. 145, p. 95-99, 1999.

CHABOT-DORÉ, A. J. et al. Dual allosteric modulation of opioid antinociceptive potency by $\alpha 2A$ -adrenoceptors. **Neuropharmacology**, v. 99, p. 285-300, 2015.

CRISTE, A. Do nurse anesthetists demonstrate gender bias in treating pain? A national survey using a standardized pain model. **AANA. J.**, v. 71, p. 206-209, 2003.

CRISTE, A. Update for nurse anesthetists. Gender and pain. **AANA. J.**, v. 70, p. 475-480, 2002.

COSTA, G. L. et al. Effect of levobupivacaine, administered intraperitoneally, on physiological variables and on intrasurgery and postsurgery pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. **J. Vet. Behav.**, v. 30, p. 33-36, 2019.

DAVIS, M. P. et al. Does nalbuphine have a niche in managing pain? **J. Opioid. Manag.**, v. 14, p. 143-151. 2018.

DEGROOT, W. D. et al. Examination of laryngeal function of healthy dogs by using sedation protocols with dexmedetomidine. **Vet. Surg.**, v. 49, p.124-130, 2020.

FELDMAN, H. S.; COVINO, B. G. Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic in the rat and dog. **Anesth. Analg.**, v. 67, p. 1047-1052, 1988.

FERNÁNDEZ-PARRA, R. et al. Conventional and advanced echocardiographic assessment of systolic function in dogs sedated with dexmedetomidine or acepromazine. **Res. Vet. Sci.**, v. 141, p. 129-137, 2021.

FIRTH, A. M.; HALDANE, S. L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 214, n. 5, p. 651-659, 1999.

FORTUNATO, J. G. S. et al. Escalas de dor no paciente crítico: uma revisão integrativa. **Revista HUPE**, v. 12, n. 3, p. 110-117, 2013.

FOURNIER, R. et al. Onset and offset of intrathecal morphine versus nalbuphine for postoperative pain relief after total hip replacement. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 44, p. 940-945, 2000.

FRAZÍLIO, F. D. E. O. et al. Effects of epidural nalbuphine on intraoperative isoflurane and postoperative analgesic requirements in dogs. **Acta Cir. Bras.**, v. 29, p. 39-46, 2014.

GALOSI, M. et al. Comparison of the Transdermal and Intravenous Administration of Buprenorphine in the Management of Intra- and Postoperative Pain in Dogs Undergoing a Unilateral Mastectomy. **Animals (Basel)**. v. 12, n. 24, p. 34-68, 2022.

GOMES, V. H. et al. Comparison of the sedative effects of nalbuphine and butorphanol, alone or in combination with acepromazine in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 45, n. 1, p. 68-72. 2018.

GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. Veterinary Anesthesia and Analgesia: **The Fifth Edition of Lumb and Jones; John Wiley & Sons**: Hoboken, NJ, USA, p. 188–203. 2015.

GRUEN, M.E. et al. 2022 AAHA Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v. 58, n. 2, p. 55-76, 2022.

GUAY, J.; KOPP, S. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017.

GUO, T. Z. et al. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 84, p. 873-881, 1996.

HASKINS, S. C. Monitoring Anesthetized Patients. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. (ed). **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5. ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2015. cap. 11, p. 86-113.

HEBL, J. R. et al. A pre-emptive multimodal pathway featuring peripheral nerve block improves perioperative outcomes after major orthopedic surgery. **Reg. Anesth. Pain. Med.**, v. 33, p. 510-517, 2008.

HOFFMANN, D. E.; TARZIAN, A. J. The girl who cried pain: a bias against women in the treatment of pain. **J. Law. Med. Ethics.**, v. 29, p. 13-27, 2001.

HOFMEISTER, E. H, et al. Agreement among anesthesiologists regarding postoperative pain assessment in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 45, n. 5, p. 695-702, 2018.

HUNT, J. R. et al. Prescription of perioperative analgesics by UK small animal veterinary surgeons in 2013. **Vet. Rec.**, v. 176, n. 19, p. 493-493, 2015.

IASP, 2020 in Dogs. **American Association for Laboratory Animal Science**. v.42, n.4, p.27-31, 2020.

ISHIY, H. M. et al. Uso da lidocaína isolada ou associada a quetamina ou ao butorfanol, em anestesia epidural em cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia. **Rev. Bras. Ciênc. Vet.** v. 9, p. 134-136, 2002.

KALSO, E. A.; PÖYHIÄ, R.; ROSENBERG, P. H. Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highly selective α_2 -adrenergic agonist. **Pharmacology & Toxicology**, v. 68, p. 140-143, 1991.

KARNA, S. R. et al. Evaluation of analgesic interaction between morphine, maropitant and dexmedetomidine in dogs undergoing ovariohysterectomy. **N. Z. Vet. J.**, v. 70, n. 1, p. 10-21, 2022.

KHAN, Z. P.; FERGUSON, C. N.; JONES, R. M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. **Anaesthesia**. v. 54, p. 146-165. 1999.

KIM, J. H. et al. Efficacy of Single-Dose Dexmedetomidine Combined with Low-Dose Remifentanil Infusion for Cough Suppression Compared to High-Dose Remifentanil Infusion: A Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial. **Int. J. Med. Sci.**, v. 16, p. 376–383, 2019.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C.; CUNHA, B. C. A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**, 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 961.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J.; Opioids. In: Grimm, K. A, Lamon, L. A, Tranquilli, W. J, Greene S. A, Robertson, S. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**, 5. ed. Iowa: Wiley Blackwell, cap 11, p. 207-226. 2015.

KULKARNI, H. et al. Analgesic and adjunct actions of nalbuphine hydrochloride in xylazine or xylazine and acepromazine premedicated horses. **Indian. Journal of Animal Research.** v. 49, n. 5, p. 699-703, 2015.

LESTER, P. A. et al. The sedative and behavioral effects of nalbuphine in dogs. **Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.**, v. 42, n. 4, p. 27-31, 2003.

LIMA, D. A. S. D. et al. Anestesia epidural com associação medetomidina e lidocaína, em gatos pré-medicados com acepromazina e midazolam. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 63, n. 2, p. 308-316, 2011.

LUNA, S. P. L. **Pain assessment in dogs.** Animal pain website. Available at: <https://animalpain.org/en/caes-dor-en/> Accessed May 14, 2022.

MARQUES, J. S. et al. Efeitos da nalbufina e do tramadol após infusão contínua com fentanil em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral – resultados preliminares. **ARS Vet.**, v. 30, n. 3, p. 26, 2014.

MASTROCINQUE, S. et al. Comparison of epidural and systemic tramadol for analgesia following ovariohysterectomy. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.** v. 48, n. 5, p. 310-319, 2012.

MATHAI, F, et al. Nalbuphine #381. **J. Palliat. Med.**, v. 11, p. 1471-1472, 2019.

MENCHETTI, L. et al. Multi-operator Qualitative Behaviour Assessment for dogs entering the shelter. **Appl. Anim. Behav. Sci.**, v. 213, p. 107-116, 2019.

MOLINARI, C. E. et al. El clorhidrato de nabufina. Su utilización em la anestesia general de los caninos. **Revista Veterinária Argentina**, v. 7, n. 67, p. 456-463, 1990.

MUKAKA, M. M. A guide to appropriate use of correlation coeficiente in medical research. **Malawi Med. J.**, v. 24, n. 3, p. 69-71, 2012.

MURILLO, C. et al. Electroencephalographic and Cardiovascular Changes Associated with Propofol Constant Rate of Infusion Anesthesia in Young Healthy Dogs. **Animals**, v. 13, n. 664, p. 1-17, 2023.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: A review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 32, p. 117-127, 2005.

NAAZ, S., OZAI, E. Dexmedetomidine in Current Anaesthesia Practice- A Review. **J. Clin. Diagn. Res.**, v. 8, n. 10, p. 1-4, 2014.

NEVIN, K. Influence of sex on pain assessment and management. **Ann. Emerg. Med.**, v. 27, p. 424-426, 1996.

NUNES, N. et al. Emprego do metaraminol no bloqueio da hipotensão produzida pelo uso da levomepromazina em cães. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 32, n. 2 p. 120-124, 1995.

O'HAIR, K. C. et al. Cardiopulmonary effects of nalbuphine hydrochloride and butorphanol tartrate in sheep. **Laboratory Animal Science**, v. 38, n. 1, p. 58-61, 1988.

ODETTE, O.; SMITH, L. J., A comparison of epidural analgesia provided by bupivacaine alone, bupivacaine + morphine, or bupivacaine + dexmedetomidine for pelvic orthopedic surgery in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 40, p. 527-536, 2013.

OYAMA, M. A. Perioperative Monitoring of Heart Rate and Rhythm. **Vet. Clin. Small. Anim.**, v. 45, n. 5, p. 953-963, 2015.

PAN, S. Y. et al. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine Premedication in Balanced Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis in Dogs. **Animals (Basel)**, v. 11, n. 11, p. 32-54, 2021.

PERCIE DU SERT, N. et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. **PLOS Biology**. v. 18, n.7, p. 1-12, 2020.

POHL, V. H. et al. Epidural anesthesia and postoperative analgesia with alpha-2 adrenergic agonists and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. **Can. J. Vet. Res.**, v. 76, n. 3, p. 215-220, 2012.

POHL, V. H., et al. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Ciênc. Rural**, v. 41, n. 1, p. 154-159, 2011.

READER, R. C. et al. Comparison of liposomal bupivacaine and 0.5% bupivacaine hydrochloride for control of postoperative pain in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 256, n. 9, p. 1011-1019, 2020

REID, J. et al. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. **Anim. Welf.**, v. 16, p. 97-104, 2007.

RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, p. 308. 2018.

SABBE, M. B., et al. Spinal and systemic action of alpha-2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. **Anesthesiology**, v. 80, p. 1057-1072, 1994.

SANTOS, P. S. P. et al. Hemodynamic effects of butorphanol in desflurane-anesthetized dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 38, p. 467-474. 2011.

SCHNAIDER, T. B., et al. Intraoperative analgesic effect of epidural ketamine, clonidine or dexmedetomidine for upper abdominal surgery. **Rev. Bras. Anesthesiol.** v. 55, p. 525-31, 2005.

SHIH, A. C. et al. Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. **Vet. Anaesth. Analg.** v. 35, p. 69-79, 2008.

SILVEIRA, B. C. R. **Hemodinâmica, hemogasometria e efeitos sedativos da infusão contínua de xilazina associada a nalbufina em equinos.** 2019. 64 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba, 2019.

SIMON, B.T.; SCALLAN, E.M.; COURSEY, C.D.; KIEHL, W.M.; MOORE, E.J. The clinical effects of a low dose dexmedetomidine constant rate infusion in isoflurane anesthetized cats. **Vet. J.** v. 234, p. 55–60. 2018.

SLINGSBY, L. S.; TAYLOR, P. M.; MURRELL, J. C. A study to evaluate buprenorphine at 40 mg kg⁻¹ compared to 20 mg kg⁻¹ as a post-operative analgesic in the dog. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 38, p. 584-593, 2011.

SOUZA, A. R., et al. Dexmedetomidine alone or combined with morphine for epidural anesthesia in bitches undergoing elective ovariohysterectomy. **Top. Companion. Anim. Med.**, v. 53-54, p. 1-5, 2023.

STEAGALL, P. V. M. et al. An Update on Drugs Used for Lumbosacral Epidural Anesthesia and Analgesia in Dogs. **Front. Vet. Sci.**, v. 1, p. 24, 2017.

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

TAMANHO, R. B., et al. Anestesia epidural cranial com lidocaína e morfina para campanhas de castração em cães. **Ciênc. Rural**; v. 40, n. 1, 2010.

TAVARES, I. T. et al. Premedication with acetazolamide: Is its use for postoperative pain and stress control after laparoscopic ovariectomy in dogs ruled out? **Vet. Med. Sci.** v. 3, p. 1114-1123, 2023.

TEIXEIRA, M. J. et al. Tratamento farmacológico da dor musculoesquelética. **Rev. Med.**, São Paulo, v. 80, n. 1, p. 179-244. 2001.

TESTA, B. et al. The short form of the glasgow composite measure pain scale in post-operative analgesia studies in dogs: a scoping review. **Front. Vet. Sci.**, v. 8, p. 1-9, 2021.

TOMPKINS, D. A.; HOBELMANN, J. G.; COMPTON, P. Providing chronic pain management in the “Fifth Vital Sign” era: Historical and treatment perspectives on a modern-day medical dilemma. **Drug Alcohol Depend.** v.173, p.11–21, 2017.

TORAD, A. F.; HASSAN, A. E. Epidural Lidocaine, Nalbuphine, and Lidocaine–Nalbuphine Combination in Donkeys. **J. Equine Vet. Sci.**, v. 37, p. 1-5, 2016.

TREIN, T. A. et al. Effects of dexmedetomidine combined with ropivacaine on sciatic and femoral nerve blockade in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 44, n. 1, p.144-153, 2017.

VALVERDE, A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 38, n. 6, p. 1205-1230, 2008.

VALVERDE, A., et al. Cisternal CSF and serum concentrations of morphine following epidural administration in the dog. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** v. 15, p. 91–95, 1993.

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

WEERINK, M. A. S., et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. **Clin. Pharmacokinet.** v. 56, p. 893-913, 2017.

ZENG, Z. et al. A Comparision of Nalbuphine with Morphine for Analgesic Effects and Safety: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nature Publishing Group**, n. November 2014, p. 1–8, 2015.

ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



CAMPUS ARAÇATUBA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
CEUA - Ethics Committee on the Use of Animals

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "Comparação da eficácia analgésica e efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina e nalbuphina pela via epidural em cadelas submetidas a ovariectomia", Processo FOA nº 0088-2022, sob responsabilidade de Paulo Sérgio Patto dos Santos apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 24 de Fevereiro de 2022.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 01 de Julho de 2024.

DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 01 de Agosto de 2024.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled "Comparison of analgesic efficacy and hemodynamic effects of epidural dexmedetomidine and nalbuphine in bitches submitted to ovariectomy", Protocol FOA nº 0088-2022, under the supervision of Paulo Sérgio Patto dos Santos presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on February 24, 2022.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: July 01, 2024.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: August 01, 2024.

Prof. Dr. João Carlos Callera
Coordenador da CEUA
CEUA Coordinator

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Odontologia de Aracatuba
Faculdade de Medicina Veterinária de Aracatuba
Rua José Bonifácio, 1193 - Vila Mendonça - CEP: 16015-050 - ARAÇATUBA - SP
Fone (15) 3636-3234 Email CEUA: ceua.foa@unesp.br

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “Comparação da eficácia analgésica e efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina e nalbufina pela via epidural em cadelas submetidas a ovariectomia”

Pesquisador Principal: _____

Razão Social e CIAEP instituição da CEUA que aprovou: XXXX; CIAEP/CONCEA nº XX.XXX.XX.

Objetivos do estudo: avaliar a eficácia analgésica trans e pós-operatória obtida através da utilização da nalbufina e dexmedetomidina quando utilizadas isoladas ou em associação pela via epidural em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva.

Procedimentos a serem realizados com o animal: A cadela será condicionada ao local e às pessoas envolvidas no estudo e receberá antibioticoterapia prévia com enrofloxacin. Posteriormente será administrada a medicação pré-anestésica composta de acepromazina. A cadela então será contida fisicamente para realização da tricotomia na região da veia cefálica onde será introduzido um cateter no qual será ocluído com adaptador, para administração da anestesia intravenosa e fluidoterapia; na região da artéria metatarsiana dorsal para avaliação da pressão arterial pelo método invasivo, no tórax para realização do exame ecocardiográfico para avaliação hemodinâmica e na região lombar para anestesia epidural. O animal será induzido à anestesia através da administração de propofol e mantido através de anestesia inalatória utilizando-se isoflurano. Em sequência será realizado o bloqueio local através de anestesia peridural utilizando-se morfina, nalbufina, dexmedetomidina ou ambas. A analgesia pós-operatória será realizada ao término das avaliações e então o animal será devolvido ao seu responsável assim que estiver totalmente recuperado da anestesia. Será entregue ao responsável a prescrição com medicamentos, recomendações e cuidados pós-operatórios, e marcado retorno após sete dias para retirada dos pontos cirúrgicos e avaliação pós-operatória.

Potenciais riscos para o animal: eventos adversos como reações anafiláticas aos fármacos utilizados; e eventos adversos graves como óbito.

Cronograma: Será dividido em duas visitas do animal:

Dia 1- o animal será atendido em consulta de triagem previamente marcada para inclusão no experimento, será realizado exame físico, anamnese e coleta dos exames laboratoriais.

Dia 2- o animal será levado ao laboratório experimental para ambientação e posterior realização do projeto e gonadectomia.

Benefícios: Avaliação sistêmica do animal (exame físico, hemograma, bioquímico e sorologia) e gonadectomia. Os resultados promoverão maiores conhecimentos sobre os

fármacos a serem utilizados, colaborando para o seu uso na analgesia veterinária. Além disso o projeto contribuirá com a sociedade com o controle populacional de cães.

Esclarecimento para o proprietário

Sua autorização para inclusão do seu animal nesse estudo é voluntária. Seu animal poderá ser retirado do estudo, a qualquer momento, sem que isso cause prejuízo a ele.

A confidencialidade dos seus dados será preservada. Os membros da CEUA ou as autoridades regulatórias poderão solicitar suas informações, e nesse caso, elas serão dirigidas especificamente para fins de inspeções regulares.

O médico veterinário responsável pelo seu animal será o M.V. _____ inscrito no CRMV sob o nº xx.xxx. Além dele, a equipe do Pesquisador Principal _____ também se responsabilizará pelo bem-estar do seu animal durante e após o período do estudo. Salientamos ainda que será cobrado apenas o hemograma pré-operatório e materiais usados para castração, não havendo custo com fármacos ou o procedimento cirúrgico. Você poderá entrar em contato com o Pesquisador Principal ou com sua equipe pelos contatos:

Tel. de emergência: _____

Equipe: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Declaração de Consentimento

Fui devidamente esclarecido (a) sobre todos os procedimentos deste estudo, seus riscos e benefícios ao animal pelo qual sou responsável. Fui também informado que posso retirar meu animal do estudo a qualquer momento. Declaro também estar ciente da necessidade do uso do colar protetor ou roupa cirúrgica, bem como do repouso pós-operatório e do uso das medicações nos horários que forem prescritos e que o não cumprimento dessas medidas pode comprometer o sucesso da cirurgia. Por fim, comprometo-me a retornar com o paciente quando me for solicitado para avaliação pós-operatória. Ao assinar esse Termo de Consentimento, declaro que autorizo a participação do meu animal identificado, a seguir, neste projeto. Este documento será assinado em duas vias, sendo que uma via ficará comigo e outra com o pesquisador.

XXXXX/SP, ____ de _____ 201__.

Assinatura do Responsável

Assinatura do Pesquisador

Nome do Responsável: _____

Documento de Identidade: _____

Nome do Animal: _____

Número de identificação: _____

Espécie: _____

Raça: _____

ANEXO C – FICHA DE AVALIAÇÃO QUALITATIVA DO COMPORTAMENTO DE CÃES

Animal: _____ Data: _____ Peso: _____ Idade: _____ Raça: _____

Condição corporal: _____ Obs: comportamentais: _____

STRESS LEVEL	Schematic graphic representation of the dog's behaviour	Brief description of the dog's behaviour
0		Extremely calm and sociable (he/she spontaneously approaches the operator, looks for physical contact, all body can be easily manipulated, easy and calm when captured, driven to the van and transported)
1		Calm and sociable (he/she approaches the operator if called, all body can be easily manipulated, easy to be captured, driven to the van and transported)
2		Calm and sociable, he/she shows few signs of stress and alert reactions to some procedures (he/she approaches the operator within three attempts, some parts of the body have to be manipulated with precaution, he/she shows sign of stress and resistance when captured, driven to the van and transported)
3		Sociable but excitable, signs of stress, excitability and alert reactions to some procedures (he/she is captured by the operator within five attempts, he/she shows sign of stress and or fear and or excitability when manipulated in some parts of the body, he/she shows sign of stress and or fear and or excitability when captured, driven to the van, and transported)
4		Stressed, fearful and unsociable, he/she shows sign of stress and fearful reactions to some procedures (he/she is captured after five attempts, he/she shows sign of fear when manipulated, captured, driven to the van, and transported; he/she can shake, whine, pant, show teeth, growl, defecate, urinate)
5		Extremely stressed, aggressive and unsociable, he/she shows sign of stress and aggressive reactions to some procedures (he/she is captured after five attempts, he/she tries to escape or hide, barks or whines; he/she shows sign of stress and aggression when manipulated, captured, driven to the van, and transported; he/she can try to bite, defecate or urinate)

Escore para descritores das características comportamentais

Avaliador: _____

Avaliador: _____

Descriptor	Score					
Sociability	0	1	2	3	4	5
Calmness	0	1	2	3	4	5
Fear	0	1	2	3	4	5
Excitability	0	1	2	3	4	5
Aggressiveness	0	1	2	3	4	5

Descriptor	Score					
Sociability	0	1	2	3	4	5
Calmness	0	1	2	3	4	5
Fear	0	1	2	3	4	5
Excitability	0	1	2	3	4	5
Aggressiveness	0	1	2	3	4	5