

## Avaliação dos efeitos cardiorrespiratórios da dexmedetomidina isolada e associada à morfina em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva sob anestesia geral inalatória

Evaluation of Cardiorespiratory Effects of Dexmedetomidine Isolated and Associated With Morphine in Bitches Submitted to Elective Ovariossalpingohysterectomy under General Inhalation Anesthesia

Tais Aroma Fernandes da Costa<sup>1</sup>, Lívia Caroline de Mascarenhas<sup>1</sup>,  
Wellington Monteiro da Anunciação Filho<sup>1</sup>, Dábila Araújo Sônego<sup>2</sup>,  
Giulia Maria Dilda Campos<sup>3</sup>, Fabiola Niederauer Flores<sup>4</sup> & Luciana Dambrósio Guimarães<sup>3</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Elective ovariossalpingohysterectomy is one of the most accomplished surgeries in veterinary practice, presenting moderate degree of pain. Aiming at balanced anesthesia,  $\alpha_2$ -agonists have been increasingly used, with dexmedetomidine being characterized by its sympatholytic, sedative, analgesic properties and synergism with opioids, benzodiazepines and other drugs. The objective of this study was to evaluate the effects of dexmedetomidine alone and associated with morphine under the cardiovascular, respiratory and body temperature variables in the pre and trans-operative periods in bitches submitted to elective ovariossalpingohysterectomy under general inhalation anesthesia.

**Materials, Methods & Results:** Sixteen bitches were used in this study, which were submitted to elective ovariossalpingohysterectomy, all of which were clinically healthy based on clinical and hematological results. The animals were randomized into two groups, in which intramuscular dexmedetomidine alone and 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (DG) and 0.3  $\text{mg}/\text{kg}$  morphine (GDM). In both groups, anesthesia was induced with propofol administered and maintained with isoflurane diluted in 100% oxygen administered through a calibrated vaporizer and appropriate anesthetic system based on the weight of the animal and kept under spontaneous ventilation. After stabilization of the patient, the surgical procedure started, which lasted 45 min. The parameters evaluated were heart rate (HR), respiratory rate ( $f$ ), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), body temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ), expired isoflurane concentration, partial carbon dioxide gas pressure ( $\text{ETCO}_2$ ) and oxygen saturation in hemoglobin ( $\text{SatO}_2$ ), which were measured before and after the application of preanesthetic medication and at specific surgical times: 5 and 15 min after anesthetic induction; during the incision of the skin; muscle incision; ligation of the left ovary; ligation of the right ovary; ligation of the uterine body; laparorráfia; suture and at the end of surgery. A significant difference was observed between the groups in respiratory rate, systolic blood pressure, body temperature, partial pressure of carbon dioxide, saturation of oxygen in hemoglobin and pH, only in some times evaluated. GDM bradycardia occurred 30 min after preanesthetic medication; acidemia and mild to moderate hypercapnia in both groups, being more pronounced in GDM, although without statistical difference, and hypothermia. The concentration of isoflurane expired in both groups was higher during the muscle incision until laparorrhaphy compared to the other surgical times.

**Discussion:** The results of this study show that there was adequate analgesia during the elective ovarian resection procedure, considering that the values found during the surgery were relatively lower than the baseline values and within the physiological limits for the species, even during the moments of greater painful stimulation, such as ligation of the ovaries and ligation of the uterine body. In the GDM group, bradycardia occurred after 30 min of pre-anesthetic medication, but its occurrence was transient and without interfering with blood pressure, increasing to the next evaluation time and stabilizing in physiological values for the species. There was also a gradual reduction in respiratory rate in both groups over time, with an increase in  $\text{PaCO}_2$  in GDM at the end of surgery, indicating respiratory depression, as well as a reduction in pH in both groups at all times.

**Keywords:**  $\alpha_2$ -agonists, morphine, opioids, dogs.

**Descritores:**  $\alpha_2$ -agonistas, morfina, opióides, cães.

<http://dx.doi.org/10.22456/1679-9216.84207>

Received: 10 March 2018

Accepted: 10 July 2018

Published: 11 September 2018

<sup>1</sup>Uniprofessional Residency Program in Veterinary Medicine, <sup>2</sup>Postgraduate Program in Veterinary Sciences & <sup>3</sup>Faculty of Veterinary Medicine (FAVET), Federal University of Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brazil. <sup>4</sup>Department of Veterinary Medicine, Centro de Ciências Agrárias Campus Cauame, Federal University of Roraima (UFRR), Boa Vista, RR, Brazil. CORRESPONDENCE: T.A.F. Costa [taisaroma@gmail.com - Tel.: +55 (65) 98116-0304]. Veterinary Hospital, Federal University of Mato Grosso. Avenida Fernando Côrrea da Costa n. 2367. CEP 78060-900 Cuiabá, MT, Brazil

## INTRODUÇÃO

A ovariossalpingohisterectomia (OSH) eletiva é uma das cirurgias de maior ocorrência em pequenos animais e apresenta grau moderado de dor [3,5,13]. A analgesia de boa qualidade resulta de uma analgesia balanceada, visando potencializar os efeitos sedativos e analgésicos, diminuindo as alterações cardiovasculares e respiratórias [25].

Os  $\alpha 2$ -agonistas são fármacos sedativos e analgésicos, que apresentam excelente analgesia visceral e agem sinergicamente com os opioides [22], sendo a dexmedetomidina comumente utilizada em pequenos animais [9,20]. Dentre os principais efeitos colaterais deste grupo tem-se a ocorrência de alterações cardiovasculares, como uma intensa mas transitória vasoconstrição, bradicardia e redução de débito cardíaco [1], e seus efeitos podem ser antagonizados pelo atipamezole [14].

Os opioides são utilizados efetivamente como analgésicos e são de eleição para o tratamento da dor em pequenos animais [10]. A morfina possui alta eficácia no tratamento da dor trans-operatória moderada à severa e sua associação a outros fármacos na medicação pré-anestésica potencializa o grau de sedação e analgesia [11]. Dentre os seus efeitos colaterais em cães cita-se liberação de histamina após administração intravenosa, náuseas, vômitos e alterações respiratórias [18].

Baseado em estudos anteriores [2,7] e partindo da hipótese de que a dexmedetomidina associada à opioides pode potencializar os efeitos sedativos, o presente estudo objetivou avaliar os efeitos cardiorrespiratórios do uso da dexmedetomidina isolada e associada à morfina no período trans-operatório de fêmeas caninas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva sob anestesia geral com isoflurano.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Animais*

Foram selecionadas após exame clínico, hematológico (hemograma completo) e bioquímico (perfil renal e hepático), 16 cadelas adultas classificadas como ASA I, segundo a American Society of Anesthesiology (ASA), de raças variadas, com média  $\pm$  desvio padrão, de peso  $9,95 \pm 2,67$  kg e idade de  $1,90 \pm 1,06$  anos, oriundas da rotina de ovariossalpingohisterectomia eletiva do Hospital Veterinário (HOVET) da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Campus Cuiabá.

### *Delineamento Experimental*

Os animais foram internados 24 h antes do procedimento cirúrgico para ambientação, submetidos a jejum sólido de 12 h e líquido de 3 h antes do procedimento e distribuídos de forma aleatória em dois grupos nos quais foi administrado pela via intramuscular (IM), como medicação pré-anestésica (MPA), 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de dexmedetomidina<sup>1</sup> isolada (GD) ou associada a 0,3 mg/kg de morfina<sup>2</sup> (GDM).

Aproximadamente 35 min após a MPA foi realizada a tricotomia da região abdominal e da face cranial do membro torácico, cateterização da veia cefálica com cateter de tamanho adequado, iniciada a fluidoterapia com Ringer com Lactato<sup>7</sup> (10 mL/Kg/h) e administrada a antibioticoprofilaxia com cefalotina<sup>8</sup> (25 mg/kg) por via intravenosa (IV). Seguiu-se com a indução anestésica com propofol<sup>9</sup> (administrado à efeito), intubação com sonda orotraqueal adequada para o tamanho do animal, e manutenção da anestesia com isoflurano<sup>10</sup> administrado através de vaporizador calibrado<sup>11</sup>, fluxo diluente de oxigênio a 100% e sistema anestésico apropriados ao peso do animal. Na sequência os animais foram posicionados em decúbito dorsal sob um colchão térmico<sup>12</sup> e mantidos sob ventilação espontânea durante o período trans-operatório, que teve duração de 45 min. A cirurgia foi realizada pelo mesmo cirurgião e auxiliar.

O plano anestésico cirúrgico dos pacientes foi mantido conforme o proposto por Guedel, visando ausência do reflexo palpebral, globo ocular rotacionado rostro medialmente e movimentos involuntários ausentes, além das variáveis cardiovasculares dentro dos valores fisiológicos para a espécie. Caso a frequência cardíaca e a pressão arterial média se elevassem de maneira superior a 20% em relação ao tempo basal seria realizada a administração de fentanil<sup>9</sup> na dose de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , por via intravenosa, e registrado na ficha anestésica como resgate analgésico [21].

### *Parâmetros Fisiológicos*

As seguintes variáveis foram avaliadas antes da MPA (T0) e trinta minutos da sua aplicação (T1): frequência cardíaca (FC), através de auscultação utilizando um estetoscópio<sup>3</sup>; frequência respiratória (*f*), através dos movimentos dos músculos intercostais; temperatura corporal (T°C) aferida por meio de termômetro clínico digital<sup>4</sup>, pela via retal; e pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), pelo método não-invasivo oscilométrico petMAP<sup>®5</sup>, com o

manguito posicionado acima do carpo e do tamanho apropriado para o diâmetro do membro do animal.

Durante todo o período trans-operatório as variáveis cardiorespiratórias, T°C e concentração de isoflurano expirado (ISO %) foram avaliadas com o auxílio de um monitor multiparamétrico<sup>13</sup>, que também foi utilizado para a avaliação da FC, sendo que os eletrodos foram fixados da forma preconizada para pequenos animais, nos membros torácicos e pélvicos. O sensor de capnografia e analisador de gases anestésicos foi posicionado na extremidade distal da sonda orotraqueal para a mensuração da concentração de dióxido de carbono no final da expiração (EtCO<sub>2</sub>), *f* e ISO %. O sensor de oximetria de pulso foi posicionado na língua do animal para mensuração da saturação de oxigênio na hemoglobina (SatO<sub>2</sub>). A PAS, PAD e PAM foram aferidas de maneira invasiva, após cateterização da artéria femoral, utilizando cateter heparinizado conectado a um transdutor, permitindo a visualização da curva de pressão no monitor. O termômetro esofágico foi utilizado para aferir a T°C de forma constante.

As variáveis foram relacionadas a tempos cirúrgicos específicos no período trans-operatório: 5 min após a indução anestésica (T2); 15 min após indução anestésica (T3); durante a incisão da pele (T4); durante a incisão da musculatura (T5); durante a ligadura do ovário esquerdo (T6); durante a ligadura do ovário direito (T7); durante ligadura do corpo uterino (T8); durante a laparotomia (T9); durante a sutura da pele (T10) e ao final da cirurgia (T11). Sangue arterial para hemogasometria (Cobas 121b)<sup>6</sup> foi coletado de forma anaeróbica através de punção percutânea da artéria femoral com seringa de insulina previamente heparinizada, no T0, T5 e T11.

#### *Análise Estatística*

Para análise estatística, utilizou-se o Prism Version 7.04 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, California, EUA). Os dados foram testados para distribuição normal usando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para todos os parâmetros avaliados, as comparações entre os períodos dentro de cada grupo de tratamento foram realizadas utilizando análise de variância unidirecional para medidas repetidas, seguidas do teste de comparação múltipla de Tukey. A análise de variância de dois sentidos seguida do teste de ajuste de Bonferroni foi utilizada para comparações entre grupos. Em todas as ocasiões, um valor de  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Os resultados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.

## RESULTADOS

Em relação aos parâmetros avaliados, houve diferença estatística significativa entre os grupos GD e GDM para as variáveis *f*, PAS, T°, ETCO<sub>2</sub> e SatO<sub>2</sub>, sendo os valores superiores no GD exceto para ETCO<sub>2</sub> e SatO<sub>2</sub>, e entre seus tempos para os demais parâmetros (Tabela 1). A temperatura reduziu no T1 e progressivamente a partir do T2 em ambos os grupos, sendo seus menores valores no GDM em relação ao GD em todos os tempos, sem ser observada diferença estatística entre os grupos (Tabela 1).

A FC foi significativamente inferior aos valores basais em ambos os grupos, em todos os tempos, sendo estes menores no T1 e T2 e com ocorrência de bradicardia no GDM em T1 (Tabela 1). PAS, PAD e PAM reduziram significativamente a partir da indução, em relação aos valores basais, em ambos os grupos, mas não foi observado hipotensão (Tabela 1).

A *f* reduziu a partir do T1 em GDM e a partir do T2 em GD, e manteve-se estável ao longo dos tempos avaliados e dentro de valores fisiológicos para a espécie, em ambos os grupos, sem diferença estatística entre os mesmos (Tabela 1). Não foi observado hipercapnia através dos valores de ETCO<sub>2</sub>, que apresentaram diferença estatística entre grupos apenas no T7, sendo neste momento menor em GD e entre tempos apenas GDM apresentou diferença estatística em relação aos valores basais, mantendo-se em todos os casos os valores dentro do fisiológico para a espécie (Tabela 1).

A SatO<sub>2</sub> manteve-se próximo a 100% em todos os tempos e grupos, apenas com diferença estatística entre grupos no T2 (Tabela 1). A ISO foi significativamente superior a partir do T5 em relação ao T2, sem diferença estatística entre os grupos (Tabela 1), sendo maior no período de manutenção anestésica de modo a manter os animais em plano de anestesia cirúrgica, sendo mais elevada nos momentos de maior estímulo nociceptivo, sem diferença significativa entre os grupos, apenas em relação aos valores basais.

A PaCO<sub>2</sub> aumentou significativamente a partir do T5, com valor médio dentro dos limites fisiológicos no GD e acima destes no GDM, no T11 (Tabela 2). Acidemia foi observada no T5 no GDM e em ambos os grupos no T11 (Tabela 2). Os valores de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> foram abaixo dos valores fisiológicos esperados para a espécie entre os momentos em ambos os grupos e em todos os momentos avaliados (Tabela 2).

**Tabella 1.** Valores médios e desvios-padrão das variáveis fisiológicas: frequência respiratória (*f*), pressão arterial sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), temperatura corporal (T°C), concentração de isoflurano expirado (ISO), pressão parcial de gás carbônico (ETCO<sub>2</sub>) e saturação de oxigênio na hemoglobina (SatO<sub>2</sub>) avaliados em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva sob medicação pré-anestésica com dexmedetomidina isolada (5 µg/kg - GD) ou associada à morfina (0,3 mg/kg - GDM) e anestesia inalatória com isoflurano, nos diferentes tempos.

Variável	Grupos	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
FC (bpm)	GD	120 ± 17,5	74 ± 17,66 <sup>a</sup>	78 ± 29,61 <sup>a</sup>	98,13 ± 21,27	94,5 ± 23,6	91,25 ± 22,21 <sup>a</sup>	106,5 ± 26,92	109,5 ± 14,61	103,3 ± 12,76	102,5 ± 17,50	100,6 ± 18,17
	GDM	112 ± 26,7	56,25 ± 13,41 <sup>a</sup>	77,75 ± 19,3 <sup>a</sup>	99,88 ± 21,87	99,25 ± 24,11	88,13 ± 17,06	92,63 ± 12,44	91 ± 16,81	92,63 ± 12,44	92,13 ± 9,35	86,5 ± 13,22 <sup>a</sup>
<i>f</i> (mpm)	GD	36 ± 15,71	36 ± 21,17 <sup>b</sup>	15,63 ± 3,46 <sup>a</sup>	16,5 ± 6,09 <sup>a</sup>	14,75 ± 5,52 <sup>a</sup>	17,13 ± 4,01 <sup>a</sup>	18,5 ± 2,5 <sup>a</sup>	16,38 ± 3,02 <sup>a</sup>	14,63 ± 2,50 <sup>a</sup>	15,25 ± 3,15 <sup>a</sup>	16,75 ± 3,19 <sup>a</sup>
	GDM	41 ± 14,3	19 ± 6,67 <sup>ab</sup>	18 ± 4,66 <sup>a</sup>	16,75 ± 3,37 <sup>a</sup>	17 ± 2,61 <sup>a</sup>	17,5 ± 3,5 <sup>a</sup>	17,5 ± 1,77 <sup>a</sup>	16,25 ± 0,7 <sup>a</sup>	16,25 ± 0,7 <sup>a</sup>	16,5 ± 1,41 <sup>a</sup>	16 ± 2,13 <sup>a</sup>
PAS (mmHg)	GD	169,3 ± 33,01	177,6 ± 35,35 <sup>b</sup>	122,9 ± 29,72 <sup>a</sup>	147,3 ± 36,26 <sup>a</sup>	114,1 ± 24,44 <sup>a</sup>	137,3 ± 21,97	150,9 ± 20,82	135,6 ± 26,52	139,5 ± 23,64	122,5 ± 17,92 <sup>a</sup>	127,5 ± 35,93 <sup>a</sup>
	GDM	186 ± 23,03	148,5 ± 22,01 <sup>ab</sup>	130,4 ± 16,2 <sup>a</sup>	118,6 ± 9,44 <sup>a</sup>	121,4 ± 21,45 <sup>a</sup>	121,5 ± 25,37 <sup>a</sup>	132 ± 19,9 <sup>a</sup>	131,3 ± 26,64 <sup>a</sup>	125,1 ± 21,91 <sup>a</sup>	116,8 ± 22,31 <sup>a</sup>	120,3 ± 16,63 <sup>a</sup>
PAD (mmHg)	GD	97 ± 10,2	105,8 ± 11,08	81 ± 23,12	76 ± 27,09	81,25 ± 25,68	95,75 ± 26,76	104,4 ± 17,24	96,63 ± 16,2	89,75 ± 24,43	76,88 ± 23,16	87,63 ± 22,8
	GDM	98 ± 12,38	90,38 ± 8,99	77,5 ± 14,01	67,75 ± 13,73 <sup>a</sup>	71,38 ± 25,23 <sup>a</sup>	79,25 ± 20,97	81,63 ± 14,32	76,38 ± 20,29	79,25 ± 18,99	66,63 ± 15,79 <sup>a</sup>	69,25 ± 15,6 <sup>a</sup>
PAM (mmHg)	GD	127,3 ± 15,02	134,6 ± 17,23	101,6 ± 34,87 <sup>a</sup>	92,88 ± 35,44 <sup>a</sup>	103,8 ± 34,23	115,6 ± 32,02	124,5 ± 22,53	120,5 ± 25,28	111 ± 26,43	99,13 ± 30,34 <sup>a</sup>	110,1 ± 30,14 <sup>a</sup>
	GDM	124 ± 13,83	114,9 ± 23,62	96 ± 10,8 <sup>a</sup>	84,13 ± 13,55 <sup>a</sup>	99,75 ± 32,13	97,38 ± 9,51	104,6 ± 19,62	103,4 ± 22,73	97,75 ± 21,43	89,63 ± 17,64 <sup>a</sup>	86 ± 16,08 <sup>a</sup>
T (°C)	GD	38,7 ± 0,51	38,21 ± 0,36 <sup>a</sup>	37,85 ± 0,25 <sup>ab</sup>	37,83 ± 0,34 <sup>ab</sup>	37,49 ± 0,46 <sup>ab</sup>	37,43 ± 0,44 <sup>ab</sup>	37,34 ± 0,31 <sup>ab</sup>	37,23 ± 0,28 <sup>a</sup>	37,14 ± 0,31 <sup>a</sup>	37,05 ± 0,32 <sup>a</sup>	36,88 ± 0,44 <sup>a</sup>
	GDM	38,34 ± 0,30	37,69 ± 0,37 <sup>a</sup>	37,26 ± 0,37 <sup>ab</sup>	37,16 ± 0,39 <sup>ab</sup>	36,88 ± 0,39 <sup>ab</sup>	36,83 ± 0,41 <sup>ab</sup>	36,76 ± 0,42 <sup>ab</sup>	36,69 ± 0,39 <sup>a</sup>	36,64 ± 0,44 <sup>a</sup>	36,6 ± 0,46 <sup>a</sup>	36,59 ± 0,46 <sup>a</sup>
ISO (%)	GD	0,57 ± 0,40	0,5 ± 0,23	1,17 ± 0,47	1,05 ± 0,34 <sup>a</sup>	1,55 ± 0,5 <sup>a</sup>	2,01 ± 0,86 <sup>a</sup>	2,20 ± 0,53 <sup>a</sup>	2,02 ± 0,34 <sup>a</sup>	2,08 ± 0,31 <sup>a</sup>	1,83 ± 0,24 <sup>a</sup>	1,52 ± 0,39 <sup>a</sup>
	GDM	0,5 ± 0,23	0,5 ± 0,23	1,05 ± 0,34 <sup>a</sup>	1,05 ± 0,34 <sup>a</sup>	1,53 ± 0,5 <sup>a</sup>	1,85 ± 0,69 <sup>a</sup>	1,86 ± 0,47 <sup>a</sup>	1,86 ± 0,47 <sup>a</sup>	1,86 ± 0,47 <sup>a</sup>	1,71 ± 0,39 <sup>a</sup>	1,6 ± 0,4 <sup>a</sup>
ETCO <sub>2</sub>	GD	39,5 ± 1,41	41,5 ± 2,72	41,5 ± 2,72	41,5 ± 2,72	41,75 ± 2,71	41,75 ± 2,71	40,38 ± 0,74	40,75 ± 1,75 <sup>b</sup>	41,25 ± 1,48	41,25 ± 1,38	39,63 ± 1,68
	GDM	38,88 ± 1,45	41,38 ± 2,13	41,5 ± 2	42,88 ± 3,22 <sup>a</sup>	41,5 ± 2	42,88 ± 3,22 <sup>a</sup>	43,5 ± 2,77 <sup>a</sup>	44,63 ± 3,15 <sup>ab</sup>	44,63 ± 3,15 <sup>ab</sup>	43,75 ± 3,61 <sup>a</sup>	43 ± 4,1 <sup>a</sup>
SatO <sub>2</sub> (%)	GD	99,25 ± 1,03 <sup>b</sup>	99,63 ± 0,74	99,88 ± 0,35	99,75 ± 0,7	99,75 ± 0,7	99,75 ± 0,7	99,75 ± 0,7	99,75 ± 0,7	99,75 ± 0,7	99,75 ± 0,7	99,75 ± 0,7
	GDM	100 ± 0 <sup>b</sup>	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0

<sup>a</sup>Valores significativamente diferentes em relação aos valores basais com os tempos ( $P < 0,05$ ). <sup>b</sup>Valores significativamente diferentes entre os grupos ( $P < 0,05$ ). Tempos de avaliação: basal (T0); 30 min após aplicação da medicação pré-anestésica (T1); 5 min após a indução anestésica (T2); 15 min após indução anestésica (T3); durante a incisão da pele (T4); durante a incisão da musculatura (T5); durante a ligadura do ovário esquerdo (T6); durante a ligadura do ovário direito (T7); durante a ligadura do corpo uterino (T8); durante a laparotomia (T9) e durante a sutura da pele (T10).



**Tabela 2.** Valores médios e desvios-padrão das variáveis hemogasométricas: pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO<sub>2</sub>), pH e bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) avaliadas em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva sob medicação pré-anestésica com dexmedetomidina isolada (5 µg/kg - GD) ou associada à morfina (0,3 mg/kg - GDM) e anestesia inalatória com isoflurano, nos diferentes tempos.

Variável	Grupos	T0	T5	T11
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	GD	34,09 ± 6,36	40,19 ± 9	44,28 ± 9,72 <sup>a</sup>
	GDM	39,73 ± 7,01	43,64 ± 8,32	49,5 ± 10,19
pH	GD	7,42 ± 0,02	7,33 ± 0,01 <sup>ab</sup>	7,3 ± 0,05 <sup>a</sup>
	GDM	7,38 ± 0,03	7,28 ± 0,05 <sup>ab</sup>	7,26 ± 0,05 <sup>a</sup>
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	GD	21,63 ± 2,29	20,21 ± 4,46	21,33 ± 2,22
	GDM	21,69 ± 2,12	20,85 ± 1,6	20,76 ± 1,92

<sup>a</sup>Valores significativamente diferentes em relação aos valores basais com os tempos ( $P < 0,05$ ). <sup>b</sup>Valores significativamente diferentes entre os grupos ( $P < 0,05$ ). Tempos de avaliação: basal (T0); durante a incisão da musculatura (T5) e imediatamente após o final da cirurgia (T11).

## DISCUSSÃO

A frequência cardíaca é um indicador sensível da ação dos  $\alpha 2$ -agonistas, e algum grau de bradicardia é geralmente evidente mesmo quando se usam doses muito baixas [14]. Apesar da redução significativa observada nesta variável ao longo dos tempos de avaliação no presente estudo, a bradicardia foi observada somente aos 30 min após a aplicação da associação de dexmedetomidina e morfina, comprovando o sinergismo dos fármacos sobre esta variável no momento do pico dos seus efeitos, que ocorre por volta de 20 min [24]. Esta associação de fármacos promoveu poucas alterações significativas nos parâmetros cardiorrespiratórios, como bradicardia após aplicação em ambos os grupos, sendo mais intensa no grupo com associação a morfina, assim como encontrado por outros autores que utilizaram doses maiores do que o presente estudo e sem estímulo cirúrgico [7], enquanto que outros autores [15] observaram redução nesta variável dentro dos limites fisiológicos quando da associação com a meperidina. A redução na frequência cardíaca produzida pela associação pode ter ocorrido devido ao sinergismo entre estes fármacos, o que potencializou seus efeitos depressores na FC, sendo estes efeitos de ocorrência transitória. A bradicardia apresentada no T1 do grupo GDM não interferiu ou foi influenciada pela pressão arterial, pois os valores desta última mantiveram-se dentro dos valores fisiológicos para a espécie.

A dexmedetomidina assim como outros  $\alpha 2$ -agonistas produz uma resposta de pressão sanguínea bifásica, com uma fase inicial de hipertensão e em seguida uma fase de hipotensão, com tempo de duração de cada fase dependente da dose utilizada, via de administração e espécie animal [8,23]. Essas alterações

não foram observadas neste estudo onde foi utilizada uma dose intermediária, sendo esta baseada nos valores utilizados por outros autores [6], podendo sua dose terapêutica variar dependendo da sua indicação, onde recomenda-se de 1-2 µ/kg pela via intravenosa ou de 5-10 µg/kg pela via intramuscular para uso como MPA ou sedação leve, podendo esta ser reduzida a metade do seu valor quando ocorrer associação com opioides [22].

Os valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média foram inferiores aos valores basais a partir de T2 e mantiveram-se dentro dos limites aceitáveis para cães anestesiados, pois a hipotensão é caracterizada por valores inferiores à 80 mmHg para PAS e 60 mmHg para PAM [16]. A pressão arterial aumentou em relação ao basal, em ambos os grupos entre T6 a T8, por serem os momentos de tração e ressecção do útero, que são considerados momentos de maior estímulo nociceptivo cirúrgico [4], e ocorreu diferença estatística entre os grupos apenas para PAS em T1.

Houve redução gradual na *f* em ambos os grupos se comparado aos valores basais, com diferença estatística entre os grupos apenas no T1, e em relação a PaCO<sub>2</sub> a média do GDM ao final da cirurgia foi acima do limite fisiológico para a espécie, indicando maior depressão respiratória. Esta alteração não foi observada na ETCO<sub>2</sub>, que manteve-se dentro dos limites fisiológicos para esta espécie, que varia de 35-45 mmHg [16]. Este aumento da PaCO<sub>2</sub> pode ter ocorrido devido aos  $\alpha 2$ -agonistas produzirem depressão do sistema nervoso central, que está associada com um decréscimo na resposta (limiar aumentado a PaCO<sub>2</sub>) e sensibilidade (resposta reduzida a PaCO<sub>2</sub>) do centro respiratório ao dióxido de carbono, e esses efeitos se combinam para produzir uma significativa acidose respiratória leve e

de pouca consequência [17], que é observada neste estudo para o GDM no final da cirurgia, evidenciado pela diminuição do pH, aumento da PaCO<sub>2</sub> e diminuição do HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Houve queda no pH em ambos os grupos ao longo do perioperatório, sendo abaixo do limite fisiológico somente no final da cirurgia no GD e a partir do T5 em GDM, somando-se a uma queda na concentração plasmática de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> em todos os momentos em ambos os grupos.

A temperatura corporal, assim como ocorreu em experimentos anteriores [7], onde houve redução significativa deste parâmetro na associação com metadona, no presente estudo esta apresentou diferença estatística significativa entre os grupos de T2 a T6, com redução em ambos, sendo seus valores inferiores no GDM, sendo justificado pelo fato de os α2-agonistas possuírem ação prejudicial no controle da temperatura corporal por meio de efeitos dose-dependentes, sobre o limiar da temperatura, predispondo cães e gatos à hipotermia, principalmente durante o período trans-operatório [19].

#### CONCLUSÃO

Frente aos resultados obtidos no presente estudo, pode-se concluir que a morfina produziu sinergismo à dexmedetomidina, mostrando ser uma associação que pode ser empregada de maneira eficaz em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva. Apesar de ocasionar alterações na FC, estes efeitos foram leves e transitórios, sem alterar outras variáveis que se mantiveram dentro dos valores fisiológicos para a espécie.

#### MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda. Campinas, SP, Brazil.

<sup>2</sup>Genéricos Hipolabor. Belo Horizonte, MG, Brazil.

<sup>3</sup>3M do Brasil Ltda. Sumaré, SP, Brazil.

<sup>4</sup>Geratherm medical AG. Geschwenda, Germany.

<sup>5</sup>Ramsey Medical Inc. & CardioCommand Inc. Tampa, FL, U.S.A.

<sup>6</sup>Roche Diagnóstica Ltda. Jacarepaguá, RJ, Brazil.

<sup>7</sup>JP Indústria Farmacêutica S.A. Ribeirão Preto, SP, Brazil.

<sup>8</sup>Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda. Campo dos Goytacazes, RJ, Brazil.

<sup>9</sup>Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos. Itapira, SP, Brazil.

<sup>10</sup>Instituto BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda. Itatiaia, RJ, Brazil.

<sup>11</sup>HB Hospitalar. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>12</sup>Styllusterm. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>13</sup>Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. Shenzhen, Guangdong, China.

**Acknowledgements.** The article is based on the work of completing a course to obtain the Specialization in Anesthesiology and Emergency Medicine in Small Animals from the Uniprofessional Residency Program in Veterinary Medicine, UFMT - Cuiabá, MT, Brazil.

**Funding.** Este projeto de pesquisa foi realizado com recursos do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso.

**Ethical approval.** Este estudo teve aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) sob o protocolo de número 23108.210077/2017-40 e consentimento dos proprietários através de termo de autorização.

**Declaration of interest.** The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of paper.

#### REFERENCES

- 1 Afonso J. & Reis F. 2012. Dexmedetomidina: Current Role in Anesthesia and Intensive Care. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 62(1): 118-133.
- 2 Blanco E.G., Mora J.M.V., Camarillo J.A.I., Arceo C.H.S., Gonzalez M.E.B., Arcique C.M.A., Cano G.M. & Steagall P.V.M. 2013. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 40: 599-609.
- 3 Bley C.R., Aeschbacher G.N., Busato A. & Schatzmann U. 2004. Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. *Veterinary Anaesthesia Analgesia*. 31: 175-182.
- 4 Boscan P., Monnet E., Mama K., Twedt D.C., Congdon J., Eickhoff J.C. & Steffey E.P. 2011. A dog model to study ovary, ovarian ligament and visceral pain. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 38(3): 260-266.
- 5 Brondani J.T., Luna L.S.P., Beier S.L., Minto B.W. & Padovani C.R. 2009. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 11(6): 420-429.

- 6 **Canfrán S., Bustamante R., González P., Cediel R., Re M. & Gómez de Segura I.A. 2016.** Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular administration of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, midazolam, or methadone plus midazolam. *The Veterinary Journal*. 210: 56-60.
- 7 **Cardoso C.G., Marques D.R.C., Silva T.H.M. & Mattos-Junior E. 2014.** Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 41: 636-643.
- 8 **Clarke K.W. & Trim C.M. & Hall L. 2014.** Principles of sedation, anticholinergic agents and principles of premedication. In: Clarke K.W. & Trim C.M. & Hall L. (Eds). *Veterinary Anaesthesia*. 11th edn. Edinburgh: Elsevier Saunders, pp.79-100.
- 9 **Dart C.M. 1999.** Advantages and disadvantages of using alpha-2 agonists in veterinary practice. *Australian Veterinary Journal*. 77(11): 720-722.
- 10 **Epstein M.E. 2015.** Opioids. In: Gaynor J.S. & Muir III W.W. (Eds). *Handbook of Veterinary Pain Management*. 3rd edn. St Louis: Elsevier Mosby, pp.161-195.
- 11 **Fantoni D. & Garolafo N.A. 2011.** Fármacos Analgésicos Opioides. In: Fantoni D.T. (Ed). *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.109-126.
- 12 **Fantoni D. & Martins A. 2011.** Analgesia para Cirurgia Geral. In: Fantoni D.T. (Ed). *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.261-275.
- 13 **Gassel A.D., Tobias K.M., Egger C.M. & Rohrbach B.W. 2005.** Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 227(12): 1937-1944.
- 14 **Granhölm M., McKusich B.C., Westerholm F.C. & Aspégrén J.C. 2007.** Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *The Veterinary Record*. 160(26): 891-897.
- 15 **Grint N.J., Burford J. & Dugdale A.H.A. 2009.** Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs? *Journal of Small Animal Practice*. 50(2): 62-66.
- 16 **Haskins S.C. 2015.** Monitoring Anesthetized Patients. In: Grimm K.A., Lamont L.A., Tranquilli W.J., Greene S.A. & Robertson S.A. (Eds). *Lumb and Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5th edn. Ames: Wiley Blackwell, pp.86-113.
- 17 **Johnson A.R. 2008.** Respiratory acidosis: a quick reference. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 38(3): 431-434.
- 18 **KuKanich B. & Wiese A.J. 2015.** Opioids. In: Grimm K.A., Lamont L.A., Tranquilli W.J., Greene S.A. & Robertson S.A. (Eds). *Lumb and Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5th edn. Ames: Wiley Blackwell, pp.207-226.
- 19 **Muir III W.W. 2009.** Drogas Utilizadas para Tratar a Dor. In: Gaynor J.S. & Muir III W.W. (Eds). *Manual de Controle da Dor em Medicina Veterinária*. 2.ed. São Paulo: Editora MedVet, pp.141-162.
- 20 **Murrell J.C. & Hellebrekers L.J. 2005.** Medetomidine and dexmedetomidine: A review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 32: 117-127.
- 21 **Natalini C.C., Cruz F.S.F. & Bopp S. 2011.** Analgesia epidural com clonidina ou sufentanil epidural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia geral inalatória. *Acta Scientiae Veterinariae*. 39(4): 992.
- 22 **Oleskovick N. & Corrêa A.L. 2011.**  $\alpha$ 2-Agonistas no Controle da Dor. In: Fantoni D.T. (Ed). *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.215-223.
- 23 **Paris A. & Tonner P.H. 2005.** Dexmedetomidine in anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 18(4): 412-418.
- 24 **Rankin D.C. 2015.** Sedatives and Tranquilizers. In: Grimm K.A., Lamont L.A., Tranquilli W.J., Greene S.A. & Robertson S.A. (Eds). *Lumb and Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5th edn. Ames: Wiley Blackwell, pp.196-206.
- 25 **Tonner P.H. 2005.** Balanced anaesthesia today. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 19(3): 475-484.