

## DEXMEDETOMIDINA ISOLADA OU ASSOCIADA À MORFINA POR VIA EPIDURAL EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA – RESULTADOS PARCIAIS

### EPIDURAL DEXMEDETOMIDINE ALONE OR COMBINED WITH MORPHINE IN BITCHES UNDERGOING ELECTIVE OVARIOHYSTERECTOMY – PARTIAL RESULTS

<sup>1</sup>SOUZA, Andressa Rodrigues; <sup>1</sup>FRANCO, Isadora Gimenez; <sup>2</sup>COSTA, Isabela Mariano; <sup>2</sup>JULIÃO, Gustavo Henrique; <sup>2</sup>OLIVEIRA, Beatriz Bitto; <sup>2</sup>MOREIRA, Tálita Fernanda; <sup>3</sup>SANT'ANNA, Marcos César; <sup>3</sup>ABIMUSSI, Caio José Xavier; <sup>3</sup>FLORIANO, Beatriz Perez

<sup>1</sup>Graduanda em Medicina Veterinária no Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio)

<sup>2</sup>Hospital Veterinário Roque Quagliato, Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio)

<sup>3</sup>Docente do curso de Medicina Veterinária no Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio)

#### RESUMO

Técnicas de anestesia local proporcionam melhor analgesia intraoperatória e diminuem o uso anestésicos gerais. A anestesia epidural é indicada devido a seu baixo custo, fácil execução e segurança. Atualmente, não há estudos que avaliem a dexmedetomidina por via epidural sem associação com anestésicos locais, e nem seus possíveis sinergismos com opioides. Portanto, objetivou-se neste estudo avaliar a analgesia proporcionada pela associação epidural entre dexmedetomidina e morfina em cadelas submetidas à cirurgia de ovariohisterectomia eletiva. Estão sendo utilizadas 24 cadelas submetidas à cirurgia de ovariohisterectomia e alocadas em 3 grupos: GD, dexmedetomidina 2 µg/kg; GM, morfina 0,1 mg/kg; e GDM, dexmedetomidina associada à morfina nas mesmas doses. Todos os grupos são diluídos em NaCl 0,9% até o volume final de 0,36 mL/kg. As variáveis frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e pressão arterial sistólica (PAS) são colhidas antes da anestesia epidural (MB), após a anestesia peridural (MAP), no início da incisão cirúrgica (MIC), no pinçamento do primeiro pedículo ovariano (MP1), no pinçamento do segundo pedículo ovariano (MP2), no pinçamento do coto uterino (MCU), ao início da sutura de cavidade abdominal (MIS) e ao final da sutura (MFS). Se necessário, é realizado resgate com fentanil 2 µg/kg, utilizando como critério de nocicepção aumento 20% nas variáveis fisiológicas. Após, as avaliações pós-operatórias são mantidas durante as primeiras 6 horas após a cirurgia, a fim de verificar analgesia residual proporcionada pelos protocolos por meio da escala composta de dor de Glasgow modificada. Os dados serão analisados por meio de ANOVA com medidas repetidas seguida de teste de Tukey ou teste de Friedman seguido de teste de Dunn. A relação entre o número de resgates analgésicos e os protocolos será avaliada por teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Todas as análises serão realizadas sob 5% de significância.

**Palavras-chave:** Anestesia Local; Analgesia; Alfa<sub>2</sub>-Agonistas; Opioides; Cão.

#### ABSTRACT

Local anesthesia provides better intraoperative analgesia and lesser use of general anesthetics. Epidural anesthesia is indicated due to its low cost, easy execution and safety. To date, no studies addressing epidural dexmedetomidine without local anesthetics or combined with opioids were found. Therefore, the purpose of this study is to assess analgesia provided by the combination of epidural dexmedetomidine and morphine in bitches undergoing elective ovariohysterectomy. Twenty-four bitches are being used and allocated into three groups: GD, dexmedetomidine 2 µg/kg; GM, morphine 0.1 mg/kg; and GDM, dexmedetomidine and morphine at the same doses. All groups are diluted in saline to the final volume of 0.36 mL/kg. Variables heart rate (HR), respiratory rate (FR) and systolic blood pressure (SAP) are recorded prior to epidural anesthesia (MB), after the epidural injection (MAP), at surgical incision (MIC), at the first ovarian pedicle clamping (MP1), at the second pedicle clamping (MP2), at uterine stump clamping (MCU), at the beginning of abdominal cavity closure (MIS)

and at the end of skin closure (MFS). When necessary, fentanyl is administered at 2 µg/kg IV if nociception corresponding to a 20% increase of the variables is noted. Postoperative evaluations are continued for the first 6 hours following the end of surgery using a modified Glasgow pain scale. At the end of the study, data will be analyzed using ANOVA for repeated measures followed by Tukey test or Friedman followed by Dunn test. The association between the number of rescue analgesia boluses and the anesthetic protocols will be assessed using chi-square test or Fisher's exact test. All analyses will be performed under 5% significance.

**Keywords:** Local Anesthesia; Analgesia; Alpha<sub>2</sub>-Agonists; Opioids; Dog.

## INTRODUÇÃO

O uso de anestésicos, sedativos e analgésicos auxilia no controle da dor e fornece relaxamento muscular, essencial para o adequado manejo do paciente anestésico (SHORT, 2003). Técnicas de anestesia local, empregadas em protocolos de humanos, têm por objetivo melhorar a analgesia intraoperatória e reduzir o uso de anestésicos inalatórios e opioides durante a cirurgia (ROBERTS, 2006; HEBL *et al.*, 2008).

Na técnica de epidural, quando são empregados anestésicos locais, a finalidade é proporcionar anestesia e analgesia trans ou pós-operatória (CRUZ *et al.*, 1997). No entanto, o uso de anestésicos locais deve ser limitado devido à sua capacidade de toxicidade dose-depende, relacionado a via de administração (MATHER, 2010). Na cirurgia de ovariectomia não é indicado o uso isolado de anestésicos locais por via epidural (ISHIY *et al.*, 2000), sendo conveniente ao anestesista fazer uso de analgésicos por via epidural a fim de melhorar a qualidade da anestesia.

Estudos recentes viabilizam analgésicos opioides para o controle da nocicepção em animais, principalmente por essa via (POPILSKIS *et al.*, 2000). O principal exemplo é a morfina, o analgésico opioide mais vastamente usado para analgesia epidural em cães (PASCOE, 2000).

Outro fármaco com potencial de controle da dor é a dexmedetomidina, que quando usada por via epidural proporciona efeito analgésico pronunciado (MEERT *et al.*, 1994), podendo reduzir o uso intraoperatório de anestésicos inalatórios (SOUZA, 2006). Em cães, a dexmedetomidina administrada por via epidural foi capaz de reduzir de forma dose-dependente o requerimento anestésico durante anestesia com isoflurano (CAMPAGNOL *et al.*, 2007). A dexmedetomidina já foi utilizada em associação com anestésicos locais, como a lidocaína, melhorando a qualidade da anestesia para a realização de cirurgias como a ovariectomia em cadelas (POHL *et al.*, 2012). No entanto não há estudos de epidural analgésica

utilizando dexmedetomidina isolada ou que avaliem seus efeitos associados a opioides por essa via.

Com isso, o objetivo do presente estudo é avaliar a analgesia proporcionada pela associação epidural entre dexmedetomidina e morfina em cadelas submetidas à cirurgia de ovariectomia eletiva.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo está sendo conduzido junto ao serviço de Anestesiologia Veterinária do Hospital Veterinário Roque Quagliato do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos (UNIFIO) e foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) sob o protocolo 005/2019.

Estão sendo utilizadas no estudo 24 cadelas sem raça definida, com peso de  $10 \pm 4$  kg e idade de  $2,4 \pm 1,5$  anos, as quais são submetidas à cirurgia de ovariectomia (OHE) eletiva como parte de seu atendimento na rotina hospitalar. Tendo em vista se tratarem de animais da rotina de atendimento do Hospital Veterinário, somente são incluídas no estudo cadelas cuja participação fora previamente concedida por parte de seu tutor, mediante termo de autorização formal.

Os animais são alocados aleatoriamente por meio de sorteio em três grupos experimentais (n=8 por grupo), nos quais cada fármaco é diluído igualmente com NaCl 0,9% para volume final de 0,36 mL/kg: GD, dexmedetomidina 2 µg/kg; GM, morfina 0,1 mg/kg; GDM, combinação de dexmedetomidina 2 µg/kg e morfina 0,1 mg/kg. Todos os animais recebem medicação pré-anestésica (MPA) com acepromazina 0,05 mg/kg e morfina 0,4 mg/kg por via intramuscular (IM).

Os animais são induzidos à anestesia geral com propofol em *bolus* titulado a efeito, até a perda do reflexo palpebral e rotação do bulbo ocular. Em seguida, recebem infusão contínua na taxa de 0,4-0,8 mg/kg/min segundo Pires et al. (2000), a qual é iniciada no valor mínimo e ajustada conforme plano anestésico cirúrgico para cada indivíduo. Após estabilização dos animais, 10 minutos após início da infusão contínua com propofol, as variáveis frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS) por meio de Doppler ultrassônico são colhidas (momento basal ou MB), seguidas da administração por via peridural

de um dos protocolos segundo os grupos experimentais já descritos. As anestésias peridurais são realizadas por um mesmo anestesiologista previamente treinado na técnica e que não sabe a qual grupo pertence cada animal, em espaço lombossacral (L7-S1) utilizando técnica asséptica.

As variáveis FC, FR e PAS são novamente colhidas em diversos momentos do procedimento: 5 minutos após administração da anestesia peridural (momento da peridural ou MAP); início da incisão cirúrgica (MIC); pinçamento do primeiro pedículo ovariano (MP1); pinçamento do segundo pedículo ovariano (MP2); pinçamento do coto uterino (MCU); início da sutura de cavidade abdominal (MIS); e momento final da sutura (MFS).

Em cada momento, é realizada a administração de fentanil na dose de 2 µg/kg IV em bolus lento caso haja resposta nociceptiva significativa com os estímulos cirúrgicos, o que é considerado um resgate analgésico. A resposta padrão é a mesma utilizada por Oliva et al. (2018), que considerou aumento de 20% nas variáveis fisiológicas como critério de nocicepção.

A avaliação pós-operatória da analgesia residual proporcionada pelos protocolos é avaliada por meio da escala composta de dor de Glasgow modificada por Morton et al. (2005), conforme Tabela 1. A escala composta modificada pode gerar escores desde 0,08 até 10,02, sendo um terço de seu total o valor considerado para administração de resgate analgésico, ou seja, 3,34. As avaliações são repetidas até que o escore encontrado determine a necessidade de administração de analgesia, que é composta por tramadol 4 mg/kg e meloxicam 0,1 mg/kg por via subcutânea.

As avaliações pós-operatórias somente são mantidas durante as primeiras 6 horas subsequentes à cirurgia, sendo os momentos: após retorno da consciência, 1 hora, 2 horas, 4 horas e 6 horas. Animais que não apresentam escore  $\leq$  3,34 em cada momento até completar 6 horas a partir do término do procedimento cirúrgico recebem a analgesia de resgate e são dispensados do estudo.

Após a colheita de todos os dados remanescentes, variáveis paramétricas serão comparadas entre grupos por meio de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas seguida de teste de comparação de média de Tukey. Dados não paramétricos serão submetidos a teste de Friedman seguido de teste de Dunn. A relação entre o número de resgates analgésicos e os protocolos utilizados será avaliada por meio de teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Todas as

análises serão realizadas sob 5% de significância utilizando o software GraphPad Prism 6.01.

**Tabela 1.** Escala de avaliação de dor de Glasgow modificada por Morton *et al.* (2005).

Category	Behaviour	Transformed weight
Demeanour	Agressive/depressed	1.22
	Uninterested	1.56
	Nervous/anxious/fearful	1.13
	Quiet/indifferent	0.87
	Happy/content	0.08
Posture	Rigid	1.20
	Hunched	1.13
	Normal	0.00
Comfort	Uncomfortable	1.17
	Comfortable	0.00
Vocalisation	Cry	0.83
	Groan	0.92
	Scream	1.75
	Quiet	0.00
Attention to surgical wound	Chewing	1.40
	Licking/looking/rubbing	0.94
	Ignoring	0.00
Mobility	Refuses to move	1.56
	Stiff	1.17
	Slow/reluctant	0.87
	Lame	1.46
	Normal	0.00
Response to touch	Cry	1.37
	Flinch	0.81
	Snap	1.38
	Growl/guard	1.12
	Do nothing	0.00

## RESULTADOS PARCIAIS

Até o momento de elaboração deste trabalho, foram realizados 14 procedimentos, sendo 6 sorteados para o GM, 5 para o GD e 3 para o GDM. Os dados relativos às variáveis fisiológicas FC,  $F_R$  e PAS, bem como a porcentagem de resgates analgésicos de fentanil realizadas em cada momento dentro de um mesmo grupo encontram-se tabuladas na Tabela 1.

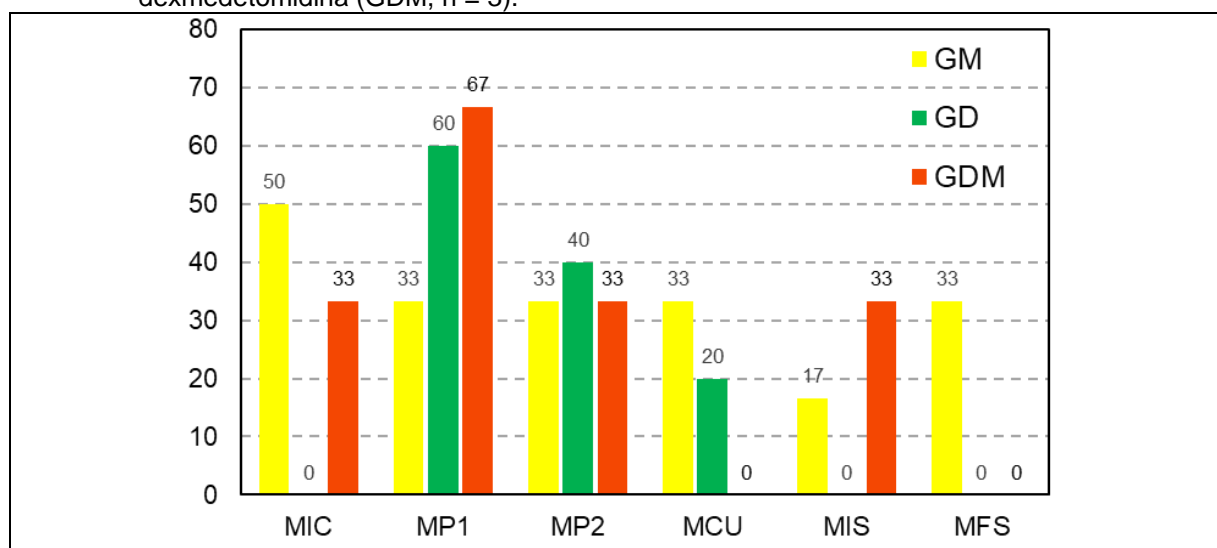
**Tabela 1.** Variáveis fisiológicas e porcentagem de resgates analgésicos de 14 cadelas submetidas à analgesia epidural com morfina (GM, n = 6), dexmedetomidina (GD, n = 5) ou morfina e dexmedetomidina (GDM, n = 3) ao longo de momentos de estímulo alérgico durante cirurgia de ovariectomia eletiva.

Variável	Grupo	Momentos de avaliação							
		MB	MAP	MIC	MP1	MP2	MCU	MIS	MFS
FC (bpm)	GM	104 ± 15	100 ± 27	118 ± 23	114 ± 22	115 ± 16	116 ± 24	109 ± 19	120 ± 19
	GD	113 ± 113	74 ± 74	73 ± 73	83 ± 83	77 ± 77	86 ± 86	78 ± 78	82 ± 82
	GDM	94 ± 94	74 ± 74	71 ± 71	91 ± 91	93 ± 93	90 ± 90	82 ± 82	92 ± 92
FR (mpm)	GM	19 ± 14	15 ± 9	17 ± 9	13 ± 6	15 ± 8	10 ± 5	11 ± 5	9 ± 2
	GD	24 ± 24	18 ± 18	15 ± 15	26 ± 26	27 ± 27	22 ± 22	18 ± 18	17 ± 17
	GDM	21 ± 21	23 ± 23	19 ± 19	43 ± 43	30 ± 30	17 ± 17	19 ± 19	16 ± 16
PAS (mmHg)	GM	114 ± 14	97 ± 15	98 ± 14	112 ± 20	118 ± 15	113 ± 7	101 ± 16	102 ± 21
	GD	107 ± 107	107 ± 107	112 ± 112	129 ± 129	118 ± 118	110 ± 110	104 ± 104	113 ± 113
	GDM	106 ± 106	105 ± 105	104 ± 104	103 ± 103	104 ± 104	104 ± 104	102 ± 102	106 ± 106
Resgates (%)	GM			50,0	33,3	33,3	33,3	16,7	33,3
	GD			0,0	60,0	40,0	20,0	0,0	0,0
	GDM			33,3	66,7	33,3	0,0	33,3	0,0

\*FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; PAS = pressão arterial sistólica; MB = momento basal antes da analgesia epidural; MAP = 5 minutos após analgesia epidural; MIC = início da incisão de pele; MP1 = pinçamento do primeiro pedículo ovariano; MP2 = pinçamento do segundo pedículo ovariano; MCU = pinçamento do coto uterino; MIS = início da sutura de cavidade; MFS = fim da sutura de pele.

Com os resultados atuais obtidos, é possível observar uma tendência de menor necessidade de resgate analgésico nos grupos que contêm dexmedetomidina comparados ao GM, visto que em todos os momentos do GM houve algum animal que necessitou de resgate analgésico, ao passo que há momentos com percentual zero nos grupos de dexmedetomidina (Fig 1)

**Figura 1.** Porcentagem de resgates analgésicos de fentanil realizados nos seis momentos de estímulo alérgico cirúrgico durante ovariectomia eletiva em 14 cadelas submetidas à analgesia epidural com morfina (GM, n = 6), dexmedetomidina (GD, n = 5) ou morfina e dexmedetomidina (GDM, n = 3).



## CONCLUSÃO

Com os resultados parciais, é possível concluir que a dexmedetomidina pode ser uma opção promissora para melhorar a qualidade da analgesia por via epidural de cadelas submetidas à ovariectomia eletiva. Contudo, em se tratando de resultados parciais, somente será possível afirmar o verdadeiro potencial dessa analgesia após a conclusão da colheita de dados e análise estatística.

## AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de Iniciação Científica e financiamento do projeto pelo processo nº 2019/04534-6.

À profa. Dra. Beatriz Perez Floriano, professora e anestesiológica do Hospital Veterinário Roque Quagliato da UNIFIO, pela orientação, oportunidade e confiança depositada. Por todos ensinamentos desde o começo, pela paciência, por não medir esforços para ajudar-me e por estar sempre presente em todos os momentos.

Aos colegas de equipe por todo apoio, dedicação e ajuda em todas as etapas, sem eles nada seria possível.

## REFERÊNCIAS

CAMPAGNOL, D.; TEIXEIRA NETO, F. J.; GIORDANO, T. 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.

CRUZ, M.L.; LUNA, S.P.L.; CLARK, R.M.O. et al. Epidural anesthesia lignocaine, bupivacaine or a mixture of lignocaine and bupivacaine in dogs. **J. Vet. Anaesth.**, v. 24, n. 1, p. 30-32, 1997.

HEBL, J.R.; DILGER, J.A.; BYER, D.E. 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.

ISHIY, H.M.; LUNA, S.P.L.; GONÇALVES, R.C. et al. Uso da lidocaína isolada ou associada à quetamina ou ao butorfanol, em anestesia epidural em cadelas submetidas à ovarioossalpingohisterectomia. **Rev. Bras. Ciênc. Vet.**, v. 9, n. 1, p. 134-136, 2002.

MATHER, L.E. The acute toxicity of local anesthetics. Expert Opin Drug Metab Toxicol. In: THURMON, J.C.; WILLIAM, J.T.; BENSON, G.J. **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Batimore: Williams & Wilkins, 2010. p. 1313–1332.

MEERT, T.F.; DE KOCK M. Potentiation of the analgesic properties of fentanyl-like opioids with alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists in rats. **Anesthesiology**, v. 81, p. 677-688, 1994.

OLIVA, V. N. L. S.; ALBUQUERQUE, V. B.; FLORIANO, B. P. et al. Different rates of tramadol infusion for peri and postoperative analgesia in dogs undergoing orthopedic surgery. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, v. 71, n. 1, p. 127-136, 2018.

PASCOE, P.J. Opioids analgesics. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v. 30, p. 757-772, 2000.

PIRES, J. S.; CAMPELLO, R. A. V.; FARIA, R. X. Anestesia por infusão contínua de propofol em cães pré-medicados com acepromazina e fentanil. **Ciênc. Rural**, v. 30, n. 5, p. 829-834, 2000.

POHL, V.H.; CARREGARO, A.B.; LOPES, C. et al. Epidural anesthesia and postoperative analgesia with alpha-2 adrenergic agonists and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. **Can. J. Vet. Res.**, v. 76, p. 215–220, 2012.

POPILSKIS, S.; CANCEL, D.; DANILO, P. et al. Prolonged postsurgical analgesia: effects epidural fentanyl infusion in dogs. In: WORLD CONGRESS OF VETERINARY ANAESTHESIA. **Proceedings....** Berne: ECVA, 2000. p. 77.

ROBERTS, S. Ultrasonographic guidance in pediatric regional anesthesia. **Paediatr. Anaesth.**, v. 16, p. 1112–1124, 2006.

SHORT, C.E. The management of animal pain: where have we been, where are we now, and where are we going. **Vet. J.**, v. 165, p. 101–103, 2003.

SOUZA, S.S. **Efeitos da dexmedetomidina, por via epidural ou infusão contínua intravenosa, em gatas anestesiadas com propofol e isoflurano e submetidas a ovariossalpingohisterectomia.** 2006. 140f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, USP, 2006.