



**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO
GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
VETERINÁRIAS
CURSO DE MESTRADO**



**ANESTESIA PERIDURAL COM LEVOBUPIVACAÍNA
ISOLADA E ASSOCIADA À METADONA OU
DEXMEDETOMIDINA EM CADELAS SUBMETIDAS À
MASTECTOMIA TOTAL UNILATERAL**

SIMONE MARQUES CARAMALAC

CAMPO GRANDE, MS
2019

SIMONE MARQUES CARAMALAC

**ANESTESIA PERIDURAL COM LEVOBUPIVACAÍNA
ISOLADA E ASSOCIADA À METADONA OU
DEXMEDETOMIDINA EM CADELAS SUBMETIDAS À
MASTECTOMIA TOTAL UNILATERAL**

*Peridural anesthesia with levobupivacaine isolated and associated with
methadone or dexmedetomidine in bitches submitted to total unilateral
mastectomy*

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Ciências Veterinárias como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Veterinárias. Área de concentração: Clínica Médica, Cirúrgica, Anestesia e Diagnóstico de Doenças em Animais de Estimação e Produção

Orientador: Fabrício de Oliveira Frazílio

CAMPO GRANDE, MS
2019

Banca Examinadora

**Prof. Drº Fabricio de Oliveira Frazílio
(Presidente)**

Drª Verônica Batista de Albuquerque

Prof. Drº Fernando Arevalo Batista

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter estado presente todos os dias da minha vida e ter permitido a realização deste trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fabrício de Oliveira Frazilio, pela oportunidade e apoio ao longo do desenvolvimento desta pesquisa.

À minha irmã/metade Silvana, por todo auxílio nas disciplinas, na execução do projeto e deste trabalho, sem sua ajuda, organização, assertividade e companheirismo, a conclusão deste seria impossível.

À Veronica, pelo auxílio na formação e execução da pesquisa, pelos conselhos, pela cumplicidade, parceria e amizade.

À minha família, por todo apoio.

À Prof. Dr^a. Mariana Isa Poci Palumbo, pelo apoio, disponibilidade e amizade.

À Carolynne, sempre disposta a me ajudar, pelo auxílio na execução do projeto e pela amizade.

Ao Paulo Henrique, pelo apoio na execução das cirurgias, sempre pronto e disposto a me auxiliar.

À Bets-Sabba, pelo apoio, cumplicidade e amizade.

Ao meu amigo Gustavo, pelo companheirismo e amparo ao longo da minha vida acadêmica.

Aos animais, que, por sua essência, são tão apaixonantes.

À Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado do Mato Grosso do Sul (Fundect), que, por meio da concessão da bolsa, permitiu que eu me dedicasse exclusivamente a realização do mestrado.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que a realização deste trabalho fosse possível.

*“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original.”*
Oliver Wendell Holmes

SUMÁRIO

RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
CAPÍTULO 1.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	11
2.1. Objetivos gerais.....	11
2.2. Objetivos específicos.....	11
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	12
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17
CAPÍTULO 2.....	22
Folha de título.....	23
Anestesia peridural com levobupivacaína isolada e associada à metadona ou dexmedetomidina em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral.....	24
Resumo.....	24
Abstract.....	24
Introdução.....	22
Material e métodos.....	27
Resultados.....	33
Discussão.....	37
Conclusão.....	41
Referências bibliográficas	41
Termo de consentimento para participação experimental.....	49
Aprovação comitê de ética de uso de animais.....	50
Normas para publicação – Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.....	51

LISTA DE TABELAS

		Pág
Tabela 1.	Escala de Melbourne – variáveis objetivas (Firth e Haldane, 1999).....	31
Tabela 2.	Escala de Melbourne – variáveis subjetivas (Firth e Haldane, 1999).....	32
Tabela 3.	Média ± desvio padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura retal (TR) pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) e CO ₂ ao final da expiração (EtCO ₂) em cadelas submetidas à peridural com levobupivacaína isolada ou associada à metadona ou dexmedetomidina para procedimento de mastectomia total unilateral.....	34
Tabela 4.	Média ± desvio padrão das variáveis hemogasométricas pH, pressão arterial de dióxido de carbono (pCO ₂), pressão arterial de oxigênio (pO ₂), excesso de bases (BE), potássio (K), sódio (Na), lactato nos momentos basal (MB), momento MPA (MMPA), fim de sutura (MFS) e recuperação (MR) em cadelas submetidas à peridural com levobupivacaína isolada, ou associada à metadona, dexmedetomidina, para procedimento de mastectomia total unilateral.....	35
Tabela 5.	Média ± desvio padrão do período de latência e duração dos bloqueios motores (ausência/retorno do tônus de cauda, relaxamento/retorno do esfíncter anal, ausência/retorno do tônus postural e deambulação normal) e sensitivos (reflexo interdigital) avaliados após a administração da levobupivacaína isolada ou associada à metadona ou dexmedetomidina em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral.....	36

RESUMO

CARAMALAC, S.M. Anestesia peridural com levobupivacaína isolada e associada à metadona ou dexmedetomidina em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral. 2019. 52p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, 2019.

Bloqueios anestésicos locorregionais permitem a realização de procedimentos cirúrgicos altamente extensos e invasivos, com o uso de menores doses de fármacos anestésicos gerais, o que torna o procedimento mais seguro. Desta maneira, faz-se necessário avaliar qual combinação farmacológica permite a instalação de bloqueio mais rápido, intenso, duradouro e de maior extensão. Assim, comparou-se a utilização de três protocolos analgésicos por via peridural para realização de cirurgia de mastectomia total unilateral em cadelas: 1,5 mg/kg de levobupivacaína isolada (grupo controle) ou sua associação a 3 µg /kg de dexmedetomidina ou 0,3 mg/kg de metadona. Nenhum dos grupos avaliados mostraram-se eficientes em prover analgesia tanto no trans como no pós-operatório. A extensão máxima do bloqueio sensitivo foi 12º, 7º e 8º vertebra torácica para grupo controle, metadona e dexmedetomidina, respectivamente. Entretanto, no grupo dexmedetomidina, a dose de resgate analgésico utilizada no trans-cirúrgico foi significativamente inferior àquelas empregadas nos demais grupos. A associação de dexmedetomidina a levobupivacaína, por via peridural, causou bradicardia em 50% dos animais no qual o protocolo foi utilizado, além de bloqueio motor significativamente mais duradouro, quando comparado ao grupo controle.

Palavras-chave: agonistas α -2 adrenérgico, tumor mamário, bloqueio motor, bloqueio sensitivo, opióides.

ABSTRACT

Locoregional anesthetic blocks allow the accomplishment of highly extensive and invasive surgical procedures, with the use of lower doses of general anesthetic drugs, which makes the procedure safer. In this way, it is necessary to evaluate which pharmacological combination allows the installation of blockade faster, intense, longer lasting and of greater extension. Thus, the use of three epidural analgesic protocols for unilateral total mastectomy surgery in bitches was compared: 1.5 mg / kg levobupivacaine isodal (control group) or its combination at 3 µg / kg dexmedetomidine or 0 , 3 mg / kg methadone. None of the groups evaluated were efficient in providing both trans and postoperative analgesia. The maximum extent of the sensory block was 12º, 7º and 8º thoracic vertebra for the control group, methadone and dexmedetomidine, respectively. However, in the dexmedetomidine group, the dose of analgesic rescue used in the trans-surgical was significantly lower than those used in the other groups. The association of dexmedetomidine and levopubivacaine by epidural route caused bradycardia in 50% of the animals in which the protocol was used, in addition to a significantly longer duration of motor block compared to the control group.

Keywords: alpha-2 adrenergic agonists, mamary tumor, motor block, sensory block, opioids.

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

Os métodos contraceptivos injetáveis são amplamente utilizados com o objetivo de controle populacional de cães (Sorenmo, 2003). Entretanto, a maioria dos proprietários desconhecem os malefícios causados pelo uso impróprio destes hormônios, sendo o desenvolvimento de tumores de mama um dos principais efeitos adversos que podem ocorrer a longo prazo (Goldschmidt et al., 2017). As neoplasias mamárias são as neoplasias mais comuns em cadelas não castradas (Sorenmo, 2003), correspondendo a 70% dos casos de tumores em cães (Merlo et al., 2008), de modo que a mastectomia se torna um procedimento cirúrgico amplamente executado na rotina das clínicas e hospitais veterinários (Santos et al., 2017). Devido à elevada possibilidade de recidiva, na grande maioria dos casos, os cirurgiões optam pela realização da retirada de toda a cadeia mamária (Stratmann et al., 2008), procedimento este, extenso e altamente doloroso (Sarrau et al., 2007). Dessa forma, cabe ao anestesta garantir o conforto do paciente tanto no trans, como no pós-operatório.

Pelo fato de os grupos anestésicos possuírem sítios e mecanismos de ação distintos entre si, a associação de drogas de diferentes classes farmacológicas vem sendo amplamente estudada, para avaliação dos efeitos sinérgicos e aditivos que muitas vezes ocorre (Pereira et al, 2013). Assim, são justificados os esforços que visam determinar qual a melhor combinação farmacológica para a instauração de bloqueios seguros, que alcancem maior extensão anestésica e que proporcionem rápido estabelecimento e prolongada duração de analgesia (Bajwa et al., 2011), uma vez que as técnicas analgésicas que utilizam apenas anestésicos locais mostram-se insuficientes (Torske et al., 1998; Cassu et al., 2008; Valverde. 2008, Pohl et al., 2012). Uma alternativa é a associação dos analgésicos opióides ou agonistas α -2-adrenérgicos aos anestésicos locais, que tem como objetivo o incremento da analgesia e controle da dor pós-operatória (Bernardi et al., 2012; Pereira et al., 2013; da Silva et al., 2016).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar o grau de extensão analgésica e do escore de analgesia do anestésico local levobupivacaína isolada, associado ao opióide (metadona) ou ao agonista α -2 adrenérgico (dexmedetomidina) após a administração por via peridural, em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral.

2.2. Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste trabalho foram:

- Analisar o incremento na analgesia trans e pós-operatória gerado pela administração por via peridural do anestésico local levobupivacaína isolada, associada à metadona ou à dexmedetomidina em cirurgias de mastectomia total unilateral em cadelas.
- Avaliar se haveria aumento na extensão do bloqueio peridural que permitisse apenas o seu emprego durante o procedimento de mastectomia total unilateral.
- Analisar a necessidade de resgate analgésico em cada grupo testado.
- Analisar o escore de analgesia obtida pelo bloqueio local nos diferentes tratamentos segundo a escala de Melbourne e composta de Glasgow (desenvolvida e validada por Morton et al., 2005), utilizando-se as variáveis objetivas (paramétricas) e subjetivas (não-paramétricas) descritas por tais escalas. Em conjunto a avaliação das escalas de dor foi realizado teste de analgesímetro com von Frey eletrônico onde buscou-se correlação entre tais variáveis.
- Avaliar a intensidade, extensão e duração do bloqueio sensitivo e motor.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O desenvolvimento de diferentes bloqueios anestésicos vem sendo estudado a fim de propiciar anestesia eficaz e segura para a realização de cirurgias altamente extensas ou prolongadas. A utilização da peridural como técnica anestésica é amplamente utilizada, uma vez que, além de ser uma prática de fácil execução e de baixo custo, apresenta estabilidade hemodinâmica e habilidade de proporcionar analgesia eficiente e prolongada (Heath, 1986; Lamont, 2008; Bajwa et al., 2011; Bosmans et al., 2011). Entretanto, sua utilização com anestésicos locais isoladamente, propicia analgesia eficaz para realização de procedimentos cirúrgicos abdominais e caudais, de modo que bloqueios em que se utilizam apenas anestésicos locais mostram-se pouco eficientes para realização de cirurgias que se estendam à região torácica (Heath 1986; Gottschalk & Smith 2001). Nestes casos, e devido ao fato da mastectomia total se estender para dermatômos da região torácica, há necessidade da utilização do resgate analgésico no período trans e pós-operatório, aumentando o risco de ocorrência de eventos hemodinâmicos indesejáveis e depressão respiratória. Uma alternativa é a associação dos analgésicos opióides aos anestésicos locais, que tem como objetivo o incremento da analgesia e controle da dor pós-operatória (Jones, 2001; Valverde, 2008; Grenee, 2010; Bosmans et al., 2011). Diversos tipos de opióides podem ser utilizados, como morfina, butorfanol ou metadona (Valverde, 2008; Grenee, 2010;).

O efeito analgésico da metadona é semelhante ao da morfina, tendo ação agonista principalmente em receptores μ (Pert e Snyder, 1973). Entretanto, este opióide também parece apresentar ação antagonista em receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) na medula espinhal, incrementando sua ação antinociceptiva, sendo, portanto, mais eficiente do que a morfina no tratamento da dor neuropática e crônica (Gorman et al., 1997;; Ebert et al., 1995; Yamakura et al., 1999; Callahan et al., 2004).

Quando utilizados pela via espinhal, os opioides são associados a menor incidência de efeitos colaterais, maior duração de ação e necessidade de menores doses, quando comparados a via sistêmica (Rocha et al., 2002;

Valverde, 2008; Cassu, 2008; Bernardi et al., 2012). Essas vantagens são obtidas devido a proximidade existente entre o sítio de aplicação e sítio de ação da droga, uma vez que, a aplicação pela via peridural permite o maior acesso do fármaco aos seus receptores espinhais (Rocha et al., 2002, Bernards, 2003, Bernards, 2004)

Receptores do tipo μ se distribuem ao longo de toda a medula espinhal, estando presentes na camada superficial do corno dorsal da medula. Já os receptores δ e κ estão restritos aos segmentos cervical e lombo-sacral, respectivamente (Pert e Snyder, 1973; Cousins e Marther., 1984; Valadão et al., 2002). A ativação destes sítios leva a potente supressão da resposta aos estímulos nociceptivos, através do bloqueio indireto dos canais de cálcio e abertura dos canais de potássio, levando a hiperpolarização neuronal, inibindo a formação do potencial de ação e liberação de neurotransmissores algésicos, como o glutamato e substância P, por exemplo (Besse et al., 1990; Besse et al., 1991; Lamont, 2008; Greene, 2010). Já a ativação dos receptores opioides presentes nas terminações pós-sinápticas dos interneurônios levam a inibição da ascensão do potencial de ação por meio abertura dos canais de potássio, o que desencadeia a hiperpolarização neuronal e assim, inibição do estímulo nociceptivo (Pert e Snyder, 1973; Rocha et al, 2002; Vanderah, 2007; Lamont, 2008; Reardon et al., 2015).

A duração do bloqueio sensitivo, período de latência e dispersão do fármaco pelo espaço peridural estão diretamente relacionados com a lipossolubilidade do opioide. Fármacos mais hidrossolúveis, como a morfina, difundem-se lentamente e permanecem mais tempo nos tecidos e líquido cefalorraquidiano, apresentando maiores períodos de latência e duração de ação. Já os opioides mais lipossolúveis tendem a atravessar mais prontamente a barreira hematoencefálica, o que leva a redução do período de latência e duração do seu efeito, uma vez que se difundem mais facilmente pelos vasos sanguíneos e acabam ligando-se a receptores inespecíficos presentes no tecido adiposo (Bernards et al., 2003; Bernards et al., 2004). Entretanto, a metadona, por apresentar ação analgésica tanto através da ação agonista sobre os receptores opioides, como antagonista sobre receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), sua utilização espinhal se torna promissora, uma vez que a ação analgésica deste fármaco se faz por meio dois mecanismos distintos citados,

191 facilitada pela maior proximidade entre o sítio de aplicação e o sítio de ação da
192 droga (Ebert et al., 1995; Gorman et al., 1997).

193 Receptores NMDA presentes no corno dorsal da medula espinhal são
194 essenciais para a sensibilização central e facilitação central da transmissão da
195 dor produzida por lesões periféricas (Inturrisi, 1994). Na medula espinhal, esses
196 receptores ionotrópicos de glutamato estão envolvidos na formação dos reflexos
197 polissinápticos e são os principais agentes no fenômeno "wind up", associado a
198 estados hiperalgésicos ligados a inflamação e neuropatias (Sundstrom et al.,
199 1997).

200 Quando há estímulo nociceptivo intenso ou sustentado, associado a lesão
201 tecidual, há inúmeras e repetidas despolarizações pós-sinápticas nos terminais
202 primários e secundários dos neurônios presentes no corno dorsal da medula
203 espinhal, o que remove o bloqueio voltagem-dependente mediado pelo potássio
204 do receptor NMDA, permitindo o influxo de cálcio na célula pós-sináptica. Este
205 evento leva a ativação de uma cascata de sinalização intracelular mediada
206 pelo cálcio, desencadeando a fosforilação dos receptores NMDA e outros,
207 iniciando um sustentado aumento da excitabilidade neuronal, causando a
208 sensibilização central, o que resulta em hiperalgesia além do local da lesão e
209 alodinia (; Ebert et al., 1995; Inturrisi, 2005). Assim, o antagonismo farmacológico
210 dos receptores NMDA reduzem a iniciação e a manutenção da sensibilização
211 central (Inturrisi, 1994), podendo ser uma ferramenta importante no controle da
212 dor em estados hiperalgésicos. Estudos demonstraram que a metadona foi
213 eficiente no antagonismo dos receptores NMDA presentes na medula espinhal
214 (Ebert et al., 1995; Gormam et al., 1997).

215 A metadona, por via peridural, promove efeito analgésico mais intenso e
216 prolongado, quando comparada com a mesma dose por via intravenosa
217 (Campagnol, 2002; Leibetseder et al., 2006; Bernardi et al., 2012; da Silva et al.,
218 2016). Da Silva et al. (2016) verificaram que a morfina (0,1 mg/kg) e a metadona
219 (0,3 mg/kg), quando associadas a lidocaína na técnica de anestesia peridural,
220 promoveram boa analgesia no pós-cirúrgico após a realização de
221 ovariosalpingohisterectomia, havendo maior duração analgésica. Entretanto,
222 neste grupo, também foi observada maior depressão cardiorrespiratória. Em
223 estudo, Bernardi et al. (2012) descrevem que utilização de resgate analgésico
224 foi necessária a partir da terceira hora de avaliação, em gatas submetidas a

ovariosalpingohisterectomia, no qual 0,2 mg/kg de metadona foi utilizada por via peridural, sendo que, quando a mesma dose foi usada por via intramuscular, o resgate foi realizado na primeira hora pós-cirúrgica.

Outra alternativa para promoção da extensão cranial da analgesia é a utilização de fármacos α -2 adrenérgicos como a xilazina, clonidina, detomidina, medetomidina e dexmedetomidina (Jones, 2001; Valverde, 2008). A associação de agonistas α -2 na anestesia peridural reduz a dose anestésica devido a sua capacidade de causar analgesia e de aumentar a área de bloqueio, uma vez que causa hiperpolarização dos tecidos nervosos por alterar o potencial transmembrana e a condutância dos íons no *locus coeruleus* no tronco cerebral (Scheinin & Pihlavisto, 2000). A presença de receptores α -2 adrenérgicos foi comprovada em toda a extensão da medula espinhal, sendo que nas regiões lombares e torácicas, foram identificadas em mesma proporção (Smith et al., 1995).

Diversos mecanismos moleculares são responsáveis pela ação analgésica e sedativa dos agonistas α -2-adrenérgicos. O fármaco, ao se ligar ao seu receptor adrenérgico pré-sináptico, inibe a enzima adenilato-ciclase, diminuindo os níveis do segundo mensageiro AMP cíclico (AMPC), o que diminui a fosforilação das proteínas alvo reguladoras, resultando em alteração da resposta celular, e assim, diminuição da neurotransmissão (Sabbe et al., 1994; Alves et al., 2000). Outros mecanismos pelos quais os agonistas α -2 adrenérgicos suprimem a passagem do potencial de ação neuronal é pelo efluxo de potássio através de um canal ativado e bloqueio da entrada de cálcio no terminal nervoso, o que resulta, respectivamente, na hiperpolarização da membrana excitável e inibição da exocitose de neurotransmissores (Smith et al., 1995; Scheinin & Pihlavisto, 2000).

Pohl e colaboradores (2012) avaliaram os efeitos e a viabilidade da associação de xilazina, romifidina, detomidina, clonidina e dexmedetomidina à lidocaína para realização de ovariosalpingohisterectomia em cadelas, observando que a xilazina promoveu um bloqueio mais cranial devido ao seu baixo peso molecular e lipofilicidade, que permitiram sua maior propagação no líquido cefalorraquidiano. Neste estudo, entretanto, relatou-se que a associação dos agonistas α -2 na peridural não promoveu aumento do tempo de bloqueio sensorial, se comparado com a utilização dos anestésicos locais isoladamente.

Asano et al. (2000) demonstraram em estudo que o efeito antinociceptivo decorrente da aplicação espinal do agonista α -2 adrenérgico está diretamente relacionado a sua afinidade pelos receptores α -2 adrenérgicos presentes na medula espinal. Assim, a dexmedetomidina, que apresenta seletividade α -2: α -1 de 2000:1, se torna promissora para utilização em bloqueios espinais. Já foi demonstrado que esta propicia analgesia visceral, efeito sedativo e pode potencializar o efeito anestésico de outros agentes utilizados simultaneamente (Smith et al., 1995; Scheinin e Pihlavisto, 2000; Pohl et al., 2012; Naaz e Ozzaik 2014). Além disso, pode causar rápido estabelecimento de bloqueios motor e sensitivo e prolongada duração da anestesia no pós-operatório (Bajwa et al., 2011).

Odette e Smith (2013), ao avaliar o efeito da bupivacaína isolada e associada a morfina ou dexmedetomidina administrada por via peridural em cães, para realização de cirurgia ortopédica nos membros pélvicos, concluíram que associação do agonista α -2 adrenérgico causou analgesia semelhante à do grupo do opioide, sendo ambos superiores a utilização da bupivacaína isoladamente. Além disso, foi observado que o tempo para micção no período pós-cirúrgico no grupo bupivacaína-dexmedetomidina foi significativamente menor, dado este relevante, uma vez que a retenção urinária é uma complicação comum da anestesia peridural (Jones, 2001; Valverde, 2008).

A associação de diferentes classes farmacológicas por via peridural mostra-se eficaz na instalação de bloqueio analgésico mais cranial se comparada à utilização de anestésicos locais isoladamente (Bernardi et al., 2012; Pohl et al., 2012; Odette e Smith, 2013; Pereira et al., 2013; da Silva et al., 2016). Além disso, parece causar efeito antiálgico mais duradouro, o que promove maior conforto do paciente no período pós-cirúrgico (Odette e Smith, 2013; Pereira et al., 2013; da Silva et al., 2016). Este trabalho justifica-se pela busca em estabelecer se existe efeito sinérgico entre os fármacos, por meio da determinação da extensão e duração do bloqueio analgésico alcançado pela associação da dexmedetomidina e metadona à levobupivacaína por via peridural.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, T.; BRAZ, J.R.C; VIANNA, P.T.G. $\alpha 2$ -Agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.50, n.5, p. 396-404, 2000.
- ASANO, T; DOHI, S; IIDA, H. Antinociceptive action of epidural K⁺ ATP channel openers via interaction with morphine and an $\alpha 2$ -adrenergic agonist in rats. **Anesthesia & Analgesia**, v. 90, n. 5, p. 1146-1151, 2000.
- BAJWA, S.K.; KAUR, J.; SINGH, G.; ARORA, V.; GUPTA, S.; GORAYA, S.P.S. Dexmedetomidine and clonidine in epidural anaesthesia: A comparative evaluation. **Indian Journal of Anaesthesia**, v.55, p.116, 2011.
- BERNARDS, C.M.; SHEN, D.D.; STERLING, E.S.; ADKINS, J.E.; RISLER, L.; PHILLIPS, B.; UMMENHOFER, W. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1): differences among opioids. **Anesthesiology** v.99, p.455-65. 2003.
- BERNARDS, C.M. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. **Current Opinion in Anesthesiology**, v. 17, n. 5, p. 441-447, 2004.
- BERNARDI, C.A.; CASSU, R.N.; BALAN, J.A.O.; COSTA, D.A.; FINI, D. Postoperative analgesia of methadone in cats: epidural and intramuscular administration. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, n.1, p.45-52, 2012.
- BESSE, D.; LOMBARD, M. C.; ZAJAC, J. M.; ROQUES, B. P.; BESSON, J. M. Pre- and postsynaptic distribution of μ , δ and κ opioid receptors in the superficial layers of the cervical dorsal horn of the rat spinal cord. **Brain Research**, v.521, n.1-2, p.15-22, 1990.
- BESSE, D.; LOMBARD, M. C.; BESSON, J. M. Autoradiographic distribution of μ , δ and κ opioid binding sites in the superficial dorsal horn, over the rostrocaudal axis of the rat spinal cord. **Brain Research**, v. 548, n. 1-2, p. 287-291, 1991.

322 BOSMANS, T.; SCHAUVLIEGE, S.; GASTHUYS, F.; DUCHATEAU, L.;
 323 MARCILLA, M. G.; GADEYNE, C.; POLIS, I. Cardiovascular effects of epidural
 324 administration of methadone, ropivacaine 0.75% and their combination in isoflurane
 325 anaesthetized dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v.38, n.2, p.146-157,
 326 2011.

327 CAMPAGNOL, D.; LUNA, S. P. L.; MONTEIRO, E. R.; LOPES, M. D.; PRESTES, N.
 328 C. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico da clonidina e do tramadol associados a
 329 lidocaína, em anestesia peridural de cães. **Revista Brasileira de Ciência**
 330 **Veterinária**, v.9, n.1, p.286-288, 2002.

331 CALLAHAN, R.J.; AU, J.D.; PAUL, M.; LIU, C.; YOST, C.S. Functional inhibition by
 332 methadone of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes:
 333 stereospecific and subunit effects. **Anesthesia & Analgesia**, v.98, p.653-659, 2004.

334 CASSU, R. N.; STEVANIN, H.; KANASHIRO, C.; MENEZES, L. M. B.; LAPOSY, C.
 335 B. Anestesia epidural com lidocaína isolada e associada ao fentanil para realização de
 336 ovariossalpingohisterectomia em cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina**
 337 **Veterinária e Zootecnia**, v.60, p.825-831, 2008.

338 COUSINS, M.J.; MATHER, L.E. Intrathecal and epidural administration of opioids.
 339 **Anesthesiology**, v.61, p.276–310, 1984.

340 DA SILVA, R.B.; FUCHS, T.; GALANTE, R.; RODIGHIERI, S.M. Efeito analgésico da
 341 morfina e metadona por via epidural, associadas à lidocaína em cadelas submetidas à
 342 ovariossalpingohisterectomia. **Archives of Veterinary Science**, v. 21, p.86-99, 2016

343 EBERT, B.; ANDERSEN, S.; KROGSGAARD-LARSEN, P. Ketobemidone, methadone
 344 and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the
 345 rat cortex and spinal cord. **Neuroscience Letters**, v.187, n.3, p.165-168, 1995.

346 GREENE, S.A. Chronic pain: pathophysiology and treatment implications. **Topics in**
 347 **Companion Animal Medicine**, v.25, n.1, p.5-9, 2010.

348 GOLDSCHMIDT, M. H.; PEÑA, L.; ZAPPULLI, V. Tumors of the Mammary Gland.
 349 **Tumors in Domestic Animals**, p.723-765, 2017.

350 GORMAN, A.L.; ELLIOTT, K.J.; INTURRISI, C.E. The d- and l-isomers ofmethadone
 351 bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat
 352 forebrain and spinal cord. **Neuroscience Letters**, v.223, p.5-8, 1997.

353 GOTTSCHALK, A.; SMITH, D.S. New concepts in acute pain therapy: preemptive
 354 analgesia. **American Family Physician**, v.63, p.1979–1984, 2001.

355 HEATH, R.B. The practicability of lumbosacral epidural analgesia. **Seminars in**
 356 **Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v.1, p.245–248, 1986.

357 INTURRISI, C.E. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain and
 358 morphine tolerance. **Minerva anesthesiologica**, v.71, n.7-8, p.401-403, 2005.

359 JONES, R. S. Epidural analgesia in the dog and cat. **The Veterinary Journal**, v.161, n.2,
 360 p.123-131, 2001.

361 LAMONT, L.A. Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic
 362 basis of pharmacologic therapies. **Veterinary Clinics of North America: Small**
 363 **Animal Practice**, v.38, p.1173-1186, 2008.

364 LEIBETSEDER, E.N.; MOSING, M.; JONES, R.S. A comparison of extradural and
 365 intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia
 366 requirements in dogs. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v.33, p.128-36. 2006.

367 MERLO, D.F.; ROSSI, L.; PELLEGRINO, C.; CEPPI, M.; CARDELLINO, U.;
 368 CAPURRO, C.; BOCCHINI, V. Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal
 369 Tumor Registry of Genoa, Italy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, n.4,
 370 p.976-984, 2008.

371 MORTON, C. M., REID, J., SCOTT, E. M., HOLTON, L. L., & NOLAN, A. M.
 372 Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for
 373 assessment of acute pain in dogs. **American journal of veterinary research**, v.66,
 374 n.12, p2154-2166,2005

375 NAAZ, S.; OZAIR, E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice-a review.
 376 **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. v.8, n.10, p.1-4, 2014.

377 ODETTE, O.; SMITH, L.J. A comparison of epidural analgesia provided by bupivacaine
 378 alone, bupivacaine+ morphine, or bupivacaine+ dexmedetomidine for pelvic
 379 orthopedic surgery in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.40, n.5, p.527-
 380 536, 2013.

381 PEREIRA, V.G Efeito analgésico da metadona e morfina intramuscular ou epidural,
 382 associadas ou não à lidocaína, em cadelas submetidas à mastectomia. 2013. Tese de
 383 Doutorado. Universidade Federal de Viçosa.

384 PERT, C.B.; SNYDER, S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. **Science**,
 385 v.179, n.4077, p.1011-1014, 1973.

386 POHL, V. H.; CARREGARO, A. B.; LOPES, C.; GEHRCKE, M. I.; MULLER, D.;
 387 GARLET, C. D. Epidural anesthesia and postoperative analgesia with alpha-2
 388 adrenergic agonists and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. **Canadian**
 389 **Journal of Veterinary Research**, v.76, n.3, p.215-220, 2012.

390 REARDON, D.P.; ANGER, K.E.; SZUMITA, P.M. Pathophysiology, assessment, and
 391 management of pain in critically ill adults. **American Journal of Health-System**
 392 **Pharmacy**, v.72, n.18, p.1531-1543, 2015.

393 ROCHA, A.P.C.; LEMONICA, L; BARROS, G. A. M. Intrathecal drugs for chronic pain
 394 control. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.52, n.5, p.628-643, 2002.

395 SABBE, M.B.; PENNING, J.P.; OZAKI, G.T.; YAKSH, T.L. Spinal and systemic action
 396 of the alpha-2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and
 397 carbon dioxide response. **Anesthesiology**, v.80, n.1057–1072, 1994.

398 SANTOS, M.G.D.P.; MONTEIRO, E.R.; BAIOTTO, G.C.; TEIXEIRA, R.C.R.;
 399 BRESSAN, T.F.; CAMPAGNOL, D. Administração peridural de associações de
 400 morfina, xilazina e neostigmina em cadelas: resultados preliminares. **Revista**
 401 **Acadêmica: Ciência Animal**, v. 9, n. 4, 2017.

402 SARRAU, S.; JOURDAN, J.; DUPUIS-SOYRIS, F.; VERWAERDE, P. Effects of
 403 postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches
 404 undergoing mastectomy. **Journal of Small Animal Practice**, v.48, n.12, p.670-676,
 405 2007.

406 SCHEININ, M.; PIHLAVISTO, M. Molecular pharmacology of alpha 2 -adrenoceptor
 407 agonists. **Baillière's Clinical Anaesthesiology** v.14, p.247-60, 2000.

408 SMITH, M.S.; SCHAMBRA, U.B.; WILSON, K.H.; PAGE, S.P.; HULETTE, C.;
 409 LIHGT, A.R.; SCHWINN, D.A. α 2-Adrenergic receptors in human spinal cord:
 410 specific localized expression of mRNA encoding α 2-adrenergic receptor subtypes at
 411 four distinct levels. **Molecular Brain Research**, v.34, p.109-117, 1995.

412 SORENMO, K. Canine mammary gland tumors. **Veterinary Clinics: Small Animal**
 413 **Practice**, v.33, n.3, p.573-596, 2003.

414 STRATMANN, N.; FAILING, K.; RICHTER, A.; WEHREND, A. Mammary tumor
 415 recurrence in bitches after regional mastectomy. **Veterinary Surgery**, v.37, n.1, p.82-
 416 86, 2008.

417 SUNDSTRÖM, E.; WHITTEMORE, S.; MO, L.L.; SEIGER, A. Analysis of NMDA
 418 receptors in the human spinal cord. **Experimental Neurology**, v.148, n.2, p.407-413,
 419 1997.

420 TORSKE, K.E.; DYSON, D.H.; PETTIFER, G. End tidal halothane concentration and
 421 postoperative analgesia requirements in dogs: A comparison between intravenous
 422 oxymorphone and epidural bupivacaine alone and in combination with oxymorphone.
 423 **The Canadian Veterinary Journal**, v.39, p.361-369, 1998.

424 VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em
 425 cães. **Ciência Rural**, v.32, p.347-355, 2002.

426 VALVERDE, A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. **Veterinary Clinics**
 427 **Small Animal**. v.38, p.1205-1230, 2008.

428 VANDERAH, T.W. Pathophysiology of pain. **Medical Clinics of North America**, v.91,
 429 p.1-12, 2007.

430 YAMAKURA, T.; SAKIMURA, K.; SHIMOJI, K. Direct inhibition of the N-methyl-
 431 Daspartate receptor channel by high concentrations of opioids. **Anesthesiology**, v.91,
 432 p.1053–1063, 1999.

433

434

435

CAPÍTULO 2

436

437

**Artigo formatado conforme normas para publicação no
periódico Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e
Zootecnia**

439

440

441

442

443

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

**Anestesia peridural com levobupivacaína isolada e associada à metadona ou
dexmedetomidina em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral**

**Epidural anesthesia with levobupivacaine alone and associated with methadone or
Dexmedetomidine in bitches submitted to unilateral total mastectomy**

Simone Marques Caramalac¹, Fabrício de Oliveira Frazílio²

¹Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias – Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEZ) – Universidade Federal de Mato Grosso do
Sul.

²Professor adjunto de Anestesiologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
(FAMEZ) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Anestesia peridural com levobupivacaína isolada e associada à metadona ou dexmedetomidina em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral

Epidural anesthesia with levobupivacaine alone and associated with methadone or Dexmedetomidine in bitches submitted to unilateral total mastectomy

Resumo: A mastectomia total unilateral é um procedimento frequentemente realizado na rotina médico veterinária, e por sua extensão, pode causar dor severa ao paciente. Desta maneira, o desenvolvimento de protocolos anestésicos eficientes no controle da dor trans e pós-operatória e que reduzam a utilização dos anestésicos gerais totais e analgésicos são necessários, uma vez que diminuem a incidência de complicações, como sedação excessiva ou depressão cardiorrespiratória. Assim, comparou-se a utilização de três protocolos farmacológicos por via peridural: 1,5 mg/kg de levobupivacaína isolada ou associada a 3 µg /kg de dexmedetomidina ou 0,3 mg/kg de metadona para realização de mastectomia total unilateral em cadelas. Observou-se que os protocolos não foram eficientes em prover analgesia tanto no trans como no pós-operatório para o procedimento cirúrgico realizado, uma vez que o bloqueio estendeu-se até 12º, 7º e 8º vertebra torácica para grupo controle, metadona e dexmedetomidina, respectivamente. Entretanto, no grupo dexmedetomidina, a dose de fentanil utilizada no resgate analgésico foi significativamente inferior a utilizada nos demais grupos. A associação de dexmedetomidina a levopubivacaína, por via peridural, causou bradicardia em 50% dos animais no qual o protocolo foi utilizado, além de bloqueio motor significativamente mais duradouro, quando comparado ao grupo controle.

Palavras-chave: agonistas α -2 adrenérgico, tumor mamário, bloqueio motor, bloqueio sensitivo, opióides.

Abstract: Locoregional anesthetic blocks allow the accomplishment of highly extensive and invasive surgical procedures, with the use of lower doses of general anesthetic drugs, which makes the procedure safer. In this way, it is necessary to evaluate which pharmacological combination allows the installation of blockade faster, intense, longer lasting and of greater extension. Thus, the use of three epidural analgesic protocols for unilateral total mastectomy surgery in bitches was compared: 1.5 mg / kg levobupivacaine isodal (control group) or its combination at 3 µg / kg dexmedetomidine or 0 , 3 mg / kg methadone. None of the groups evaluated were efficient in providing both trans and postoperative analgesia. The maximum extent of the sensory block was 12º, 7º and 8º

thoracic vertebra for the control group, methadone and dexmedetomidine, respectively. However, in the dexmedetomidine group, the dose of analgesic rescue used in the trans-surgical was significantly lower than those used in the other groups. The association of dexmedetomidine and levopubivacaine by epidural route caused bradycardia in 50% of the animals in which the protocol was used, in addition to a significantly longer duration of motor block compared to the control group.

Keywords: alpha-2 adrenergic agonists, mamary tumor, motor block, sensory block, opioids.

Introdução

Os bloqueios locorregionais consistem na insensibilização de uma região limitada do corpo, realizado por meio da aplicação de anestésicos locais em raízes nervosas ou infiltrações locais, o que permite a realização de procedimentos cirúrgicos amplamente extensos e dolorosos, com a utilização de reduzidas doses de fármacos anestésicos gerais (Gaynor e Muir, 2009). Isso torna a anestesia mais segura, uma vez que se verifica menor ocorrência de depressão respiratória e hemodinâmica, além de oferecer maior intensidade de relaxamento muscular, essencial para a realização de cirurgias, especialmente as ortopédicas (Fantoni e Cortopassi, 2002). O bloqueio peridural, por exemplo, quando realizado com fármacos anestésicos locais, possibilita que procedimentos inguinais, perianais e em membros posteriores sejam realizados com excelente qualidade analgésica e mínima depressão cardiorrespiratória. Entretanto, a extensão deste bloqueio acaba por limitar sua utilização em algumas cirurgias em regiões abdominais que se estendem às áreas mais torácicas, como laparotomias ou mastectomias (Cassu et al., 2008; Bernardi et al., 2012). Na tentativa de aumentar a extensão da área de analgesia, reduzir o tempo de latência e aumentar a intensidade e a duração dos bloqueios regionais, diferentes classes farmacológicas vêm sendo associadas aos anestésicos locais, como os opioides e os agonistas α -2 adrenérgicos (Torske et al., 1998; Cassu et al., 2008; Valverde, 2008; Pohl et al., 2012).

A metadona é um opioide conhecido pela sua ação sobre os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que incrementa sua ação antinociceptiva, sendo assim, indicada para o tratamento de dor neuropática e crônica (Ebert et al., 1995), o que a torna um fármaco de escolha quando procedimentos altamente algésicos são realizados. A presença de receptores NMDA no corno dorsal da medula espinhal à torna favorável para utilização

peridural, uma vez que o antagonismo farmacológico destes receptores reduzem a iniciação e a manutenção da sensibilização central (Inturrisi, 1994), podendo ser uma ferramenta importante no controle da dor em estados hiperalgésicos. Estudos demonstraram que a metadona foi eficiente no antagonismo dos receptores NMDA presentes na medula espinhal (Ebert et al., 1995; Gormam et al., 1997).

A utilização de metadona e morfina, quando associadas a lidocaína na anestesia peridural, promoveram boa analgesia no pós-cirúrgico, após a realização de ovariossalpingohisterectomia, sendo observado maior duração analgésica no grupo no qual a metadona foi utilizada (da Silva et al., 2016). Entretanto, observou-se maior ocorrência de depressão respiratória (Bernardi et al., 2012; da Silva et al., 2016). Campagnol et al. (2012), ao utilizar 0,5mg/kg por via peridural, sugeriram que esta pode migrar cranialmente, uma vez que, em seu estudo, 5 horas após a aplicação peridural, houve maior redução da CAMiso após estímulo de membros torácicos, se comparado com os membros pélvicos, sugerindo a realização de mais estudos para avaliar se esse achado é acompanhado de propriedades analgésicas ou não.

A associação de agonistas α -2 adrenérgicos na anestesia peridural reduz a dose anestésica devido a sua capacidade de causar analgesia e de aumentar a área de bloqueio, uma vez que promove a hiperpolarização dos tecidos nervosos, alterando o potencial transmembrana e a condutância dos íons no *locus coeruleus* no tronco cerebral (Scheinin e Pihlavisto, 2000). A presença de receptores α -2 adrenérgicos foi comprovada em toda a extensão da medula espinhal, sendo que nas regiões lombares e torácicas foram identificados em mesma proporção (Smith et al., 1995). Assim, a utilização de dexmedetomidina, um agonista α -2 adrenérgico superselctivo, por via peridural, parece ser promissora para realização de bloqueios mais extensos e mais duradouros.

A hipótese deste estudo é que a associação de dexmedetomidina ou metadona à levobupivacaína, promoveriam bloqueio anestésico suficiente para realização de mastectomia total unilateral em cadelas, graças a soma das propriedades analgésicas intrínsecas de cada fármaco. Desse modo, objetivou-se avaliar o grau de extensão analgésica e do escore de analgesia do anestésico local levobupivacaína isolada, associado ao opioide (metadona) ou ao agonista α -2 adrenérgico (dexmedetomidina) após a administração por via peridural, em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral.

Material e métodos

O estudo foi realizado com 24 cadelas adultas, de diferentes raças, pesando $13,7 \pm 5,4$ kg selecionadas junto à comunidade local para realização de mastectomia total unilateral devido a presença de neoplasias mamárias. Para a realização deste experimento, os proprietários autorizaram a utilização de seus animais por meio da assinatura do Termo de Livre Consentimento. Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética e Uso de Animais (CEUA - protocolo 690/2015).

Os animais foram submetidos ao exame físico completo e coleta de sangue para realização de hemograma e bioquímica sérica (ALT, FA, uréia e creatinina). As cadelas foram triadas quanto a presença de tumores mamários, sendo que estes não podiam ser ulcerados, deveriam ter no máximo 10 cm de diâmetro e não poderiam estar aderidos à musculatura. As pacientes que se apresentaram dentro deste perfil foram, mediante assinatura do termo de consentimento do proprietário, submetidas ao procedimento experimental.

Para a realização do procedimento anestésico-cirúrgico, os animais passaram por jejum prévio alimentar de 12 horas e hídrico de 4 horas. Foi realizado um novo exame físico pré-anestésico, com coleta de parâmetros considerados basais (temperatura retal – [TR], frequências respiratória [FR] e cardíaca [FC], pressão arterial sistólica [PAS], média [PAM] e diastólica [PAD] não invasiva) e coleta de amostra de sangue arterial para realização de exame de hemogasometria (momento basal = MB).

Na sequência, foi aplicada a associação de acepromazina (0,05 mg/kg) e midazolam (0,2 mg/kg) por via intramuscular, como medicação pré-anestésica (MPA). Decorridos 20 minutos da MPA, a aferição de todos os parâmetros foi novamente realizada, constituindo-se o momento MPA (MMPA).

Como ato contínuo, os animais foram induzidos a anestesia geral com 4 mg/kg de propofol de forma a perder os reflexos palpebrais e de deglutição, permitindo a intubação orotraqueal com sonda de calibre adequado para cada paciente. Em seguida, o tubo orotraqueal foi acoplado a um circuito de anestesia inalatória semi-fechado com fluxo contínuo de oxigênio a 100% e o paciente mantido anestesiado com isofluorano, com o auxílio de vaporizador calibrado (HB, São Paulo, Brasil), com concentração ajustada a 2,5%, ou de acordo com o requerimento de cada paciente baseando-se nos sinais clínicos

(os pacientes ficavam durante todo o período trans-operatório no estágio III plano 2, conforme classificação anestésica de Guedel) e monitoradas por analisador de gases digital (Dixtal 2020, módulo de análise de gás, Dixtal, Manaus-AM, Brasil), consistindo na manutenção do período anestésico. Novas aferições dos parâmetros foram realizadas da mesma forma que nos momentos MB e MMPA.

Após estabilização e conexão de todas as linhas de aferição de parâmetros como oximetria de pulso, eletrocardiografia, pressão arterial invasiva e capnografia, os pacientes foram posicionados em decúbito esternal com os membros pélvicos estendidos cranialmente (posição de esfinge) para identificação do espaço lombossacro (espaço entre as vértebras L7-S1). A seguir, foi realizada administração do bloqueio peridural, realizando-se prévia tricotomia na região de acesso e assepsia. Uma agulha pediátrica com ponta tipo Tuohy para anestesia peridural (calibre 22G) foi introduzida no espaço intervertebral até ultrapassar o ligamento amarelo e atingir o espaço peridural. Confirmou-se a localização correta da agulha pela observação da aspiração de uma gota de solução fisiológica, colocada previamente no canhão da agulha e da resistência “à entrada” da solução no espaço peridural.

As cadelas então foram alocadas em três grupos experimentais, sendo cada grupo formado por oito animais, onde receberam a mesma MPA, diferindo-se entre si pelo(s) agentes(s) utilizados(s) na anestesia peridural, como se segue:

- Grupo levobupivacaína (L) – controle: levobupivacaína isolada (1,5 mg/kg).
- Grupo metadona (LM): levobupivacaína (1,5 mg/kg) + metadona (0,3 mg/kg)
- Grupo dexmedetomidina (LD): levobupivacaína (1,5 mg/kg) + dexmedetomidina (3 µg /kg)

Nos três grupos, o volume foi completado com solução fisiológica de maneira que resultasse em um total de 0,36 ml/kg em todos os tratamentos. O veterinário que realizou as aplicações e acompanhamento trans e pós-cirúrgicos desconhecia a composição da solução presente na seringa, sendo assim um estudo cego.

Após a aplicação da anestesia peridural (realizada de maneira lenta e com tempo de injeção padronizado – 1 minuto), os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre calha cirúrgica para realização do teste de pinçamento da pele, realização de sondagem uretral e fixação desta com e certificação da possibilidade de iniciar-se o procedimento cirúrgico. A cirurgia foi iniciada após 10 minutos da realização do

bloqueio, respeitando o tempo de latência da levobupivacaína. Durante todo o procedimento, os animais permaneceram em calha inoxidável coberta por colchão térmico, sendo a temperatura corpórea mantida acima de 35°C.

O procedimento cirúrgico foi realizado sempre pelo mesmo cirurgião a fim de padronizar a técnica e o tempo cirúrgico requerido. O procedimento cirúrgico executado foi exclusivamente a mastectomia total unilateral. Quando houve manifestação de dor durante o procedimento (elevação FC, FR, ou PA em 10%, em relação ao momento basal), foi aplicado analgesia de resgate, utilizando-se fentanil *bolus* inicial de 2 µg /kg para atingir concentração plasmática, seguido de bolus de 0,5 µg /kg, até normalização dos parâmetros cardiorrespiratórios, durante todo o procedimento cirúrgico.

Ao final da cirurgia, foi realizado curativo da ferida cirúrgica com clorexidine e proteção com esparadrapo do tipo micropore. Os animais receberam terapia antimicrobiana profilática (cefalotina 30 mg/kg intravenosa) e por via oral a cada 12 horas pelos próximos 10 dias subsequentes ao procedimento. No momento do resgate analgésico, foi utilizado morfina 0,5 mg/kg (intramuscular), dipirona 25 mg/kg (intravenosa) e meloxicam 0,1 mg/kg (intravenoso) seguindo-se como base para realização do resgate a avaliação de analgesia pós-operatória. Para o pós-cirúrgico após a alta foi prescrito tramadol (4,0 mg/kg) e dipirona (25 mg/kg) por via oral, a cada 8 horas, nos próximos 5 dias subsequentes ao procedimento e meloxicam (0,1 mg/kg) por via oral, a cada 24 horas, nos próximos 3 dias subsequentes a cirurgia.

Para avaliação paramétrica foram considerados os seguintes momentos experimentais:

- Momento Basal (MB) – animal sem anestesia;
- Momento MPA (MMPA) – 20 minutos após a MPA;
- Momento peridural (MP) – 30 min após peridural
- Início do procedimento cirúrgico:
 - Momentos incisão de pele (MIP)
 - Momento excisão de mama inguinal (MEMI)
 - Momento excisão de mama abdominal (MEMA)
 - Momento excisão mama torácica cranial (MEMTC)
 - Momento início de sutura (MIS);
 - Momento do final da cirurgia (MFC);

677

678 Em cada momento foi avaliado:

- 679 • Frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) por meio de
680 monitor multiparâmetros.
- 681 • Frequência respiratória (FR) em movimentos por minuto (mpm) por meio de
682 monitor multiparâmetros e da inspeção da movimentação torácica.
- 683 • ETCO₂ (End Tidal CO₂) em mmHg por meio de capnógrafo posicionado
684 entre sistema anestésico e tubo endotraqueal
- 685 • SPO₂ em porcentagem, medido por meio de oxímetro posicionado na língua
686 do paciente.
- 687 • Temperatura retal (TR) em °C, mensurada por termômetro clínico digital.
- 688 • Pressão arterial não-invasiva, por meio oscilométrico, com manguito
689 posicionado na região distal rádio-ulnar, mensurada com o auxílio de monitor
690 multiparamétrico. O manguito utilizado correspondia a 40% da largura do
691 membro. Nos casos de hipotensão, fluidoterapia e terapia com drogas
692 vasopressoras foram instituídas.
- 693 • Hemogasometria de sangue arterial, no qual foi avaliado: pH, PaCO₂, Na⁺,
694 K⁺, Ca²⁺, Cl⁻. Foi realizada a partir de amostra de 0,6 ml de sangue, colhido
695 por punção direta da artéria femoral, em seringa especial heparinizada, sendo
696 levada imediatamente para análise em aparelho específico. Foram realizadas
697 coletas nos momentos MB, MP, MFC e MR.

698

699 Após a cirurgia, o animal foi avaliado a cada 60 minutos até o resgate analgésico,
700 sendo avaliados:

- 701 • Pressão arterial não-invasiva por meio de Doppler vascular com manguito
702 posicionado na região proximal do úmero direito.
- 703 • Frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) com o auxílio de
704 estetoscópio.
- 705 • Frequência respiratória (FR) em movimentos por minuto (mpm) com o
706 auxílio de estetoscópio e da observação dos movimentos de inspiração pela
707 inspeção da movimentação torácica.

Todos estes parâmetros foram alocados em fichas individuais, sendo aferidos por dois avaliadores.

Na avaliação não-paramétrica foi avaliado também o período de latência desde a aplicação dos fármacos pela via peridural até o relaxamento do esfíncter anal, observado pela ausência de resposta ao toque de uma agulha hipodérmica na região; ausência de reflexo de dor superficial avaliado pelo pinçamento interdigital com pinça Cocker revestida por um tubo de látex e fechada até o segundo dente da cremalheira em ambos os membros; ausência do tônus de cauda e ausência de tônus postural. Observou-se ainda o período de duração do bloqueio motor avaliada desde a ausência de tônus postural até completa recuperação do animal em posição quadrupedal, sem ataxia.

Por fim os animais foram monitorados quanto à ocorrência de episódios de intoxicação ou complicação da anestesia, tais como hipotermia, iscúria, adipsia, anorexia, síndrome de Horner, síndrome de Shiff-Sherrington, espasticidade de membros, tremores e espasmos musculares, prurido em região lombar, êmese, diarreia, opistótono, convulsão ou coma até o momento da alta médica.

Nos momentos correspondentes ao período pós-operatório foi avaliado o grau de analgesia obtido ou não pelo bloqueio peridural a cada 60min utilizando-se as variáveis objetivas (paramétricas) (Tab. 1), onde as variáveis objetivas consistem de valores da PAS, FC e FR, e subjetivas (não-paramétricas) (Tab. 2) segundo a escala de Melbourne (Firth e Haldane,1999). A dor moderada foi considerada quando a somatória dos valores acima atingir valor 8, momento no qual foi realizado o resgate analgésico.

Tabela 1. Escala de Melborne – variáveis objetivas (Firth e Haldane,1999).

Score	Valores de PAS, FC e FR – Relação com momento basal
Score 0	Abaixo de 10%
Score 1	Entre 11 e 30%
Score 2	Entre 31 e 50%
Score 3	Acima de 50%

Tabela 2. Escala de Melborne – variáveis subjetivas (Firth e Haldane,1999).

Variáveis		Escore		
Salivação		Normal= 0	Acima normal=1	
Pupilas		Normal=0	Dilatadas=1	
Postura		Decúbito esternal =0	Decúbito lateral protegendo a área afetada =1	
Vocalização		Ausente=0	Presente e controladas sem medicação=1	Presente e não controlada =2
Agitação	Adormecido ou calmo=0	Leve agitação 1	Moderada agitação=2	Severa agitação=3
Resposta à manipulação da ferida cirúrgica	Ausência de resposta=0	Resposta mínima=1	Leve vocalização com olhar para ferida cirúrgica=2	Intenção de morder e severa vocalização=3

A segunda escala utilizada foi a Composta de Glasgow, desenvolvida e validada por Morton et al. (2005), que por sua vez considerou parâmetros subjetivos. A soma dos escores para esta escala foi considerada para o resgate analgésico (dor moderada) quando estes atingiram um total de 5 (mínimo).

Em conjunto a avaliação das escalas de dor foi realizado uso do von Frey eletrônico como medidor de pressão no local da ferida cirúrgica. O teste foi realizado nas mamas inguinal caudal, abdominal cranial e torácica caudal do lado correspondente ao qual à neoplasia se encontrava, a cerca 1 cm de distância da ferida cirúrgica. A pressão em cada ponto foi aplicada pelos avaliadores com aumento gradual da intensidade até que o animal demonstrasse sinais de desconforto considerados como vocalização, virar a cabeça, tentar ficar de pé, levantar ou morder segundo descrito por Tallant et al. (2016). A pressão foi realizada na região do campo cirúrgico nos momentos MB e no período pós-operatório, a cada 1 hora, até que o resgate analgésico foi realizado.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado conforme diferença máxima nas médias e desvio padrão observados da variável “frequência respiratória”, utilizando-se o Teste T para amostras independentes com desvio padrão iguais sendo o número de animais necessários por grupo igual a 8. Os resultados estatísticos foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

O estudo consiste em um delineamento inteiramente casualizado, no qual foi realizado teste de normalidade Shapiro-Wilk para confirmação da distribuição normal dos dados paramétricos. A ANOVA de dois critérios foi utilizado para avaliações dentro do mesmo grupo e a ANOVA de um critério para avaliações entre grupos diferentes, ambas seguidas da comparação de médias pelo teste de Tukey.

Para a avaliação da correlação entre o analgesímetro de von Frey com a escala composta modificada de Glasgow foi utilizado o teste de correlação linear de Spearman.

As variáveis não-paramétricas foram avaliadas pelo teste de Kruskal-Wallis para comparação entre grupos diferentes, seguidos pelo teste de comparações múltiplas de Dunn.

Foi realizada análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para avaliação das probabilidades de resgate por hora, para cada grupo avaliado.

Resultados

Na análise da frequência cardíaca, houve diferença significativa entre o grupo metadona e dexmedetomidina com o grupo controle ($p=0,049$) no momento excisão de mama inguinal ($p= 0,006$), abdominal ($p=0,012$), momento excisão mama torácica ($p=0,012$) no momento início sutura ($p=0,019$) e no momento final de sutura ($p=0,009$) do. Nas demais variáveis analisadas, não houve diferença significativa entre os grupos ($p>0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3. Média $\pm$ desvio padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura retal (TR) pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) e CO₂ ao final da expiração (EtCO₂) em cadelas submetidas à peridural com levobupivacaína isolada, ou associada à metadona, dexmedetomidina, para procedimento de mastectomia total unilateral

	Grupos	FC	FR	TR	PAS	PAM	PAD	ETCO ₂
MB	L	136 $\pm$ 38	32 $\pm$ 12*	38,7 $\pm$ 0,5*	122 $\pm$ 8	91 $\pm$ 6	75 $\pm$ 19	
	LM	124 $\pm$ 33*	45 $\pm$ 20	38,6 $\pm$ 0,4*	118 $\pm$ 21	88 $\pm$ 15*	68 $\pm$ 17*	
	LD	130 $\pm$ 39	36 $\pm$ 15	38,9 $\pm$ 0,4*	111 $\pm$ 15*	89 $\pm$ 11*	76 $\pm$ 16*	
MMPA	L	148 $\pm$ 30*	47 $\pm$ 13*	38,4 $\pm$ 0,3*	105 $\pm$ 17	94 $\pm$ 22	73 $\pm$ 20	
	LM	120 $\pm$ 20	54 $\pm$ 20	38,4 $\pm$ 0,3	108 $\pm$ 19	86 $\pm$ 15*	68 $\pm$ 6*	
	LD	141 $\pm$ 39*	39 $\pm$ 10	39,3 $\pm$ 0,2	117 $\pm$ 13*	85 $\pm$ 18*	68 $\pm$ 19*	
MIC	L	104 $\pm$ 17*	13 $\pm$ 12*	36,7 $\pm$ 0,5	81 $\pm$ 19	63 $\pm$ 20	52 $\pm$ 25	54 $\pm$ 10
	LM	101 $\pm$ 19	14 $\pm$ 7	37,3 $\pm$ 0,3*	93 $\pm$ 27	71 $\pm$ 16	49 $\pm$ 11*	50 $\pm$ 13
	LD	95 $\pm$ 16	13 $\pm$ 8	36 $\pm$ 1,6*	94 $\pm$ 17	70 $\pm$ 19	53 $\pm$ 19	55 $\pm$ 6
M.Exc.I	L	108 $\pm$ 12a*	14 $\pm$ 12*	36,6 $\pm$ 0,3	87 $\pm$ 20	65 $\pm$ 10	46 $\pm$ 14	53 $\pm$ 7
	LM	97 $\pm$ 27b*	11 $\pm$ 5	36,7 $\pm$ 0,5*	86 $\pm$ 14	63 $\pm$ 15	43 $\pm$ 14*	49 $\pm$ 18
	LD	85 $\pm$ 18b	19 $\pm$ 13	35,8 $\pm$ 0,2*	93 $\pm$ 22	67 $\pm$ 21	51 $\pm$ 23	57 $\pm$ 8
M.exc.a	L	104 $\pm$ 20a*	12 $\pm$ 9*	36 $\pm$ 0,3*	86 $\pm$ 17	71 $\pm$ 20	54 $\pm$ 18	53 $\pm$ 11
	LM	107 $\pm$ 18b	10 $\pm$ 3	36,4 $\pm$ 0,4*	89 $\pm$ 12	68 $\pm$ 13	47 $\pm$ 11*	50 $\pm$ 5
	LD	79 $\pm$ 15b	17 $\pm$ 8	35,1 $\pm$ 1,7*	89 $\pm$ 20	65 $\pm$ 22	45 $\pm$ 19	58 $\pm$ 8
M.exc.t	L	103 $\pm$ 21a*	13 $\pm$ 11*	36,1 $\pm$ 0,2*	83 $\pm$ 22	65 $\pm$ 15	44 $\pm$ 19	58 $\pm$ 9
	LM	104 $\pm$ 19b	10 $\pm$ 6	36,2 $\pm$ 0,3*	90 $\pm$ 20	57 $\pm$ 11*	48 $\pm$ 6*	52 $\pm$ 5
	LD	82 $\pm$ 14b	13 $\pm$ 11	35,7 $\pm$ 1,2*	85 $\pm$ 10	60 $\pm$ 10*	46 $\pm$ 8*	61 $\pm$ 8
M.I.S	L	105 $\pm$ 22a*	13 $\pm$ 10*	35,7 $\pm$ 0,2*	89 $\pm$ 17	71 $\pm$ 19	52 $\pm$ 19	47 $\pm$ 13*
	LM	106 $\pm$ 19*b	9 $\pm$ 6	36 $\pm$ 0,4*	94 $\pm$ 13	67 $\pm$ 14*	51 $\pm$ 13*	63 $\pm$ 14
	LD	79 $\pm$ 11*b	12 $\pm$ 9	35,7 $\pm$ 0,9*	77 $\pm$ 12*	53 $\pm$ 11*	37 $\pm$ 6*	58 $\pm$ 5
M F.S	L	121 $\pm$ 18a*	17 $\pm$ 11*	35,9 $\pm$ 0,3*	88 $\pm$ 16	71 $\pm$ 19	52 $\pm$ 18	57 $\pm$ 16
	LM	118 $\pm$ 14b	17 $\pm$ 5	36,0 $\pm$ 0,4	102 $\pm$ 18	73 $\pm$ 15	54 $\pm$ 14	57 $\pm$ 5
	LD	91 $\pm$ 15b	17 $\pm$ 3	35,2 $\pm$ 1,2	91 $\pm$ 19	62 $\pm$ 27*	54 $\pm$ 21*	49 $\pm$ 11*

*Significativamente diferentes de MB (p < 0.05). MB, momento basal; MMPA, 20 minutos após a administração da medicação pré-anestésica; MIC, início da cirurgia; MPD, M.exc.i, momento excisão mama inguinal, M.Exc.a, momento excisão mama abdominal, M.Exc.t, momento excisão mama torácica, MIS, momento início de sutura; MFS, momento fim de sutura.

**Médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os grupos de acordo com o teste de Tukey (p<0,05).

Quando realizou-se a comparação entre os tratamentos, observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos levobupivacaína isolada, ou associada a metadona ou dexmedetomidina, para as variáveis hemogasométricas avaliadas. Todos os parâmetros hemogasométricos avaliados estão dentro do esperado para animais anestesiados (Tabela 4).

Tabela 4. Média $\pm$ desvio padrão das variáveis hemogasométricas pH, pressão arterial de dióxido de carbono (pCO₂), pressão arterial de oxigênio (pO₂), excesso de bases (BE), potássio (K), sódio (Na), lactato nos momentos basal (MB), momento MPA (MMPA), fim de sutura (MFS) e recuperação (MR) em cadelas submetidas à peridural com levobupivacaína isolada (L, n=3) ou associada à metadona (LM, n=5), dexmedetomidina (LD, n=6) para procedimento de mastectomia total unilateral.

Tempo	Grupo	pH	pCO ₂	pO ₂	BE	K	Na	Lactato
MB	L	7,37 $\pm$ 0,01	33 $\pm$ 2*	91 $\pm$ 9	-6,50 $\pm$ 0,89	3,5 $\pm$ 0,2	150,7 $\pm$ 7,0	2,4 $\pm$ 0,6
	LM	7,40 $\pm$ 0,02*	30 $\pm$ 8*	95 $\pm$ 21	-6,78 $\pm$ 1,49	3,6 $\pm$ 0,3	151,3 $\pm$ 2,7	1,4 $\pm$ 0,5
	LD	7,37 $\pm$ 0,03*	31 $\pm$ 4*	88 $\pm$ 25	7,52 $\pm$ 2,5	3,5 $\pm$ 0,4	151,3 $\pm$ 3,8	2,2 $\pm$ 0,7
MMPA	L	7,35 $\pm$ 0,04	32 $\pm$ 1*	77 $\pm$ 41	-6,64 $\pm$ 1,15	3,7 $\pm$ 0,3	151,2 $\pm$ 3,5	3,2 $\pm$ 0,8
	LM	7,33 $\pm$ 0,02*	34 $\pm$ 5*	96 $\pm$ 32	-6,78 $\pm$ 1,09	3,6 $\pm$ 0,3	150,6 $\pm$ 1,6	1,4 $\pm$ 0,4
	LD	7,29 $\pm$ 0,04	35 $\pm$ 3*	98 $\pm$ 29	-6,12 $\pm$ 1,27	3,4 $\pm$ 0,5	151,8 $\pm$ 1,9	2,5 $\pm$ 0,9
MFS	L	7,25 $\pm$ 0,05	50 $\pm$ 1*	219 $\pm$ 45*	-4,8 $\pm$ 1,2	3,5 $\pm$ 0,3	151,6 $\pm$ 2,6	2,4 $\pm$ 0,2
	LM	7,28 $\pm$ 0,04*	52 $\pm$ 7*	275 $\pm$ 89*	-5,56 $\pm$ 1,3	3,9 $\pm$ 0,2	150,8 $\pm$ 1,8	1,5 $\pm$ 0,4
	LD	7,23 $\pm$ 0,05*	49 $\pm$ 2*	298 $\pm$ 63*	-6,35 $\pm$ 1,4	4,0 $\pm$ 0,5	151,6 $\pm$ 2,3	1,8 $\pm$ 0,9
MR	L	7,33 $\pm$ 0,03	35 $\pm$ 1*	92 $\pm$ 35	-5,9 $\pm$ 0,54	3,8 $\pm$ 0,3	150,8 $\pm$ 0,8	2,3 $\pm$ 0,5
	LM	7,34 $\pm$ 0,04*	29 $\pm$ 2*	101 $\pm$ 19	-6,32 $\pm$ 0,21	3,6 $\pm$ 0,4	151,0 $\pm$ 2,5	1,8 $\pm$ 0,3
	DEX	7,36 $\pm$ 0,04*	37 $\pm$ 4*	89 $\pm$ 42	-6,4 $\pm$ 1,6	3,8 $\pm$ 0,6	150,7 $\pm$ 1,6	1,9 $\pm$ 0,8

*Significativamente diferentes de MB (p < 0.05). MB, momento basal; MMPA, 20 minutos após a administração da medicação pré-anestésica; MFS, momento fim de sutura e MR, momento recuperação

Houve diferença de latência (em segundo) para perda de reflexo, entre os tratamentos controle e dexmedetomidina, sendo a latência significativamente menor no grupo no qual o agonista α -2 adrenérgico foi utilizado. Houve diferença significativa no tempo de recuperação do reflexo do esfíncter anal (p=0,0061), recuperação do tônus da cauda (p=0,0069) e tempo para deambulação normal (p=0,0255) entre o grupo controle e o grupo dexmedetomidina. No grupo no qual foi utilizado o agonista α -2-adrenérgico, foi necessário 9,5h $\pm$ 2,2h; 8,8h $\pm$ 3,35h e 14,3h $\pm$ 3,6 horas, para o retorno da atividade motora do esfíncter anal, tônus da cauda e para o animal voltar a caminhar sem ataxia, versus 3,9h $\pm$ 0,2h, 5h $\pm$ 1,6h e 6,8h $\pm$ 1,46h do grupo controle e 5,5h $\pm$ 1,3h, 5,5h $\pm$ 1,3h e 8,0h $\pm$ 1,8h do grupo metadona, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5. Média $\pm$ desvio padrão do período de latência e duração dos bloqueios motores (ausência/retorno do tônus de cauda, relaxamento/retorno do esfíncter anal, ausência/retorno do tônus postural e deambulação normal) e sensitivos (reflexo interdigital) avaliados após a administração peridural da levobupivacaína isolada ou associada à metadona, dexmedetomidina em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral.

	Latência (segundos)		
	L	LM	LD
Relaxamento do esfíncter anal	200 $\pm$ 238a	65 $\pm$ 41b	52 $\pm$ 43b
Desaparecimento do reflexo interdigital	80 $\pm$ 29a	69 $\pm$ 51a	52 $\pm$ 43b
Perda reflexo cutâneo	101 $\pm$ 35a	88 $\pm$ 33a	40 $\pm$ 35b
Perda tônus cauda	82 $\pm$ 31a	73 $\pm$ 52a	35 $\pm$ 31b
RECUPERAÇÃO	Duração (minutos)		
Reflexo anal	243 $\pm$ 15a	326 $\pm$ 82ab	551 $\pm$ 153b
Tônus da cauda	235 $\pm$ 18a	336 $\pm$ 81ab	571 $\pm$ 122b
Reflexo interdigital	305 $\pm$ 102	384 $\pm$ 90	518 $\pm$ 198
Deambulação normal	405 $\pm$ 81a	495 $\pm$ 110ab	863 $\pm$ 218b

*Médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os grupos de acordo com o teste de Tukey ($p < 0,05$)

Houve necessidade de resgate analgésico durante os trans-cirúrgico em todos os animais, nos três tratamentos realizados. No grupo dexmedetomidina, foi realizado em média 2,1 $\mu\text{g/kg}$ ($\pm 2,1 \mu\text{g/kg}$) de fentanil durante o trans-cirúrgico, valor significativamente inferior ao utilizado nos demais grupos (5,7 $\pm$ 2,4 $\mu\text{g/kg}$ e 3,3 $\pm$ 1,7 $\mu\text{g/kg}$ para os grupos controle e metadona, respectivamente). Quando houve comparação entre os momentos da cirurgia, obteve-se diferença significativa na necessidade de resgate analgésico entre os tratamentos levobupivacaína associada a metadona ou dexmedetomidina no momento final de sutura ($p = 0,008$), havendo maior necessidade de resgate do grupo metadona.

Ao se comparar a necessidade de aplicação de atropina após a peridural, observou-se necessidade significativamente maior no grupo dexmedetomidina ($p < 0,0001$), quando comparados aos grupos levobupivacaína isolada ($p = 0,81$) ou associada a metadona ($p = 0,86$). No grupo dexmedetomidina, o anticolinérgico foi aplicado em quatro, dos oito animais anestesiados, versus um animal do grupo metadona e nenhum animal do grupo controle.

A extensão do bloqueio sensitivo variou entre T12 e T13 para grupo controle, e T7 a L5 para o grupo metadona e T8 a L4 para o grupo dexmedetomidina, sendo o comprimento da coluna 60 $\pm$ 12 para o grupo controle, 59 $\pm$ 14cm para o metadona, 55 $\pm$ 13 para o grupo dexmedetomidina.

A complicação anestésica mais frequentemente observada foi a hipotermia, que ocorreu em 7 animais do grupo dexmedetomidina, 6 animais do grupo metadona e 6 animais do grupo controle. A bradicardia ocorreu em 5 animais do estudo, 4 deles do grupo dexmedetomidina e 1 do grupo metadona.

Discussão

No presente estudo, a única variável cardiorrespiratória que diferiu entre os grupos foi a frequência cardíaca, a qual foi significativamente inferior no grupo dexmedetomidina nos momentos excisão da mama abdominal, início e final de sutura, quando comparado aos animais do grupo controle. O efeito bradicardizante foi clinicamente importante em 4 dos 8 animais testados (com FC<50 bpm), sendo nesses casos realizado bolus de atropina visando a correção do ritmo cardíaco. Bradicardia foi observada em frequência significativamente menor nos animais dos demais grupos. Resultados semelhantes foram observados por Souza et al. (2010) e Shaikh et al. (2017), sendo explicado pelo efeito direto do fármaco sobre o sistema nervoso autônomo, no qual a ativação pré-sináptica dos α -2-adrenoceptores reduz a liberação de noradrenalina periféricamente (Talke et al., 2000; Fantoni e Cortopassi, 2017) acarretando bloqueio simpático e consequente bradicardia. A redução significativa do ritmo cardíaco causada pela dexmedetomidina pode pôr em risco a vida do paciente, devido a vasoconstrição coronariana que resulta em isquemia e consequente disfunção miocárdica (Gerlach et al., 2009).

Não houve diferença estatística da frequência cardíaca do grupo dexmedetomidina quando comparado aos valores obtidos nos animais do grupo metadona. Bosman et al. (2011), em estudo visando determinar os efeitos cardiovasculares decorrentes da aplicação da metadona por via peridural, observaram significativa redução da frequência cardíaca dos animais, quando comparados aqueles que receberam solução fisiológica por via peridural. Entretanto, como foi observado no presente estudo, a redução do ritmo cardíaco não apresentou relevância clínica (em 7 dos 8 animais), não sendo necessária a aplicação de fármacos anticolinérgicos. A metadona age diretamente sobre sítios supraespinhais responsáveis pelo controle autonômico (Stanley et al., 1980) o que, associada a sua elevada lipossolubilidade, favorece a absorção desta do espaço peridural para circulação sistêmica, aumentando o tônus vagal e reduzindo a frequência cardíaca. (Campagnol et al., 2012)

Quanto às variáveis hemogasométricas, não houve diferenças significativas entre os grupos, estando todos os valores de acordo com os esperados para pacientes anestesiados (Sharda e Tranquilli, 2013). Resultados semelhantes foram obtidos por Dorigon et al. (2008), ao avaliar os efeitos da dexmedetomidina por via peridural em gatas submetidas a ovariosalpinhohisterectomia. Campagnol et al. (2007) verificaram em seu estudo, entretanto, que cães que receberam dexmedetomidina isoladamente por via peridural em diferentes doses apresentaram pH e PaO₂ estatisticamente iguais, diferentemente do observado quanto a PaCO₂ e HCO₃, apesar de dos valores terem ficado muito próximos do intervalo fisiológico.

O período de latência foi significativamente menor no grupo dexmedetomidina, quando comparada aos demais grupos, sendo os maiores tempos observados no grupo no qual a levobupivacaína foi utilizada isoladamente. Esses resultados diferem dos observados por Campagnoli et al. (2007) e Kamal e Talaat (2014), que avaliaram levobupivacaína isolada ou associada a dexmedetomidina, no qual não houve diferença significativa entre os grupos para instauração do bloqueio motor. A redução do tempo de latência no grupo no qual a dexmedetomidina foi utilizada pode ser explicado pelo efeito sinérgico entre as drogas, uma vez que a atividade central e medular do fármaco sobre os receptores α -2-adrenérgicos leva a hiperpolarização neuronal, favorecendo a inibição da transmissão do potencial de ação (Sabbe et al., 1994).

A extensão do bloqueio sensitivo instituído pelos três protocolos não foi suficiente para promover analgesia durante todo o procedimento cirúrgico, uma vez que resgate analgésico foi realizado, principalmente, nos momentos a partir da excisão de mama abdominal cranial, resultado semelhantes ao obtido por Souza et al. (2010) e Campagnol (2011). Entretanto, observou-se que, no grupo dexmedetomidina, a dose de fentanil necessária para resgate analgésico foi significativamente inferior àquelas utilizadas nos outros dois grupos. Esse achado pode resultar da ação analgésica e sedativa dos agonistas α -2-adrenérgicos, que se dão através de mecanismos moleculares que levam a modulação da resposta celular, hiperpolarização neuronal e inibição da exocitose de neurotransmissores, que resultam em supressão da neurotransmissão. Entretanto, a ação direta do fármaco sobre o sistema nervoso autônomo pode levar a maior dificuldade de acesso a dor do paciente pelo anestesta, o que resulta em utilização de menores doses de drogas analgésicas (Weerink et al., 2017).

Em cães, a metadona é utilizada geralmente em doses inferiores a 0,5 mg/kg, devido a sua potente ação depressora sobre os sistemas nervoso e cardiorrespiratório (Leibetseder et al., 2006). Leibetseder et al. (2006), ao aplicar 0,3 mg/kg de metadona IV em cães pré-medicados com acepromazina para realização trocleoplastia, relataram a ocorrência de apneia logo após a aplicação em 6 dos 12 animais testados, efeito este não obtido após a aplicação da mesma dose, por via peridural. Além disso, esta última via citada proporciona maior ação analgésica devido a ação direta dos opióides sobre os neurotransmissão na medula espinhal, executando, por esta via, um papel importante na modulação da dor (Campagnol, 2011). Maior tempo de analgesia também é obtida após a utilização da via peridural, uma vez que a elevada lipossolubilidade deste fármaco permite sua deposição na gordura presente no espaço peridural, levando a lenta difusão do fármaco, e assim, maior tempo de ação no sítio de aplicação (Bernards et al., 2003).

No presente estudo, a associação peridural da metadona ao anestésico local não proporcionou analgesia suficiente para realização do procedimento cirúrgico sem resgate analgésico. Ao despertar, os animais deste grupo também manifestaram dor, possivelmente devido à baixa difusão do fármaco pelo espaço peridural, o que é atribuído à sua elevada lipossolubilidade, evidenciando o efeito segmentar deste opióide (Tung e Yaksh, 1982). A metadona, devido à natureza física (lipossolúvel), apresenta pouca dispersão através do LCR, tendendo assim a permanecer no local de aplicação, com pouca extensão aos dermatômos adjacentes (Payne et al., 1996).

Com exceção de algumas porções da medula espinhal, a maioria dos segmentos medulares não coincidem sua localização com as respectivas vértebras, estando em geral posicionadas cranialmente no canal medular em relação à vértebra de mesmo número (Dewey & Costa, 2017). Desse modo, pode-se verificar no presente estudo que enquanto os animais do grupo controle tiveram o bloqueio dos segmentos medulares T12-T13 (vértebras T12-T13), no grupo metadona houve o bloqueio dos segmentos T8-L7 (vértebras T7-L5) e no grupo dexmedetomidina os segmentos medulares T9-L4 (T8-L4).

Sabbe et al. (1994) relataram o efeito antinociceptivo local da dexmedetomidina aplicada por via peridural após observar diferentes respostas ao pinçamento dos membros pélvicos e torácicos, resultado diferente dos obtidos quando a via administrada era endovenosa. Bloqueio sensitivo com a associação de anestésicos locais a dexmedetomidina foi eficiente na realização de procedimentos ortopédicos em membros

pélvicos de cães (Odette e Smith, 2013) e cirurgias abdominais em humanos (Kamall e Tallat, 2014). A analgesia oferecida pelos agonistas α -2-adrenérgico, quando aplicado por via sistêmica, acontece graças a modulação da atividade da proteína G nos canais iônicos presente na membrana celular, associada a alteração da liberação de norepinefrina no tronco cerebral (Gaynor e Muir, 2009). Já o efeito antiálgico após a aplicação peridural é mediado pela ligação central e medular à receptores α -2, levando a supressão da dor através da hiperpolarização de fibras C e redução da liberação de substâncias nociceptivas, como substância P e glutamato dos interneurônios presentes no corno dorsal da medula espinhal (Eisenach et al., 1994; Angst et al., 2004; Weerink et al., 2017). Essa hiperpolarização poderia explicar o prolongado bloqueio motor observado, quando dexmedetomidina foi associada a anestésicos locais (Salgado et al., 2008, Odette e Smith 2013). Entretanto, a extensão torácica bloqueio não permitiu a realização da mastectomia total unilateral.

O tempo de duração de bloqueio motor diferiu significativamente entre os grupos, sendo a associação de dexmedetomidina com levobupivacaína a que propiciou maior período de imobilização pós-cirúrgica. Resultados semelhantes foram observados por Kanazi et al. (2006), Salgado et al. (2008), Nour et al., (2013) e Kamal e Tallat (2014), que, ao associar diferentes anestésicos locais com a dexmedetomidina, observaram aumento significativo do tempo e intensidade do bloqueio motor. Acredita-se que este efeito ocorre graças a atividade sinérgica entre os fármacos, uma vez que a utilização isolada de dexmedetomidina aplicada por via peridural não leva a redução da atividade motora (Sabbe et al., 1994; Campagnol et al., 2007). Três teorias podem explicar o prolongado bloqueio motor causado pela associação de fármacos agonistas α -2-adrenérgicos com anestésicos locais: o agonista α -2 adrenérgico bloqueia a condução das fibras C e A delta, além de aumentar a condutância de potássio, o que intensificaria o bloqueio da condução nervosa causada pela ação dos anestésicos locais; a vasoconstrição local causada pelo agonista α 2-adrenérgico reduz a remoção do anestésico local presente ao redor das estruturas neurais; e fármacos com efeitos analgésicos, administrados localmente ou sistemicamente, podem melhorar a qualidade do bloqueio local (Eisenach et al., 1996).

CONCLUSÕES

Observou-se que a associação de metadona ou dexmedetomidina a levobupivacaina aplicadas por via peridural não foram eficientes no provimento de analgesia na cirurgia de mastectomia total unilateral em cadelas. A ocorrência de intensa bradicardia é frequente após a utilização de dexmedetomidina por via peridural. Além disso, a associação de dexmedetomidina ou metadona à levobupivacaina produziu bloqueio motor duradouro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, T.; BRAZ, J.R.C; VIANNA, P.T.G. $\alpha 2$ -Agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.50, n.5, p. 396-404, 2000.
- ANGST, M.S.; RAMASWAMY, B.; DAVIES, M.F.; MAZE, M. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. **Anesthesiology**, v.101, p.744–52, 2004.
- BERNARDS, C.M.; SHEN, D.D.; STERLING, E.S.; ADKINS, J.E.; RISLER, L.; PHILLIPS, B.; UMMENHOFER, W. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1): differences among opioids. **Anesthesiology** v.99, p.455-65. 2003.
- BAJWA, S.K.; KAUR, J.; SINGH, G.; ARORA, V.; GUPTA, S.; GORAYA, S.P.S. Dexmedetomidine and clonidine in epidural anaesthesia: A comparative evaluation. **Indian Journal of Anaesthesia**, v.55, p.116, 2011.
- BOSMANS, T.; SCHAUVLIEGE, S.; GASTHUYS, F.; DUCHATEAU, L.; MARCILLA, M. G.; GADEYNE, C.; POLIS, I. Cardiovascular effects of epidural administration of methadone, ropivacaine 0.75% and their combination in isoflurane anaesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia And Analgesia**, v.38, n.2, p.146-157, 2011.

- 999 BERNARDI, C.A.; CASSU, R.N.; BALAN, J.A.O.; COSTA, D.A.; FINI, D.
1000 Postoperative analgesia of methadone in cats: epidural and intramuscular
1001 administration. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64,
1002 n.1, p.45-52, 2012.
- 1003 CAMPAGNOL, D.; TEIXEIRA NETO, F.J.; GIORDANO, T.; FERREIRA, T.H.;
1004 MONTEIRO, E.R. Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the
1005 minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **American Journal of**
1006 **Veterinary Research**, v.68, n.12, p.1308-1318, 2007.
- 1007 CAMPAGNOL, D. Farmacologia clínica da metadona peridural e intravenosa em cães.
1008 2011. 181 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
1009 Medicina de Botucatu, 2011.
- 1010 CAMPAGNOL, D.; TEIXEIRA-NETO, F. J.; PECCININI, R. G.; OLIVEIRA, F. A.;
1011 ALVAIDES, R. K.; MEDEIROS, L. Q. Comparison of the effects of epidural or
1012 intravenous methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in
1013 dogs. **The Veterinary Journal**, v.192, n.3, p.311-315, 2012.
- 1014 CASSU, R.N.; STEVANIN, H.; KANASHIRO, C.; MENEZES, L.M.B.; LAPOSY, C.B.
1015 Anestesia epidural com lidocaína isolada e associada ao fentanil para realização de
1016 ovariosalpingohisterectomia em cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina**
1017 **Veterinária e Zootecnia**, v.60, p.825-831, 2008.
- 1018 DA SILVA, R.B.; FUCHS, T.; GALANTE, R.; RODIGHIERI, S.M. Efeito analgésico da
1019 morfina e metadona por via epidural, associadas à lidocaína em cadelas submetidas
1020 à ovariosalpingohisterectomia. **Archives of Veterinary Science**, v. 21, p.86-99,
1021 2016.
- 1022 DEWEY, C. W; COSTA, R. C. Neurologia Canina e Felina: guia prático. São Paulo-SP-
1023 Brasil. Editora Guará. 2017. p289-290.
- 1024 DORIGON, O.; OLESKOVICZ, N.; MORAES, A.N.; DALLABRIDA, A.L.; FLÔRES,
1025 F.N.; SOARES, A.V.; MORES, T.J. Dexmedetomidina epidural em gatas
1026 submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia total intravenosa com
1027 propofol e pré-medicações com cetamina S (+) e midazolam. **Ciência Rural**, v.39,
1028 n.3, 2009.

- 1029 EBERT, B.; ANDERSEN, S.; KROGSGAARD-LARSEN, P. Ketobemidone, methadone
1030 and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the
1031 rat cortex and spinal cord. **Neuroscience Letters**, v. 187, n. 3, p. 165-168, 1995.
- 1032 EISENACH, J.C.; SHAFER, S.L.; BUCKLIN, B.A.; JACKSON, C.; KALLIO, A.
1033 Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep.
1034 **Anesthesiology**, v.80, n.6, p.1349-1359, 1994.
- 1035 EISENACH, J.C.; DE KOCK, M; KLIMSCHA, W. α 2-Adrenergic Agonists for Regional
1036 AnesthesiaA Clinical Review of Clonidine (1984-1995). **Anesthesiology: The**
1037 **Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v.85, n.3, p.655-674, 1996.
- 1038 ESMAOGLU, A.; YEGENOGLU, F.; AKIN, A.; TURK, C.Y. Dexmedetomidine added
1039 to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block. **Anesthesia e Analgesia**,
1040 v.111, p.1548–51, 2010.
- 1041 FANTONI, D.T; CORTOPASSI, S.R.G; BERNARDI, M.M. Anestésicos intravenosos e
1042 outros parenterais. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*, 2017..
- 1043 FIRTH, A.M.; HALDANE, S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain
1044 in dogs. **Journal Americam Veterinay Medical Association**, v.214, p.651–659,
1045 1999.
- 1046 GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. Handbook of Veterinary Pain Managment (2nd ed).
1047 Mosby, St. Louis, MO, USA, p.210–226, 2009.
- 1048 GERLACH, A.T.; MURPHY, C.V.; DASTA, J. F. An updated focused review of
1049 dexmedetomidine in adults. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 43, n. 12, p. 2064-
1050 2074, 2009.
- 1051 GORMAN, A. L; ELLIOTT, K. J.; INTURRISI, C. E. The d-and l-isomers of methadone
1052 bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in
1053 rat forebrain and spinal cord. **Neuroscience letters**, v. 223, n. 1, p. 5-8, 1997.
- 1054 HAN, J. H., KIM, D. O., YI, J. W., PARK, S. W., KANG, W. J., CHOI, Y. K., KIM, C.
1055 J. Dexmedetomidine, α 2-adrenoceptor agonist, does not induce apoptosis in the
1056 brachial plexus of rats. **Animal Cells and Systems**, v.18, n.6, p.407-415, 2014.

- 1057 KAMAL, M.M.; TALAAT, S.M. Comparative study of epidural morphine and epidural
1058 dexmedetomidine used as adjuvant to levobupivacaine in major abdominal surgery.
1059 **Egyptian Journal of Anaesthesia**, v.30, n.2, p.137-141, 2014.
- 1060 KANAZI, G.E.; AOUAD, M.T.; JABBOUR-KHOURY, S.I.; AL-JAZZAR, M.D.;
1061 ALAMEDDINE, M.M.; AL-YAMAN, R.; BARAKA, A.S. Effect of low-dose
1062 dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block.
1063 **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.50, n.2, p.222-227, 2006.
- 1064 LEIBETSEDER, E.N.; MOSING, M.; JONES, R.S. A comparison of extradural and
1065 intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia
1066 requirements in dogs. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v.33, p.128-36. 2006.
- 1067 MORTON C.M.; REID J.; SCOTT E.M.; H.L.L.; NOLAN, A.M. Application of a
1068 scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of
1069 acute pain in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, n.12, p.2154-
1070 2166, 2005.
- 1071 NOUR, E. M.; OTHMAN, M. M.; KARROUF, G. I.; ZAGHLOUL, A. E. Comparative
1072 evaluation of the epidural dexmedetomidine, ketamine or fentanyl in combination
1073 with bupivacaine in dogs. **American Journal of Animal and Veterinary**
1074 **Sciences**, v.8, n.4, p.230, 2013.
- 1075 ODETTE, O.; SMITH, L.J. A comparison of epidural analgesia provided by bupivacaine
1076 alone, bupivacaine+ morphine, or bupivacaine+dexmedetomidine for pelvic
1077 orthopedic surgery in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.40, n.5,
1078 p.527-536, 2013.
- 1079 PAYNE, R.; GRADERT, T.L.; INTURRISI, C.E. Cerebrospinal fluid distribution of
1080 opioids after intraventricular & lumbar subarachnoid administration in sheep. **Life**
1081 **Sciences**, v.59, p.1307-21, 1996.
- 1082 POHL, V.H.; CARREGARO, A.B.; LOPES, C.; GEHRCKE, M.I.; MULLER, D.;
1083 GARLET, C.D. Epidural anesthesia and postoperative analgesia with alpha-2
1084 adrenergic agonists and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. **Canadian**
1085 **Journal of Veterinary Research**, v.76, p.215-220, 2012.

- 1086 SABBE, M.B.; PENNING, J.P.; OZAKI, G.T.; YAKSH, T.L. Spinal and systemic action
1087 of the alpha-2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and
1088 carbon dioxide response. **Anesthesiology**, v.80, n.1057–1072, 1994.
- 1089 SALGADO, P.F.S.; SABBAG, A.T.; SILVA, P.C.D.; BRIENZE, S.L.A.; DALTO, H.P.;
1090 MÓDOLO, N.S.P.; NASCIMENTO JR, P. Synergistic effect between
1091 dexmedetomidine and 0.75% ropivacaine in epidural anesthesia. **Revista da**
1092 **Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 2, p. 110-115, 2008.
- 1093 SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. Anestésicos locais. In: Tranquilli WJ, Thurmon
1094 JC, Grimm KA (eds). Lumb & Jones' Anesthesiologia e Analgesia Veterinária (4th
1095 edn). São Paulo, Brasil: Roca. p. 428-454, 2013.
- 1096 SHAIKH, S.I.; REVUR, L.R.; MALLAPPA, M. Comparison of epidural clonidine and
1097 dexmedetomidine for perioperative analgesia in combined spinal epidural anesthesia
1098 with intrathecal levobupivacaine: A randomized controlled double-blind study.
1099 **Anesthesia, Essays and Researches**, v.11, n.2, p.503, 2017.
- 1100 SCHÄFFER, D.P.H.; ARAUJO, N.L.L.C.; OTERO, A.R.; DÓREA NETO, F.D.A.;
1101 BARBOSA, V.F.; MARTINS FILHO, E.F.; ORIÁ, A.P. Cardiorespiratory effects of
1102 epidural anesthesia using lidocaine with morphine or dexmedetomidine in capuchin
1103 monkeys (*Sapajus* sp.) undergoing bilateral tubal ligation surgery, anesthetized with
1104 isoflurane. **Journal of Medical Primatology**, v.46, n.6, p.311-319, 2017.
- 1105 SCHEININ, M.; PIHLAVISTO, M. Molecular pharmacology of alpha-2 adrenoceptor
1106 agonists. **Baillière's Clinical Anaesthesiology** v.14, p.247-60, 2000.
- 1107 SMITH, M. S.; SCHAMBRA, U. B.; WILSON, K. H.; PAGE, S.O.; HULETTE, C.;
1108 LIGHT, A.R.; SCHINN, D.A. α 2-Adrenergic receptors in human spinal cord:
1109 specific localized expression of mRNA encoding α 2-adrenergic receptor subtypes
1110 at four distinct levels. **Molecular Brain Research**, v.34, p.109-117, 1995.
- 1111 STANLEY, T. H.; LIU, W. S.; WEBSTER, L. R.; JOHANSEN, R. K. Haemodynamic
1112 effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. **Canadian Anaesthetists'**
1113 **Society Journal**, v.27, n.1, p.52-57, 1980.

1114 SOUZA, S.S.; INTELISANO, T.R.; DE BIAGGI, C.P.; MOURA, C.A.; SELMI, A.L.;
 1115 DIAS, R.A.; CORTOPASSI, S.R. Cardiopulmonary and isoflurane-sparing effects
 1116 of epidural or intravenous infusion of dexmedetomidine in cats undergoing surgery
 1117 with epidural lidocaine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.37, n.2, p.106-
 1118 115, 2010.

1119 TALKE, P.; CHEN, R.; THOMAS, B.; AGGARWALL, A.; GOTTLIEB, A.;
 1120 THORBORG, P.; KALLIO, A. The hemodynamic and adrenergic effects of
 1121 perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. **Anesthesia &**
 1122 **Analgesia**, v. 90, n.4, p.834-839, 2000.

1123 TALLANT, A.; AMBROS, B.; FREIRE, C.; SAKALS, S. Comparison of intraoperative
 1124 and postoperative pain during canine ovariohysterectomy and ovariectomy. **The**
 1125 **Canadian Veterinary Journal**, v.57, n.7, p.741, 2016.

1126 TORSKE, K.E.; DYSON, D.H.; PETTIFER, G. End tidal halothane concentration and
 1127 postoperative analgesia requirements in dogs: A comparison between intravenous
 1128 oxymorphone and epidural bupivacaine alone and in combination with
 1129 oxymorphone. **The Canadian Veterinary Journal**, v.39, p.361-369, 1998.

1130 TUNG, A.S.; YAKSH, T.L. The antinociceptive effects of epidural opiates in the cat:
 1131 studies of the pharmacology and the effects of lipophilicity in spinal analgesia. **Pain**,
 1132 v.12, p.343-356, 1982.

1133 VALVERDE, A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. **Veterinary Clinics**
 1134 **Small Animal**, v.38, p.1205-1230, 2008.

1135 VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em
 1136 cães. **Ciência Rural**, v.32, p.347-355, 2002.

1137 WEERINK, M.A.; STRUYS, M.M.; HANNIVOORT, L.N.; BARENDT, C.R.;
 1138 ABSALOM, A.R.; COLIN, P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of
 1139 dexmedetomidine. **Clinical Pharmacokinetics**, v.56, n.8, p. 893-913, 2017.

1140

1141



Termo de Consentimento para Participação Experimental

ESTUDO: “Anestesia peridural com levobupivacaína isolada ou associada à metadona ou dexmedetomidina em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral”.

Eu (nome completo), _____
domiciliado a _____,
portador do RG _____, CPF _____, nascido em
____/____/____, concordo de livre e espontânea vontade que o meu animal de
nome _____, idade _____, raça _____ seja
submetido ao procedimento cirúrgico terapêutico de mastectomia total
unilateral que envolverá o estudo na área de anestesia denominado
**“Anestesia peridural com levobupivacaína isolada ou associada à
metadona ou dexmedetomidina em cadelas submetidas à
mastectomia total unilateral”.**

Declaro que obtive todas as informações necessárias, assim como todo o
esclarecimento quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente de que:

- 1) Riscos cirúrgicos e anestésicos aos quais meu animal precisará ser submetido;
- 2) As informações sobre o meu animal serão utilizadas para um procedimento experimental;
- 3) Fotos do meu animal poderão ser utilizadas em textos informativos ou apresentações conforme os autores do experimento julgarem necessário;
- 4) Os dados pessoais do proprietário permanecerão em sigilo.



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



Responsáveis pelo projeto:

Mestranda Simone Marques Caramalac

Prof. Dr. Fabrício de Oliveira Frazílio

Dra. Verônica Batista de Albuquerque (Pesquisadora Fundect/CNPq)

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia - FAMEZ

Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição: 690/2015

Campo Grande, _____ de _____ de _____

Assinatura do Proprietário:

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA FAMEZ

Cidade Universitária, s/n - Caixa Postal 549 - Fone: (67) 3345-3600 - Fax (67) 3345-3600
79070-900 * Campo Grande (MS) * <http://www.ufms.br> e-mail: gab.famez@ufms.br



C E R T I F I C A D O

Certificamos que o projeto intitulado "Anestesia Epidural com Levobupivacaína Associada à Metadona ou Dexmedetomidina em Cadelas Submetidas à Mastectomia Total Unilateral", Protocolo nº 690/2015 sob a responsabilidade de Fabrício de Oliveira Frazillo - que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, em reunião ordinária do dia 30 de junho de 2015.

Vigência do Projeto	01/09/2015 a 31/07/2016
Espécie/Linhagem ou Raça	<i>Canis lupus familiaris</i> / Sem Raça Definida
Números de Animais	24
Peso/Idade	10 a 20 kg / 6 a 10 anos
Sexo	Fêmea
Origem (fornecedor)	Ambulatório do Hospital Veterinário da FAMEZ/UFMS

Joice Gtein
Coordenadora da CEUA/UFMS
Campo Grande, 06 de novembro de 2017.

2ª. via emitida em 06/11/2017.

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA
<http://www.propp.ufms.br/ceua>
ceua.propp@ufms.br
Fone: (67) 3345-7925

Normas para Publicação – Arquivo Brasileiro De Medicina Veterinária E Zootecnia

Preparação dos textos para publicação

Os artigos devem ser redigidos em português ou inglês, na forma impessoal.

Formatação do texto

O texto NÃO deve conter subitens em nenhuma das seções do artigo, deve ser apresentado em arquivo Microsoft Word e anexado como “Main Document” (Step 6), no formato A4, com margem de 3cm (superior, inferior, direita e esquerda), na fonte Times New Roman, no tamanho 12 e no espaçamento de entrelinhas 1,5, em todas as páginas e seções do artigo (do título às referências), com linhas numeradas.

Não usar rodapé. Referências a empresas e produtos, por exemplo, devem vir, obrigatoriamente, entre parêntesis no corpo do texto na seguinte ordem: nome do produto, substância, empresa e país.

Seções de um artigo

Título: Em português e em inglês. Deve contemplar a essência do artigo e não ultrapassar 50 palavras.

Autores e Filiação: Os nomes dos autores são colocados abaixo do título, com identificação da instituição a qual pertencem. O autor e o seu e-mail para correspondência devem ser indicados com asterisco somente no “Title Page” (Step 6), em arquivo Word.

Resumo e Abstract: Deve ser o mesmo apresentado no cadastro contendo até 200 palavras em um só parágrafo. Não repetir o título e não acrescentar revisão de literatura. Incluir os principais resultados numéricos,

1174 citando-os sem explicá-los, quando for o caso. Cada frase deve conter uma
1175 informação completa.

1176 **Palavras-chave e Keywords:** No máximo cinco e no mínimo duas*.

1177 * na submissão usar somente o Keyword (Step 2) e no corpo do artigo constar
1178 tanto keyword (inglês) quanto palavra-chave (português), independente do
1179 idioma em que o artigo for submetido.

1180 **Introdução:** Explanação concisa na qual os problemas serão
1181 estabelecidos , bem como a pertinência, a relevância e os objetivos do trabalho.
1182 Deve conter poucas referências, o suficiente para balizá-la.

1183 **Material e Métodos:** Citar o desenho experimental, o material envolvido,
1184 a descrição dos métodos usados ou referenciar corretamente os métodos já
1185 publicados. Nos trabalhos que envolvam animais e/ou organismos
1186 geneticamente modificados deverão constar obrigatoriamente o número do
1187 Certificado de Aprovação do CEUA. (verificar o Item Comitê de Ética).

1188 **Resultados:** Apresentar clara e objetivamente os resultados encontrados.

1189 **Tabela.** Conjunto de dados alfanuméricos ordenados em linhas e colunas.
1190 Usar linhas horizontais na separação dos cabeçalhos e no final da tabela. O título
1191 da tabela recebe inicialmente a palavra Tabela, seguida pelo número de ordem
1192 em algarismo arábico e ponto (ex.: Tabela 1.). No texto, a tabela deve ser referida
1193 como Tab seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Tab. 1), mesmo quando
1194 referir-se a várias tabelas (ex.: Tab. 1, 2 e 3). Pode ser apresentada em
1195 espaçamento simples e fonte de tamanho menor que 12 (o menor tamanho
1196 aceito é oito). A legenda da Tabela deve conter apenas o indispensável para o
1197 seu entendimento. As tabelas devem ser obrigatoriamente inseridas no corpo do
1198 texto de preferência após a sua primeira citação.

1199 **Figura.** Compreende qualquer ilustração que apresente linhas e pontos:
1200 desenho, fotografia, gráfico, fluxograma, esquema etc. A legenda recebe
1201 inicialmente a palavra Figura, seguida do número de ordem em algarismo
1202 arábico e ponto (ex.: Figura 1.) e é citada no texto como Fig seguida de ponto e
1203 do número de ordem (ex.: Fig.1), mesmo se citar mais de uma figura (ex.: Fig. 1,
1204 2 e 3). Além de inseridas no corpo do texto, fotografias e desenhos devem

também ser enviados no formato JPG com alta qualidade, em um arquivo zipado, anexado no campo próprio de submissão, na tela de registro do artigo. As figuras devem ser obrigatoriamente inseridas no corpo do texto de preferência após a sua primeira citação.

Nota: Toda tabela e/ou figura que já tenha sido publicada deve conter, abaixo da legenda, informação sobre a fonte (autor, autorização de uso, data) e a correspondente referência deve figurar nas Referências.

Discussão: Discutir somente os resultados obtidos no trabalho. (Obs.: As seções Resultados e Discussão poderão ser apresentadas em conjunto a juízo do autor, sem prejudicar qualquer uma das partes).

Conclusões: As conclusões devem apoiar-se nos resultados da pesquisa executada e serem apresentadas de forma objetiva, SEM revisão de literatura, discussão, repetição de resultados e especulações.

Agradecimentos: Não obrigatório. Devem ser concisamente expressados.

Referências: As referências devem ser relacionadas em ordem alfabética, dando-se preferência a artigos publicados em revistas nacionais e internacionais, indexadas. Livros e teses devem ser referenciados o mínimo possível, portanto, somente quando indispensáveis. São adotadas as normas gerais da ABNT, adaptadas para o ABMVZ, conforme exemplos:

Como referenciar:

1. Citações no texto

A indicação da fonte entre parênteses sucede à citação para evitar interrupção na sequência do texto, conforme exemplos:

- autoria única: (Silva, 1971) ou Silva (1971); (Anuário..., 1987/88) ou Anuário... (1987/88);

- dois autores: (Lopes e Moreno, 1974) ou Lopes e Moreno (1974);

- mais de dois autores: (Ferguson et al., 1979) ou Ferguson et al. (1979);

- mais de um artigo citado: Dunne (1967); Silva (1971); Ferguson et al. (1979) ou (Dunne, 1967; Silva, 1971; Ferguson et al., 1979), sempre em ordem cronológica ascendente e alfabética de autores para artigos do mesmo ano.

- Citação de citação. Todo esforço deve ser empreendido para se consultar o documento original. Em situações excepcionais pode-se reproduzir a informação já citada por outros autores. No texto, citar o sobrenome do autor do documento não consultado com o ano de publicação, seguido da expressão citado por e o sobrenome do autor e ano do documento consultado. Nas Referências deve-se incluir apenas a fonte consultada.

- Comunicação pessoal. Não faz parte das Referências. Na citação coloca-se o sobrenome do autor, a data da comunicação, nome da Instituição à qual o autor é vinculado.

2. Periódicos (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores et al.):

- ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO BRASIL. v.48, p.351, 1987-88.

- FERGUSON, J.A.; REEVES, W.C.; HARDY, J.L. Studies on immunity to alphaviruses in foals. Am. J. Vet. Res., v.40, p.5-10, 1979.

- HOLENWEGER, J.A.; TAGLE, R.; WASERMAN, A. et al. Anestesia general del canino. Not. Med. Vet., n.1, p.13-20, 1984.

3. Publicação avulsa (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores et al.):

- DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. 981p.

- 1262 - LOPES, C.A.M.; MORENO, G. Aspectos bacteriológicos de
1263 ostras, mariscos e mexilhões. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE
1264 MEDICINA VETERINÁRIA, 14., 1974, São Paulo. Anais... São
1265 Paulo: [s.n.] 1974. p.97. (Resumo).
- 1266 - MORRIL, C.C. Infecciones por clostridios. In: DUNNE, H.W. (Ed).
1267 Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. p.400-415.
- 1268 - NUTRIENT requirements of swine. 6.ed. Washington: National
1269 Academy of Sciences, 1968. 69p.
- 1270 - SOUZA, C.F.A. Produtividade, qualidade e rendimentos de
1271 carcaça e de carne em bovinos de corte. 1999. 44f. Dissertação
1272 (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária,
1273 Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- 1274

1275 **4. Documentos eletrônicos** (até quatro autores citar todos. Acima de
1276 quatro autores citar três autores et al.):

- 1277 - QUALITY food from animals for a global market. Washington:
1278 Association of American Veterinary Medical College, 1995.
1279 Disponível em: <<http://www.org/critca16.htm>>. Acessado em: 27
1280 abr. 2000.
- 1281 - JONHNSON, T. Indigenous people are now more combative,
1282 organized. Miami Herald, 1994. Disponível em:
1283 <<http://www.summit.fiu.edu/MiamiHerId-Summit-RelatedArticles/>>.
1284 Acessado em: 5 dez. 1994.

1285

1286