

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**Comparação da eficácia analgésica da morfina versus metadona, associadas à dexmedetomidina, em gatas submetidas à ovariectomia: estudo clínico, prospectivo e randomizado.**

Autora: Bárbara Silva Correia  
Orientador: Eduardo Raposo Monteiro

Porto Alegre  
2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

Comparação da eficácia analgésica da morfina versus metadona, associadas à dexmedetomidina, em gatas submetidas à ovariectomia: estudo clínico, prospectivo e randomizado.

Autora: Bárbara Silva Correia  
Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências  
Veterinárias na área de Anestesiologia  
Veterinária  
Orientador: Eduardo Raposo Monteiro

Porto Alegre  
2023

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

### CIP - Catalogação na Publicação

Correia, Bárbara Silva

Comparação da eficácia analgésica da morfina versus metadona, associadas à dexmedetomidina, em gatas submetidas à ovariectomia: estudo clínico, prospectivo e randomizado / Bárbara Silva Correia. -- 2023.

35 f.

Orientador: Eduardo Raposo Monteiro.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Anestesiologia Veterinária. I. Raposo Monteiro, Eduardo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bárbara Silva Correia

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA ANALGÉSICA DA MORFINA VERSUS METADONA,  
ASSOCIADAS À DEXMEDETOMIDINA, EM GATAS SUBMETIDAS À  
OVARIOHISTERECTOMIA: ESTUDO CLÍNICO, PROSPECTIVO E RANDOMIZADO.

Aprovada em

APROVADO POR:

---

Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro  
Orientador e Presidente da Comissão

---

Dra. Natache Arouca Garofalo  
Membro da Comissão

---

Dra. Luciana Branquinho Queiroga  
Membro da Comissão

---

Prof. Dr. Paulo Vinicius Mortensen Steagall  
Membro da Comissão

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, Rose, Pedro e Luis por serem meu porto seguro.

Ao meu orientador, prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro pela orientação desde a elaboração do projeto, na execução do estudo e por compartilhar seu tempo e conhecimento na elaboração dessa dissertação. Agradeço também por ter aberto tantas portas para mim, desde a graduação. Por fim, agradeço por ser mais que um excelente orientador, um amigo.

À equipe do projeto: Ivy, João e Lívia, por me ajudarem durante toda fase de execução do projeto, e também por estarem comigo como apoio emocional durante todo esse período. Com sua alegria, disponibilidade, competência e cumplicidade tornaram esse projeto possível.

Em especial um agradecimento ao meu amigo João Victor. Pela ajuda essencial no projeto, e por toda parceria que vai para além do ambiente acadêmico, e que nesse ano completa 10 anos.

Aos alunos Roberto, Robson e Taiane, por disponibilizarem seu tempo, energia e interesse em auxiliar nas atividades do projeto.

Aos colegas da pós-graduação: Haiumy, Fábio e Izadora, que mesmo não participando diretamente do projeto, se fizeram presentes no dia a dia.

Ao Setor de Ensino e Pesquisas Cirúrgicas e à sua coordenadora Dra. Luciana Branquinho Queiroga. Em especial a todos os funcionários que trabalham no setor possibilitando um ambiente limpo e organizado para realização das cirurgias e acomodação dos animais.

Ao Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (LACVET-UFRGS), no nome da prof. Dra. Stella de Faria Valle, que realizaram os exames pré-operatórios de todos os animais do projeto.

Ao Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS e seus funcionários.

À Faculdade de Veterinária da UFRGS, onde me formei médica veterinária e para onde retornei para o mestrado.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da UFRGS e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

Ao prof. Dr. Claudio Wageck Canal, pela ajuda na fase inicial do mestrado.

Aos meus amigos que me acompanham, torcem por mim, e estão comigo durante todo esse processo.

A todos os tutores que aceitaram participar do projeto e que confiaram em mim para cuidar dos seus amores, suas gatas de estimação.

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi comparar a resposta nociceptiva trans-operatória e analgesia pós-operatória em gatas premedicadas com dexmedetomidina isoladamente, associada à metadona ou morfina, e submetidas à ovariectomia (OH) eletiva. **Materiais e métodos:** Esse foi um estudo clínico, prospectivo, randomizado e cego. As gatas foram distribuídas aleatoriamente em três grupos: DEX (dexmedetomidina 7 µg/kg,  $n = 12$ ), DEXMET (dexmedetomidina 7 µg/kg associada à metadona 0,3 mg/kg,  $n = 13$ ) e DEXMOR (dexmedetomidina 7 µg/kg associada à morfina 0,3 mg/kg,  $n = 14$ ), administrado via intramuscular como medicação pré-anestésica (MPA). Foi administrado meloxicam 0,1 mg/kg via subcutânea no período pré-operatório em todos os animais. Foram registrados dose de propofol, tempos perioperatórios, variáveis cardiovasculares, respiratórias e fração expirada de sevoflurano (ETsevo) em diferentes momentos cirúrgicos. No período pós-operatório, foram avaliados os escores de dor utilizando as escalas *Glasgow Feline Composite Measure Pain Scale* (Glasgow CMPS) e *Feline Grimace Scale* (FGS) e os escores de sedação. Os registros foram realizados no momento basal e com 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas após a extubação, e também registrado o requerimento de resgates analgésicos, utilizado como critério pontuação  $\geq 5$  na escala Glasgow CMPS. **Resultados:** Seis gatas do grupo DEX necessitaram de resgate analgésico (50%), 3 no grupo DEXMET (23%) e 4 no grupo DEXMOR (29%). Após 1 hora de pós-operatório, os escores de dor (mediana [intervalo interquartil]) pelas escalas Glasgow CMPS e FGS foram significativamente menores no grupo DEXMET (Glasgow, 1 [0-3]; FGS, 2 [1-3]) comparado ao grupo DEX (Glasgow, 4 [1-9]; FGS, 5 [2-7]), mas não em relação ao DEXMOR (Glasgow, 3 [1-4]; FGS, 4 [2-5]). Após 3 horas de pós-operatório, o escore FGS do grupo DEXMET (1 [1-2]) foi significativamente menor comparado aos grupos DEX (2 [2-3]) e DEXMOR (3 [2-3]). Os valores de pressão arterial sistólica (PAS) foram significativamente menores no grupo DEXMET comparado ao grupo DEX em T0 ( $91 \pm 14$  versus  $106 \pm 12$ ) e T1 ( $87 \pm 9$  versus  $104 \pm 10$ ), e significativamente menores no grupo DEXMOR comparado ao grupo DEX em T4 ( $115 \pm 20$  versus  $134 \pm 16$ ) e T5 ( $95 \pm 15$  versus  $114 \pm 18$ ). Os valores de ETsevo (%) foram significativamente menores no grupo DEXMET comparado ao grupo DEX em T1 ( $1,7 \pm 0,4$  versus  $2,0 \pm 0,3$ ), T2 ( $1,7 \pm 0,4$  versus  $2,1 \pm 0,4$ ), T3 ( $1,8 \pm 0,4$  versus  $2,2 \pm 0,3$ ), T4 ( $1,9 \pm 0,3$  versus  $2,2 \pm 0,3$ ) e T5 ( $1,6 \pm 0,4$  versus  $2,0 \pm 0,3$ ), e significativamente menor no grupo DEXMOR comparado ao grupo DEX em T5 ( $1,7 \pm 0,5$  versus  $2,0 \pm 0,3$ ). O grupo DEXMET apresentou tempo significativamente menor até posição quadrupedal (8 [4-13] minutos), comparado ao grupo DEXMOR (17 [9-43] minutos) e DEX (21 [17-27] minutos). **Conclusão:** A associação de opioides à dexmedetomidina está associada a menor resposta cardiovascular ao estímulo nociceptivo e menor requerimento de anestésico inalatório quando comparados a utilização de dexmedetomidina isoladamente. O protocolo DEXMET está associado à recuperação anestésica mais rápida, menores escores de dor nas primeiras horas de pós-operatório e tendência a menor requerimento de resgate analgésico comparado ao grupo DEX, sugerindo benefícios da utilização da metadona em protocolos anestésicos para gatas submetidas à OH.

Palavras-chave: Opioides. Felinos. Dor. Anestesia sem opioides.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to compare the intraoperative nociceptive response and postoperative analgesia in female cats premedicated with dexmedetomidine alone, combined with methadone or morphine, that underwent ovariohysterectomy (OH). This was a clinical, prospective, randomized, blinded study **Materials and methods:** Cats were randomly allocated into three premedication treatments: DEX (dexmedetomidine 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $n = 12$ ), DEXMET (dexmedetomidine 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  combined with methadone 0.3 mg/kg,  $n = 13$ ) and DEXMOR (dexmedetomidine 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  combined with morphine 0.3 mg/kg,  $n = 14$ ). Meloxicam 0.1 mg/kg was administered subcutaneously in the preoperative period to all cats. Propofol dose, perioperative times, cardiovascular and respiratory variables, and the expired fraction of sevoflurane (ETsevo) were recorded at different surgical times. Postoperatively, pain scores were assessed using the Glasgow Feline Composite Measure Pain Scale (Glasgow CMPS) and the Feline Grimace Scale (FGS), and sedation scores were also assessed. Evaluations were performed at baseline and at 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours after extubation, and the requirement for analgesic rescue was also recorded, considering a Glasgow CMPS score  $\geq 5$ . **Results:** Six cats in the DEX group needed analgesic rescue (50%), 3 in the DEXMET group (23%) and 4 in the DEXMOR group (29%). One hour postoperatively, pain scores (median [interquartile range]) using the Glasgow CMPS and FGS scales were significantly lower in the DEXMET group (Glasgow, 1 [0-3]; FGS, 2 [1-3]) compared to the DEX group (Glasgow, 4 [1-9]; FGS, 5 [2-7]), but not compared to DEXMOR (Glasgow, 3 [1-4]; FGS, 4 [2-5]). Three hours postoperatively, the FGS score for the DEXMET group (1 [1-2]) was significantly lower compared to the DEX (2 [2-3]) and DEXMOR (3 [2-3]) groups. Systolic arterial pressure values were significantly lower in the DEXMET group compared to the DEX group at T0 ( $91 \pm 14$  versus  $106 \pm 12$ ) and T1 ( $87 \pm 9$  versus  $104 \pm 10$ ), and significantly lower in the DEXMOR group compared to the DEX group at T4 ( $115 \pm 20$  versus  $134 \pm 16$ ) and T5 ( $95 \pm 15$  versus  $114 \pm 18$ ). ETsevo values (%) were significantly lower in the DEXMET group compared to the DEX group at T1 ( $1.7 \pm 0.4$  versus  $2.0 \pm 0.3$ ), T2 ( $1.7 \pm 0.4$  versus  $2.1 \pm 0.4$ ) T3 ( $1.8 \pm 0.4$  versus  $2.2 \pm 0.3$ ), T4 ( $1.9 \pm 0.3$  versus  $2.2 \pm 0.3$ ) and T5 ( $1.6 \pm 0.4$  versus  $2.0 \pm 0.3$ ), and significantly lower in the DEXMOR group compared to the DEX group at T5 ( $1.7 \pm 0.5$  versus  $2.0 \pm 0.3$ ). The DEXMET group presented significantly shorter time to standing (8 [4-13] minutes), compared to the DEXMOR (17 [9-43] minutes) and DEX (21 [17-27] minutes) groups. **Conclusion:** The combination of opioids with dexmedetomidine was associated with a lower cardiovascular response to nociceptive stimuli and a lower requirement for inhalational anesthetics when compared to the use of dexmedetomidine alone. The DEXMET protocol is associated with faster anesthetic recovery, lower pain scores in the first postoperative hours and a trend to lower analgesic rescue requirements compared to the DEX group, suggesting a benefit of including methadone in anesthetic protocols for cats undergoing OH.

Keywords: Opioids. Feline. Pain. Opioid-free anesthesia.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Animais .....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Delineamento e grupos experimentais .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3 Procedimento experimental .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4 Avaliação da dor e sedação pós-operatórias.....</b>	<b>13</b>
<b>2.5 Resgate analgésico.....</b>	<b>13</b>
<b>2.6 Análise estatística .....</b>	<b>13</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>15</b>
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>29</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A ovariectomia (OH) é a cirurgia eletiva mais realizada em gatas. Embora seja rotineira e considerada de baixa complexidade, é um procedimento de elevado estímulo nociceptivo e está associada à dor moderada no período pós-operatório (MONTEIRO *et al.*, 2022). A dor é um processo multifatorial e engloba componentes sensoriais, cognitivos e afetivos (WILLIAMS; CRAIG, 2016), tornando-a uma experiência muito individual. Somado a isso, existe grande variabilidade na resposta cardiovascular e respiratória frente ao estímulo nociceptivo, e quanto aos escores de dor e requerimento de resgate analgésico no período pós-operatório para cirurgias de OH (NICÁCIO *et al.*, 2020; SHAH *et al.*, 2018; STEAGALL *et al.*, 2018). Essas variações podem ser influenciadas pela técnica cirúrgica empregada (XU; BRENNAN, 2010), por fatores individuais de sensibilidade à dor, pela condição prévia do paciente e pelo protocolo analgésico estabelecido (MONTEIRO *et al.*, 2022).

Diversos estudos foram realizados a fim de elucidar que protocolos proporcionam analgesia mais eficaz, reduzindo a resposta nociceptiva e a dor pós-operatória (FUDGE *et al.*, 2019; MAHDMINA *et al.*, 2020; SHAH *et al.*, 2018; TOBIAS; HARVEY; BYARLAY, 2006). Poucos estudos, porém, compararam a utilização de opioides com a sua não utilização num contexto clínico, associado a técnicas multimodais, com avaliação de escalas de dor validadas. Em estudo anterior, foram comparados os efeitos analgésicos de um protocolo injetável composto por cetamina (4 mg/kg), midazolam (0,25 mg/kg) e dexmedetomidina (40 µg/kg), associado ou não à buprenorfina (20 µg/kg) para cirurgia de OH em gatas. Os animais que não receberam buprenorfina como parte do protocolo apresentar maiores escores de dor e necessitaram mais resgate analgésico do que os animais que receberam opioide (RUFIANGE *et al.*, 2022). As diretrizes do WSAVA recomendam que se utilize opioides como parte do protocolo para reduzir a severidade e persistência da dor pós-operatória, e que não havendo essa possibilidade, se utilize estratégia multimodal (MONTEIRO *et al.*, 2022).

Os analgésicos opioides são fármacos muito utilizados para esse tipo de procedimento, sobretudo os agonistas totais dos receptores  $\mu$ , tais como a morfina e a metadona, uma vez que promovem analgesia dose-dependente e são indicados para procedimentos associados a dor moderada a grave (MONTEIRO *et al.*, 2022). A morfina é considerada o opioide padrão ouro no tratamento da dor aguda. Em gatos, nas doses empregadas clinicamente (0,2-0,3 mg/kg) possui efeito antinociceptivo, que pode durar até 4-6 horas (ROBERTSON *et al.*, 2003; STEAGALL *et al.*, 2006). Já a metadona, em doses clínicas (0,2-0,6 mg/kg), promove efeito antinociceptivo de até 4 horas (BORTOLAMI; LOVE, 2015). Alguns estudos foram

conduzidos com o objetivo de avaliar e comparar o efeito de diferentes analgésicos opioides em resposta ao estímulo nociceptivo (PYPENDOP; SHILO-BENJAMINI; ILKIW, 2016; STEAGAL *et al.*, 2006). Porém, em uma busca na literatura, não foram encontrados estudos comparando os efeitos cardiovasculares, respiratórios, escores de dor e necessidade de resgate analgésico com uso de escalas validadas entre esses dois fármacos em gatas submetidas à OH.

O objetivo deste estudo foi comparar a resposta nociceptiva trans-operatória e analgesia pós-operatória em gatas premedicadas com dexmedetomidina isoladamente, associada à metadona ou morfina, e submetidas à OH eletiva. As hipóteses desse estudo foram: 1) que animais que receberam as associações dexmedetomidina-metadona e dexmedetomidina-morfina apresentariam menor estímulo nociceptivo no período trans-operatório, menores escores de dor e menor necessidade de resgate analgésico no período pós-operatório, comparado aos animais que receberam dexmedetomidina isoladamente; 2) as variáveis trans-operatórias e avaliações pós-operatórias seriam similares nas gatas que receberam morfina e metadona como parte do protocolo anestésico.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) com o número de protocolo 41858 (APÊNDICE A). Os tutores estavam cientes quanto à participação no projeto de pesquisa e autorizaram por escrito a participação dos animais.

### 2.1 Animais

Foram recrutadas gatas para serem submetidas à cirurgia de OH letiva. Os animais foram provenientes da rotina do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS e passaram por consulta pré-operatória, na qual se realizou anamnese, exame físico e coleta de sangue para hemograma e exames bioquímicos.

Foram excluídas do estudo gatas com idade inferior a 6 meses ou superior a 10 anos de idade, com classificação de risco anestésico  $\geq$  II de acordo com os critérios ASA (*American Society of Anesthesiologists*), com anormalidades nos exames hematológicos, gatas prenhas ou lactantes, que tenham passado por tratamento analgésico no intervalo de 7 dias antes da cirurgia e aquelas de temperamento agressivo.

### 2.2 Delineamento e grupos experimentais

Esse foi um estudo clínico, prospectivo, randomizado e cego. Os animais foram alocados em três grupos, de acordo com a MPA a ser administrada. Foi gerado um plano de distribuição aleatória utilizando o site [www.randomization.com](http://www.randomization.com), alocando os animais em um de três grupos: DEX, que recebeu dexmedetomidina 7  $\mu$ g/kg (Dexdomitor, Zoetis, BR); DEXMET, que recebeu a associação dexmedetomidina 7  $\mu$ g/kg e metadona 0,3 mg/kg (Mytedom®, Cristália, BR); e DEXMOR, que recebeu dexmedetomidina 7  $\mu$ g/kg a associada à morfina 0,3 mg/kg (Dimorf 1%; Cristália). Todos os tratamentos foram aspirados em seringa única e administrado na musculatura posterior da coxa. Afim de manter o estudo encoberto, uma única pessoa tinha conhecimento sobre a alocação dos animais nos grupos, e foi responsável por preparar as seringas com os tratamentos. Juntamente à dexmedetomidina a ser administrada nos animais do grupo DEX, foi associada solução de NaCl 0,9% em volume equivalente à morfina ou metadona (0,03 mL/kg).

### 2.3 Procedimento experimental

Para o dia do procedimento foi solicitado jejum sólido de seis horas, sem restrição hídrica. Os animais foram acomodados individualmente em gatil silencioso, limpo, em conformidade com as boas práticas de manejo felino, com acesso a cobertores, brinquedos e caixa de areia. O ambiente foi enriquecido com o uso de Feliway (Feliway Classic®, CEVA Santé Animale, FR) e cada animal teve aclimatação de ao menos 30 minutos antes de iniciar a manipulação.

Após o período de aclimatação, foram mensurados os escores basais de dor e sedação e administrada MPA e, decorridos 15 minutos, introduzido cateter na veia cefálica, de forma asséptica, com cateter de calibre 22G (Nipro Safelet, Nipro Medical Corporation, BR). Neste momento foi administrado meloxicam 0,1 mg/kg (Elo-xicam Inj 0,2%, Chemitec, BR) pela via subcutânea (SC), realizada a tricotomia cirúrgica do abdômen e então o animal foi encaminhado para o centro cirúrgico.

Os animais foram pré-oxigenados por 3 minutos, via máscara facial, com oxigênio 100% em fluxo de 3 L/min. Para a indução anestésica, foi utilizado propofol (Propotil® 1%, Instituto BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda, BR) por via intravenosa (IV), administrado dose-efeito, até que houvesse relaxamento da cabeça, perda do tônus mandibular, do reflexo interdigital e palpebral medial, indicando plano anestésico adequado para intubação. Foi instilado 0,1 mL de lidocaína (Cloridrato de lidocaína 2%, HypoFarma, BR), como anestesia tópica laríngea e, após 1 minuto, foi realizada intubação orotraqueal com tubo traqueal com cuff de tamanho adequado para o paciente. O tubo foi conectado ao circuito anestésico sem reinalação (Baraka), com fluxo de oxigênio 100% ajustado para 300 mL/kg/min. Para manutenção da anestesia, foi fornecido sevoflurano (Sevocris, Cristália, BR) utilizando vaporizador calibrado (Novitech 15720, Novitech Equipamentos Médicos LTDA, Brasil) ajustado inicialmente em 2,6%. A concentração do sevoflurano foi ajustada para manter plano moderado de anestesia, caracterizado por rotação medial do globo ocular, ausência de reflexo palpebral e do tônus mandibular. Os animais foram posicionados em decúbito dorsal e iniciada a monitoração anestésica com monitor multiparamétrico (LifeWindow LW9xVET, Digicare Animal Health, USA). O oxímetro de pulso foi posicionado na língua e utilizado para monitoração da saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) e frequência de pulso. O eletrocardiograma foi posicionado nas axilas e região inguinal e utilizado na derivação II para monitoração do ritmo e frequência cardíaca (FC), sendo a mesma conferida pela frequência de pulso do oxímetro. O termômetro esofágico foi posicionado até altura da entrada do tórax para

monitoração da temperatura corpórea ( $T^{\circ}\text{C}$ ), e um colchão térmico (Colchonete Térmico, Brasmed, BR) foi utilizado para manutenção da temperatura entre 37,0 e 38,0  $^{\circ}\text{C}$ .

A frequência respiratória (FR), a pressão parcial de dióxido de carbono expirada ( $\text{PeCO}_2$ ) e a fração expirada de sevoflurano (ETsevo) foram mensuradas por um analisador de gases infravermelho (ILCA Sensor Module, Dräger, GER), que recolhia amostras de forma contínua (150 mL/min) por uma sonda cuja extremidade foi posicionada no terço proximal do tubo endotraqueal, próximo à conexão com o circuito anestésico. O analisador de gases passava por um processo de auto zero, no momento da sua inicialização e em intervalos pré-determinados pelo fabricante e somente eram aceitos os registros quando o status apresentado pelo analisador se encontrava em “*accuracy*”.

A PAS foi aferida de forma indireta com uso do Doppler vascular (Parks Medical Electronics, USA), utilizando manguito de largura correspondente a 40% da circunferência do membro torácico, posicionado na região proximal ao carpo. Após 3 aferições consecutivas, foi realizada a média aritmética dos valores sendo esta utilizada para a análise estatística.

Foi administrada solução de Ringer com lactato de sódio, na taxa de 3 mL/kg/h, administrado por uma bomba de infusão de seringa (RS700VET, RZ, São Paulo, BR), por via IV, durante toda a anestesia.

Após início da monitoração e estabilização do plano anestésico, foi aguardado um período de 10 minutos, em ETsevo estável, até o registro das variáveis em T0. A OH pela linha média foi realizada por uma mesma cirurgiã em todos os animais. Foram registrados os parâmetros fisiológicos nos seguintes momentos cirúrgicos: imediatamente antes da incisão de pele (T0), durante a incisão da parede da cavidade abdominal (T1), durante a ligadura dos pedículos ovarianos direito (T2) esquerdo (T3), e cérvix (T4), e durante a sutura de pele (T5). Ao fim do procedimento cirúrgico, foi cessado o fornecimento do anestésico inalatório para permitir a recuperação anestésica do paciente. A extubação foi realizada no momento em que houve o retorno do tônus da mandíbula e do reflexo palpebral. Foram registrados a duração da anestesia (da indução anestésica até a interrupção do fornecimento de sevoflurano), duração da cirurgia (da incisão até o fim da sutura de pele) e os tempos decorridos da descontinuação do fornecimento de sevoflurano até a extubação, decúbito esternal e posição quadrupedal. Foi avaliada também a qualidade da recuperação com o uso do escore de recuperação anestésica (ANEXO A). Caso o paciente apresentasse excitação neste momento, caracterizada por agressividade, vocalização e relutância à contenção, foi administrado dexmedetomidina na dose de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV.

## 2.4 Avaliação da dor e sedação pós-operatórias

As escalas utilizadas para avaliação de dor foram *Glasgow Feline Composite Measure Pain Scale* (Glasgow CMPS-Feline) (REID *et al.*, 2017), *Feline Grimace Scale* (FGS) (EVANGELISTA *et al.*, 2019) e para sedação, a escala numérica descritiva de sedação (ANEXO B) (MONTEIRO *et al.*, 2009).

As avaliações foram realizadas nos momentos basal (antes da MPA), 1 hora (M1), 2 horas (M2), 3 horas (M3), 4 horas (M4), 5 horas (M5) e 6 horas (M6) após a extubação. Uma única avaliadora, encoberta ao tratamento administrado, realizou as avaliações de dor pós-operatórias. A avaliadora era uma médica veterinária, com residência em anestesiologia veterinária e com experiência de quatro anos na área de anestesia veterinária. Previamente ao início do estudo, a avaliadora realizou treinamento com a CMPS-Feline em 20 gatos e treinamento online com a escala FGS ([www.felinegrimacescale.com](http://www.felinegrimacescale.com)).

## 2.5 Resgate analgésico

Como critério para intervenção, foi utilizado a pontuação  $\geq 5$  na escala Glasgow CMPS-Feline. O resgate analgésico pós-operatório foi a administração de metadona 0,1 mg/kg IV nos grupos DEX e DEXMET, e morfina 0,1 mg/kg IV no grupo DEXMOR. Os animais que receberam resgate foram mantidos em avaliação de dor e sedação até completar 6 horas de avaliação, embora os escores de dor e sedação após esse momento não tenham sido incluídos na análise. Após concluída avaliação de 6 horas, o estudo foi encerrado e os animais receberam tramadol (Cloridrato de tramadol, Teuto brasileiro SA, BR) 2 mg/kg IM, antes da alta hospitalar, independente da necessidade ou não de resgate analgésico.

## 2.6 Análise estatística

O cálculo amostral foi realizado utilizando o software GPower e foi determinado baseado nos valores trans-operatórios de FC e PAS ( $165 \pm 27$  bpm e  $123 \pm 24$  mmHg) relatados em um estudo anterior em gatas submetidas à OH sob anestesia com isoflurano (CARABEBA *et al.*, 2020). Para se detectar uma diferença de 20% entre dois grupos nos valores de FC e PAS, com poder de 80% e  $\alpha = 0,05$ , foram necessários 12 animais por grupo. Dessa forma, o recrutamento de animais para o estudo foi interrompido quando todos os grupos completaram 12 animais.

Para análise estatística foi utilizado o software estatístico GraphPad (Graphpad Prism 8.0.1). Para avaliação da normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Os dados demográficos paramétricos (peso, dose de propofol, tempos MPA-indução, indução-cirurgia, duração da cirurgia e tempo para extubação) foram comparados entre grupos utilizando a análise de variância (ANOVA), seguida do teste *post hoc* de Tukey.

Para comparação entre grupos quanto aos dados demográficos não paramétricos (idade, tempos de duração de anestesia, tempos até decúbito esternal, posição quadrupedal e alimentação, escores de acesso venoso e de qualidade de recuperação), foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn.

Para comparações dos dados transoperatórios (FC, PAS, FR,  $\text{PeCO}_2$ , ETsevo, temperatura), foi utilizada um modelo de efeitos mistos, considerando tratamento e momento como efeitos fixos e animal como efeito aleatório. O teste *post hoc* de Tukey foi usado para comparações entre os grupos em cada momento enquanto o teste *post hoc* de Dunnet foi usado para comparações de cada momento com o momento T0.

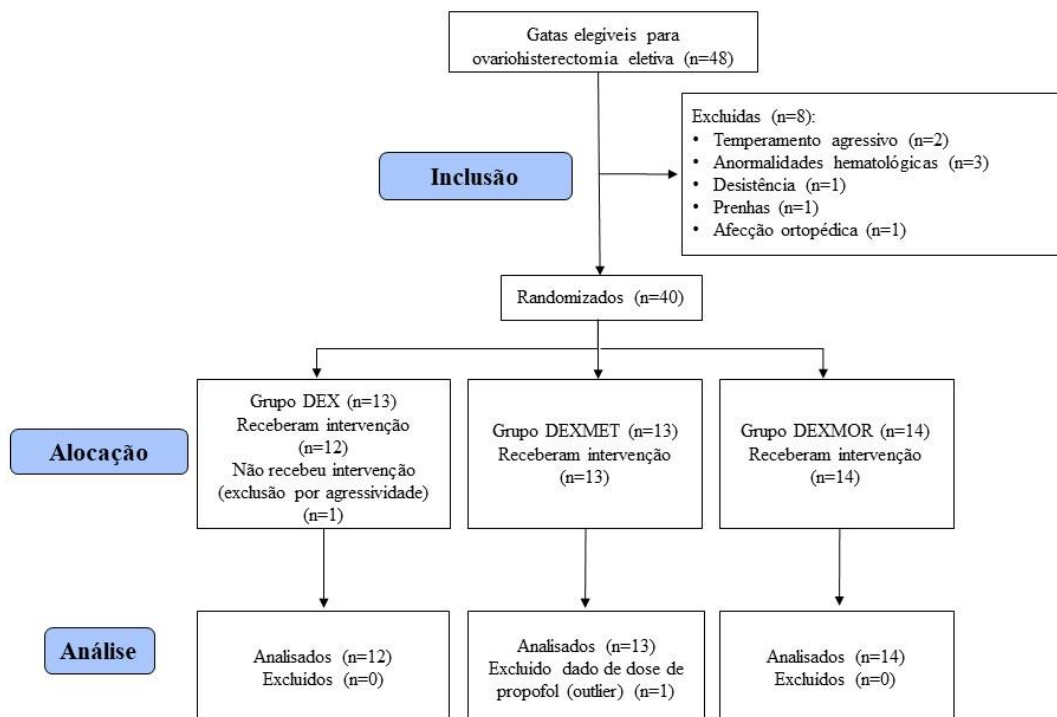
O teste de Kruskal Wallis e teste de Dunn foram usados para comparações entre os grupos em cada momento bem como entre os momentos *versus* basal nos escores de dor e de sedação. O número de animais necessitando resgate analgésico pós-operatório foi comparado entre os grupos usando o teste exato de Fischer. Os dados paramétricos são apresentados como a média ( $\pm$  desvio padrão) e os dados não paramétricos como a mediana (intervalo interquartil). O valor de  $p$  foi considerado significativo quando  $p < 0,05$ .

### 3 RESULTADOS

Quarenta e oito gatas foram consideradas elegíveis, 8 gatas foram excluídas e 39 concluíram o estudo (Figura 1), sendo 12 no grupo DEX, 13 no grupo DEXMET e 14 no grupo DEXMOR. Uma gata do grupo DEX necessitou dose de propofol de 12,5 mg/kg, a qual equivale a mais de 300% em relação à média dos demais 12 animais do mesmo grupo. Por meio do teste de Rout, a dose de propofol dessa gata foi identificada como outlier, sendo excluída da análise. Por essa razão, para a variável dose de propofol no grupo DEXMET, foram incluídos os dados de 12 animais na análise.

Os resultados referentes aos dados demográficos, dose de propofol e intervalos de tempo são apresentados na Tabela 1. Os animais do grupo DEXMET apresentaram menor peso comparado ao grupo DEX ( $p = 0,019$ ). O grupo DEXMET necessitou menor dose de propofol para indução anestésica, comparado ao grupo DEX ( $p = 0,010$ ) e houve uma tendência a uma menor dose de propofol no grupo DEXMOR em relação ao grupo DEX ( $p = 0,057$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos no tempo até a extubação. O grupo DEXMET apresentou menor tempo até o decúbito esternal, comparado ao grupo DEX ( $p = 0,020$ ), e menor tempo até a posição quadrupedal, comparado aos grupos DEX ( $p = 0,025$ ) e DEXMOR ( $p = 0,041$ ).

Figura 1 – Fluxograma seguindo os critérios do *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*.





Os dados sobre variáveis fisiológicas no período trans-operatório são apresentados nas Tabelas 2 e 3. Comparado ao T0, houve aumento da FC no grupo DEX em T1 ( $p = 0,004$ ), T2 ( $p < 0,0001$ ), T3 ( $p = 0,0001$ ), T4 ( $p < 0,0001$ ) e T5 ( $p = 0,0001$ ). No grupo DEXMET, a FC aumentou em T2 ( $p = 0,001$ ), T3 ( $p = 0,0003$ ), T4 ( $p = 0,0005$ ) e T5 ( $p = 0,001$ ). No grupo DEXMOR, houve aumento em relação ao T0 nos momentos T1 ( $p = 0,044$ ), T2, T3, T4 e T5 ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos nos valores de FC (Tabela 2).

Os valores de PAS aumentaram comparado ao T0 em T2 ( $p = 0,0005$ ), T3 ( $p < 0,0001$ ) e T4 ( $p = 0,0004$ ) no grupo DEX, em T2 ( $p = 0,022$ ), T3 ( $p = 0,0007$ ) e T4 ( $p = 0,001$ ) no grupo DEXMET e em T2 ( $p = 0,027$ ) e T3 ( $p = 0,005$ ) no grupo DEXMOR. O grupo DEXMET apresentou menores valores de PAS, quando comparado ao grupo DEX, nos momentos T0 ( $p = 0,022$ ) e T1 ( $p = 0,0005$ ), e o grupo DEXMOR apresentou menores valores comparados ao grupo DEX nos momentos T4 ( $p = 0,038$ ) e T5 ( $p = 0,019$ ). Quanto à variável SpO<sub>2</sub>, não houve diferença significativa em relação a T0 nem entre os grupos (Tabela 2).

A FR aumentou em relação ao T0 no momento T3 no grupo DEXMET ( $p = 0,013$ ) e nos momentos T2 ( $p = 0,024$ ) e T3 ( $p = 0,033$ ) no grupo DEXMOR. Quando comparados ao grupo DEX, o grupo DEXMET apresentou menores valores de FR em T0 ( $p = 0,009$ ), T1 ( $p = 0,010$ ) e T2 ( $p = 0,004$ ), enquanto o grupo DEXMOR apresentou menor valor em T0 ( $p = 0,036$ ). A respeito da PeCO<sub>2</sub>, houve redução em T3 ( $p = 0,010$ ), T4 ( $p = 0,028$ ) e T5 ( $p = 0,006$ ) no grupo DEXMET, e em T2 ( $p = 0,049$ ) e T5 ( $p = 0,047$ ) no grupo DEXMOR, quando comparados ao T0. O grupo DEXMET apresentou maiores valores de PeCO<sub>2</sub> em T0 ( $p = 0,007$ ), T1 ( $p = 0,038$ ), T2 ( $p = 0,002$ ), T3 ( $p = 0,030$ ) e T5 ( $p = 0,024$ ) comparado ao grupo DEX. Não houve diferença significativa na PeCO<sub>2</sub> entre os grupos DEXMET e DEXMOR, e nem entre os grupos DEXMOR e DEX (Tabela 3).

Os valores de ETsevo aumentaram ao longo do tempo no grupo DEX, quando comparados ao T0 em T1 ( $p = 0,0415$ ), T2 ( $p = 0,038$ ), T3 ( $p = 0,026$ ) e T4 ( $p = 0,010$ ). Os animais do grupo DEXMET apresentaram menor requerimento de sevoflurano comparados aos animais do grupo DEX nos tempos T1 ( $p = 0,050$ ), T2 ( $p = 0,026$ ), T3 ( $p = 0,044$ ), T4 ( $p = 0,029$ ) e T5 ( $p = 0,008$ ). Já o grupo DEXMOR apresentou menor requerimento de sevoflurano no momento T5 em relação ao grupo DEX ( $p = 0,024$ ) (Tabela 3).

Nos três grupos, houve redução da TR em todos os momentos comparado ao T0, mas não houve diferenças significativas entre os grupos. Os valores de  $p$  para as comparações em relação a T0 foram: grupo DEX, T1 ( $p = 0,042$ ), T2 ( $p = 0,006$ ), T3 ( $p = 0,0002$ ), T4 ( $p = 0,0001$ ) e T5 ( $p = 0,0006$ ); grupo DEXMET, T1 ( $p = 0,0005$ ), T2 ( $p = 0,0004$ ), T3 ( $p = 0,0001$ ),

T4 ( $p = 0,0002$ ) e T5 ( $p = 0,001$ ); e grupo DEXMOR, T1 ( $p = 0,0004$ ), T2 ( $p < 0,0001$ ), T3 ( $p < 0,0001$ ), T4 ( $p < 0,0001$ ) e T5 ( $p = 0,0002$ ) (Tabela 3).

Os escores de dor e sedação pós-operatória são apresentados na Tabela 4. Utilizando como critério a escala de Glasgow CMPS-Feline, ocorreu aumento do escore de dor comparado ao basal em M1 no grupo DEXMOR ( $p = 0,021$ ). O grupo DEXMET apresentou menor escore de dor na avaliação em M1 quando comparado ao grupo DEX ( $p = 0,048$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos DEXMET e DEXMOR, bem como entre os grupos DEXMOR e DEX.

Quando utilizada a FGS, o grupo DEX apresentou maiores escores de dor em M1 ( $p < 0,0001$ ) comparado ao valor basal. Já o grupo DEXMOR apresentou maiores escores de dor comparado ao basal em M1 ( $p < 0,0001$ ), M2 ( $p = 0,0003$ ) e M3 ( $p = 0,005$ ). O grupo DEXMET apresentou menor escore de dor comparado ao grupo DEX em M1 ( $p = 0,007$ ), e menores escores de dor em M3 comparado ao grupo DEX ( $p = 0,013$ ) e ao grupo DEXMOR ( $p = 0,014$ ).

Em todos os grupos foi identificado maior escore de sedação comparado ao basal na primeira hora ( $p < 0,0001$ ), e o grupo DEX apresentou maior escore de sedação comparado ao grupo DEXMET em M1 ( $p = 0,001$ ).

Com relação ao número de resgates analgésicos, 6 animais do grupo DEX (50%) necessitaram de resgate, e uma gata desse grupo necessitou dois resgates, em M1 e M3. No grupo DEXMOR, 4 gatas (29%) necessitaram resgate analgésico, e já no grupo DEXMET, 3 gatas (23%). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao número de resgates, embora haja uma tendência a maior número de resgates no grupo DEX comparado ao grupo DEXMET em M1, na qual cinco gatas necessitaram resgate no grupo DEX *versus* uma gata no grupo DEXMET ( $p = 0,073$ ). Caso o critério adotado para o resgate analgésico pós-operatório seguisse as recomendações da FGS, o resgate analgésico seria administrado em: 58% no grupo DEX, 15% no grupo DEXMET e 50% no grupo DEXMOR.

Tabela 1 - Dados demográficos, dose de propofol e intervalos de tempo em 39 gatas submetidas à OH, premedicadas com dexmedetomidina isoladamente (grupo DEX, n = 12), dexmedetomidina-metadona (grupo DEXMET, n = 13) ou dexmedetomidina-morfina (DEXMOR, n = 14) e submetidas à anestesia geral com sevoflurano. Os dados paramétricos estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão, e os dados não paramétricos como mediana (intervalo interquartil).

Variável	DEX	DEXMET	DEXMOR
Peso (kg)	3,2 $\pm$ 0,6	2,7 $\pm$ 0,4 <sup>†</sup>	2,8 $\pm$ 0,3
Idade (meses)	11 (6-29)	10 (6-12)	8 (7-10)
Dose de propofol (mg/kg)	5,0 $\pm$ 2,4	3,0 $\pm$ 1,0 <sup>†</sup>	3,5 $\pm$ 1,1
Tempo MPA-indução (minutos)	27 $\pm$ 4	27 $\pm$ 3	27 $\pm$ 3
Tempo indução-cirurgia (minutos)	21 $\pm$ 3	24 $\pm$ 5	24 $\pm$ 8
Duração da anestesia (minutos)	53 (51-57)	55 (51-63)	58 (53-66)
Duração da cirurgia (minutos)	30 $\pm$ 3	28 $\pm$ 4	31 $\pm$ 9
Tempo até extubação (minutos)	7 $\pm$ 3	4 $\pm$ 3	6 $\pm$ 4
Tempo até decúbito esternal (minutos)	18 (12-26)	8 (5-12) <sup>†</sup>	10 (6-21)
Tempo até quadrupedal (minutos)	21 (17-27)	8 (4-13) <sup>†</sup>	17 (9-43) <sup>††</sup>
Tempo até alimentação (minutos)	60 (60-75)	60 (60-60)	60 (60-180)
Escore de acesso venoso	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)
Escore de qualidade de recuperação	3 (1-3)	3 (2-3)	3 (2-3)

<sup>†</sup>: Diferença significativa comparado ao grupo DEX.

<sup>††</sup>: Diferença significativa comparado ao grupo DEXMET.

Tabela 2 – Valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) em 39 gatas submetidas à OH, premedicadas com dexmedetomidina isoladamente (grupo DEX, n = 12), dexmedetomidina-metadona (grupo DEXMET, n = 13) ou dexmedetomidina-morfina (DEXMOR, n = 14) e submetidas à anestesia geral com sevoflurano. T0: imediatamente antes da incisão de pele. T1: no momento da incisão de pele. T2: ligadura do pedículo ovariano direito. T3: ligadura do pedículo ovariano esquerdo. T4: ligadura da cérvix. T5: sutura de pele. Os dados paramétricos são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão, e os dados não paramétricos como mediana (intervalo interquartil).

Variável	Momento	DEX	DEXMET	DEXMOR
FC (bpm)	T0	106 $\pm$ 15	114 $\pm$ 15	113 $\pm$ 19
	T1	121 $\pm$ 17*	119 $\pm$ 20	122 $\pm$ 21*
	T2	153 $\pm$ 17*	155 $\pm$ 28*	158 $\pm$ 14*
	T3	153 $\pm$ 21*	166 $\pm$ 28*	158 $\pm$ 16*
	T4	149 $\pm$ 19*	165 $\pm$ 29*	160 $\pm$ 22*
	T5	141 $\pm$ 22*	143 $\pm$ 17*	150 $\pm$ 23*
PAS (mmHg)	T0	106 $\pm$ 12	91 $\pm$ 14 <sup>†</sup>	106 $\pm$ 20
	T1	104 $\pm$ 10	87 $\pm$ 9 <sup>†</sup>	98 $\pm$ 21
	T2	139 $\pm$ 24*	117 $\pm$ 27*	117 $\pm$ 25*
	T3	146 $\pm$ 24*	139 $\pm$ 28*	125 $\pm$ 29*
	T4	134 $\pm$ 16*	131 $\pm$ 22*	115 $\pm$ 20 <sup>†</sup>
	T5	114 $\pm$ 18	108 $\pm$ 21	95 $\pm$ 15 <sup>†</sup>
SPO <sub>2</sub> (%)	T0	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2
	T1	98 $\pm$ 2	99 $\pm$ 2	98 $\pm$ 1
	T2	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 1
	T3	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2
	T4	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 2
	T5	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 1

\*: Diferença significativa comparado ao T0 dentro do mesmo grupo.

<sup>†</sup>: Diferença significativa comparado ao grupo DEX.

<sup>††</sup>: Diferença significativa comparado ao grupo DEXMET.

Tabela 3 – Valores de frequência respiratória (FR), concentração expirada de dióxido de carbono (PeCO<sub>2</sub>), fração expirada de sevoflurano (FEsevo) e temperatura esofágica em 39 gatas submetidas à OH, premedicadas com dexmedetomidina isoladamente (grupo DEX, n = 12), dexmedetomidina-metadona (grupo DEXMET, n = 13) ou dexmedetomidina-morfina (DEXMOR, n = 14) e submetidas à anestesia geral com sevoflurano. T0: imediatamente antes da incisão de pele. T1: no momento da incisão de pele. T2: ligadura do pedículo ovariano direito. T3: ligadura do pedículo ovariano esquerdo. T4: ligadura da cérvix. T5: sutura de pele. Os dados paramétricos são apresentados como média ± desvio padrão, e os dados não paramétricos como mediana (intervalo interquartil).

Variável	Momento	DEX	DEXMET	DEXMOR
FR (mpm)	T0	32 ± 9	21 ± 7 <sup>†</sup>	23 ± 6 <sup>†</sup>
	T1	31 ± 10	20 ± 7 <sup>†</sup>	25 ± 10
	T2	37 ± 10	24 ± 6 <sup>†</sup>	30 ± 8*
	T3	36 ± 13	26 ± 8*	30 ± 9*
	T4	35 ± 13	27 ± 8	24 ± 9
	T5	30 ± 11	24 ± 6	27 ± 8
PeCO <sub>2</sub> (mmHg)	T0	32 ± 7	42 ± 6 <sup>†</sup>	37 ± 6
	T1	33 ± 7	41 ± 8 <sup>†</sup>	36 ± 7
	T2	29 ± 5	39 ± 7 <sup>†</sup>	33 ± 8*
	T3	28 ± 6	36 ± 8 <sup>††</sup>	33 ± 8
	T4	30 ± 6	36 ± 8*	34 ± 8
	T5	31 ± 5	37 ± 6 <sup>††</sup>	32 ± 6*
ETsevo (%)	T0	1,8 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,4
	T1	2,0 ± 0,3*	1,7 ± 0,4 <sup>†</sup>	1,8 ± 0,3
	T2	2,1 ± 0,4*	1,7 ± 0,4 <sup>†</sup>	1,8 ± 0,3
	T3	2,2 ± 0,3*	1,8 ± 0,4 <sup>†</sup>	1,9 ± 0,4
	T4	2,2 ± 0,3*	1,9 ± 0,3 <sup>†</sup>	2,0 ± 0,4
	T5	2,0 ± 0,3	1,6 ± 0,4 <sup>†</sup>	1,7 ± 0,5 <sup>†</sup>
Temperatura (°C)	T0	38,1 ± 0,7	38,1 ± 0,7	38,1 ± 0,7
	T1	37,8 ± 0,5*	37,7 ± 0,6*	37,7 ± 0,7*
	T2	37,6 ± 0,6*	37,6 ± 0,6*	37,5 ± 0,8*
	T3	37,4 ± 0,6*	37,5 ± 0,6*	37,3 ± 0,8*
	T4	37,3 ± 0,2*	37,4 ± 0,7*	37,2 ± 0,7*
	T5	37,2 ± 0,8*	37,3 ± 0,8*	37,2 ± 0,9*

\*: Diferença significativa comparado ao T0 dentro do mesmo grupo.

†: Diferença significativa comparado ao grupo DEX.

††: Diferença significativa comparado ao grupo DEXMET.

Tabela 4 - Mediana (intervalo interquartil) para os escores de dor e sedação pós-operatória mensurados com as escalas *Glasgow Composite Measure Pain Scale-Feline* (Glasgow CMPS), *Feline Grimace Scale* (FGS) e escala numérica de sedação em 39 gatas submetidas à OH, premedicadas com dexmedetomidina isoladamente (grupo DEX, n = 12), dexmedetomidina-metadona (grupo DEXMET, n = 13) ou dexmedetomidina-morfina (DEXMOR, n = 14) e submetidas à anestesia geral com sevoflurano. Basal: imediatamente antes da aplicação da medicação pré anestésica. M1: 1 hora pós extubação. M2: 2 horas pós extubação. M3: 3 horas pós extubação. M4: 4 horas pós extubação. M5: 5 horas pós extubação. M6: 6 horas pós extubação.

Escala	Basal	M1	M2	M3	M4	M5	M6
<b>Glasgow CMPS</b>							
DEX	1 (0-3) <sup>n=12</sup>	4 (1-9) <sup>n=12</sup>	2 (0-4) <sup>n=7</sup>	3 (1-3) <sup>n=6</sup>	1 (0-2) <sup>n=6</sup>	3 (1-3) <sup>n=6</sup>	2 (2-3) <sup>n=6</sup>
DEXMET	0 (0-3) <sup>n=13</sup>	1 <sup>†</sup> (0-3) <sup>n=13</sup>	3 (1-4) <sup>n=12</sup>	1 (0-3) <sup>n=11</sup>	1 (0-4) <sup>n=11</sup>	1 (1-3) <sup>n=11</sup>	1 (0-2) <sup>n=10</sup>
DEXMOR	1 (0-2) <sup>n=14</sup>	3* (1-4) <sup>n=14</sup>	1 (1-3) <sup>n=11</sup>	1 (1-2) <sup>n=10</sup>	1 (0-3) <sup>n=10</sup>	2 (0-3) <sup>n=10</sup>	2 (1-2) <sup>n=10</sup>
<b>FGS</b>							
DEX	1 (0-2) <sup>n=12</sup>	5* (2-7) <sup>n=12</sup>	2 (1-3) <sup>n=7</sup>	2 (2-3) <sup>n=6</sup>	2 (1-3) <sup>n=6</sup>	2 (1-2) <sup>n=6</sup>	2 (1-3) <sup>n=6</sup>
DEXMET	1 (0-2) <sup>n=13</sup>	2 <sup>†</sup> (1-3) <sup>n=13</sup>	2 (1-3) <sup>n=12</sup>	1 <sup>†</sup> (1-2) <sup>n=11</sup>	1 (0-3) <sup>n=11</sup>	2 (1-2) <sup>n=11</sup>	1 (1-2) <sup>n=10</sup>
DEXMOR	1 (0-1) <sup>n=14</sup>	4* (2-5) <sup>n=14</sup>	3* (2-4) <sup>n=11</sup>	3* <sup>††</sup> (2-3) <sup>n=10</sup>	2 (1-2) <sup>n=10</sup>	2 (1-2) <sup>n=10</sup>	2 (2-2) <sup>n=10</sup>
<b>Sedação</b>							
DEX	0 (0-0) <sup>n=12</sup>	4* (2-6) <sup>n=12</sup>	0 (0-1) <sup>n=7</sup>	0 (0-0) <sup>n=6</sup>	0 (0-0) <sup>n=6</sup>	0 (0-0) <sup>n=6</sup>	0 (0-0) <sup>n=6</sup>
DEXMET	0 (0-0) <sup>n=13</sup>	1* <sup>†</sup> (1-2) <sup>n=13</sup>	0 (0-1) <sup>n=12</sup>	0 (0-0) <sup>n=11</sup>	0 (0-0) <sup>n=11</sup>	0 (0-0) <sup>n=11</sup>	0 (0-0) <sup>n=10</sup>
DEXMOR	0 (0-0) <sup>n=14</sup>	3* (1-4) <sup>n=14</sup>	0 (0-2) <sup>n=11</sup>	0 (0-1) <sup>n=10</sup>	0 (0-0) <sup>n=10</sup>	0 (0-0) <sup>n=10</sup>	0 (0-0) <sup>n=10</sup>

\*: Diferença significativa comparado ao T0 dentro do mesmo grupo.

†: Diferença significativa comparado ao grupo DEX.

††: Diferença significativa comparado ao grupo DEXMET.

Tabela 5 - Número de animais que receberam resgate analgésico em cada avaliação pós-operatória em 39 gatas submetidas à OH, premedicadas com dexmedetomidina isoladamente (grupo DEX, n = 12), dexmedetomidina-metadona (grupo DEXMET, n = 13) ou dexmedetomidina-morfina (DEXMOR, n = 14) e submetidas à anestesia geral com sevoflurano. Os dados estão apresentados como número de animais que receberam resgate analgésico naquele momento (número acumulado de animais que receberam resgate até aquele momento). M1-M6: horas após a extubação.

Momento de avaliação	DEX	DEXMET	DEXMOR
M1	5 (5)	1 (1)	3 (3)
M2	1 (6)	1 (2)	1 (4)
M3	1 (6)	0 (2)	0 (4)
M4	0 (6)	0 (2)	0 (4)
M5	0 (6)	1 (3)	0 (4)
M6	0 (6)	0 (3)	0 (4)

## 4 DISCUSSÃO

No presente estudo foram comparados os efeitos antinociceptivo transoperatório e analgésico pós-operatório da utilização de dexmedetomidina associada ou não à morfina e metadona em gatas submetidas à OH. Todos os protocolos possibilitaram a realização do procedimento sem acentuada resposta nociceptiva, contudo a utilização de opioides apresentou algumas vantagens, como menores valores de pressão arterial, sugerindo menor resposta nociceptiva, menores doses de propofol para indução anestésica e menor requerimento de sevoflurano comparado ao grupo sem opioide. A metadona apresentou alguns benefícios, estando associada a recuperação anestésica mais rápida, menores escores de dor nas primeiras horas de pós-operatório e tendência a menor necessidade de resgate analgésico comparado ao grupo que recebeu dexmedetomidina isoladamente.

A utilização de dexmedetomidina associada à metadona como MPA reduziu em 40% a dose de propofol necessária para a indução anestésica quando comparado com o grupo DEX ( $p = 0,010$ ). Embora o grupo DEXMOR não tenha apresentado diferença significativa comparado ao grupo DEX ( $p = 0,057$ ), o uso de morfina promoveu uma redução de 30% na dose de propofol necessária. Dessa maneira, o uso de dexmedetomidina associada aos opioides metadona ou morfina como MPA, nas doses empregadas, apresentou efeito redutor na dose de propofol para indução anestésica. Esse resultado se assemelha ao observado em um estudo anterior, em que gatos que receberam a administração intramuscular de acepromazina (0,1 mg/kg) associada à morfina (0,2 mg/kg) ou a butorfanol (0,4 mg/kg), necessitaram dose de propofol 30% menor quando comparado ao grupo sem MPA (HALL; DUKE; TOWNSEND, 1999). Já em outro estudo, foram avaliados os efeitos da administração intramuscular de medetomidina isoladamente (30  $\mu$ g/kg) ou diferentes doses (10, 30 e 50  $\mu$ g/kg) associada à buprenorfina (20  $\mu$ g/kg) em gatas (GRINT; BURFORD; DUGDALE, 2009). Nesse estudo anterior, não houve diferença significativa entre os grupos, porém, quando se compara doses iguais de medetomidina, associada ou não à buprenorfina, foi necessário 40% da dose de propofol para indução anestésica no grupo com opioide (redução de 60% da dose). O que se busca com a redução da dose do agente indutor é minimizar seus efeitos adversos, tais como depressão cardiovascular e respiratória (TAYLOR; ROBERTSON, 2004), porém tal benefício não foi observado no presente estudo. O primeiro registro das variáveis fisiológicas foi feito ao menos 10 minutos após a indução anestésica, e não foi observado maior depressão cardiorrespiratória no grupo DEX nesse momento. Em estudo anterior, foram identificados efeitos depressores cardiovasculares, como redução da FC e PAS imediatamente após indução

anestésica com propofol (COSTA *et al.*, 2021). Não se pode descartar a ocorrência de depressão cardiovascular ou respiratória no intervalo de tempo inferior a 10 minutos, e por essa razão não ter sido identificada. De qualquer maneira, não ocorreu depressão cardiorrespiratória acentuada e duradoura, e em pacientes saudáveis submetidos a procedimento eletivo não parece ter relevância clínica.

Nesse estudo, bradicardia (FC < 100 bpm; ROBERTSON *et al.*, 2018) não foi observada em nenhum dos grupos, embora os valores médios de FC tenham ficado próximos a 100 bpm em T0. Em estudos anteriores, foi observada redução da FC em gatos, não necessariamente acompanhada de bradicardia, após administração de opioide (FERREIRA *et al.*, 2011b), de dexmedetomidina (CARVALHO *et al.*, 2019) e de sua associação (JOHARD *et al.*, 2017). Os resultados do presente estudo se assemelham ao observado em outro estudo, no qual ocorreu redução da FC, sem ocorrência de bradicardia, quando administrada dexmedetomidina (20 µg/kg) associada à buprenorfina (20 µg/kg) intramuscular em gatos (SANTOS *et al.*, 2010). Os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina incluem aumento da resistência vascular sistêmica, por estimulação dos receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos vasculares, redução da FC, como mecanismo compensatório mediada por barorreceptores e aumento do tônus vagal, e também por diminuição do efluxo simpático central. Como consequência ocorre do débito cardíaco (LAMONT *et al.*, 2001; PYPENDOP *et al.*, 2011; SELMI *et al.*, 2003). Já os opioides podem causar bradicardia mediada por aumento do tônus vagal (MENEGHETI, T. M. *et al.*, 2014). Em gatos, a administração de altas doses pode provocar estimulação simpática central e produzir elevação da FC e da PAS (GAUMANN *et al.*, 1988; STEAGALL *et al.*, 2022)

Com relação à PAS, os animais do grupo DEXMET apresentaram valores significativamente menores em T0 comparados com os animais do grupo DEX, e foram os únicos a apresentar hipotensão (PAS < 90 mmHg) em T1. Uma vez que o grupo DEXMET não apresentou diferença na FC comparado aos demais grupos, e o uso de metadona não está associado a redução de resistência vascular sistêmica (GAROFALO *et al.*, 2012; HELLEBREKERS *et al.*, 1989; MENEGHETI, T. M. *et al.*, 2014), nem redução da contratilidade (CHEN; ASHBURN, 2015), é possível que outros fatores tenham contribuído para esses menores valores de PAS. Uma hipótese é que esses animais estivessem em plano anestésico profundo no período sem estímulo cirúrgico, com FEsevo mais altas que o necessário, e isso tenha contribuído para uma maior depressão cardiovascular. Os valores de PAS aumentaram durante a cirurgia comparado com os valores iniciais (T0) em todos os grupos. Em percentual comparado a T0, no grupo DEX a PAS aumentou até 38%, no grupo DEXMET, 53%, e no grupo DEXMOR, 18%. Também foi observada elevação nos valores FC

após início do estímulo cirúrgico, com elevação de 44% no grupo DEX, 46% no grupo DEXMET e 42% no grupo DEXMOR. Esse resultado sugere que a utilização de opioide como parte do protocolo anestésico não foi capaz de abolir completamente a resposta cardiovascular nociceptiva frente ao estímulo cirúrgico, resultados que só seria observado com a utilização de anestesia locorregional com anestésicos locais (STEAGALL *et al*, 2022). Os animais do grupo DEXMET apresentaram maior percentual de diferença na PAS em relação ao T0 quando comparado com os outros grupos. Apesar disso, quando comparados os valores absolutos de PAS entre grupos ao longo do tempo, DEXMET e DEXMOR apresentaram menores valores em relação a DEX. Esses resultados sugerem que, apesar da maior elevação em relação ao T0 no grupo DEXMET, os animais que receberam opioides apresentaram menores valores de PAS comparado ao grupo que não recebeu opioide. É possível que a maior elevação nos valores de PAS se deva ao fato de que os animais do grupo DEXMET apresentaram menores valores basais (14% menores comparado a DEX e DEXMOR), e hipotensão em T1. Dessa maneira, o estímulo nociceptivo elevou os valores de PAS para valores fisiológicos, e não representa resposta nociceptiva cardiovascular exacerbada. Pelo fato dos animais do grupo DEXMET e DEXMOR apresentarem menores valores de PAS durante o estímulo cirúrgico, é possível inferir que a utilização de opioides no protocolo minimiza a resposta cardiovascular frente ao estímulo. Esse resultado já era esperado, uma vez que os opioides promovem efeito antinociceptivo (STEAGALL *et al*, 2022).

Houve aumento nos valores de FR após o início do procedimento cirúrgico, em comparação ao T0, nos grupos DEXMET (aumento de 29%) e DEXMOR (aumento de 30%), provavelmente em resposta ao estímulo cirúrgico, reforçando a não abolição completa da resposta nociceptiva. Porém, quando comparados entre grupos, foi observado menores valores de FR nos grupos que receberam opioides comparados ao grupo DEX. Essa diferença foi observada em diversos momentos no grupo DEXMET, e como consequência, maiores valores de  $PeCO_2$  também foram observados nesse grupo. Os menores valores de FR acompanhados dos maiores valores de  $PeCO_2$  são esperados quando utilizados opioides no protocolo anestésico, uma vez que a depressão respiratória é um dos efeitos adversos possíveis dessa classe de fármacos (TEPPEMA *et al.*, 2003). Embora tenha ocorrido algum grau de depressão respiratória, principalmente nos animais que receberam metadona, não houve depressão acentuada, confirmada pela manutenção dos valores de  $PeCO_2$  dentro dos valores fisiológicos. Esses resultados indicam que a depressão respiratória provocada pela metadona foi mínima e não possuiu relevância clínica.



Em estudo anterior, os autores demonstraram concentração alveolar mínima (CAM) de sevoflurano para gatos de 2,58% (DOI; YUNOKI; IKEDA, 1988). No presente estudo, os valores médios da ETsevo necessários à manutenção da anestesia, em equivalentes múltiplos da CAM, foram: grupo DEX, de 0,7 a 0,9 CAM; grupo DEXMET, de 0,6 a 0,7 CAM; e grupo DEXMOR, de 0,6 a 0,8 CAM. Tanto a dexmedetomidina (MCSWEENEY *et al.*, 2012) quanto os opioides (FERREIRA *et al.*, 2009; FERREIRA; STEFFEY; MAMA, 2011) possuem efeito redutor sobre a CAM dos anestésicos gerais inalatórios em gatos, confirmados nesse estudo pelos valores de ETsevo inferiores a 1 CAM. Quando realizadas comparações entre grupos em relação ao grupo DEX, houve redução de até 18% na ETsevo do grupo DEXMET e até 14% no grupo DEXMOR, demonstrando que os animais que receberam a associação dexmedetomidina e opioides (metadona ou morfina) apresentaram menor requerimento de sevoflurano comparado aos animais que receberam dexmedetomidina isoladamente. Com a redução do requerimento de anestésicos gerais inalatórios, se espera que ocorra menor depressão das variáveis cardiovasculares e respiratórias. Tal benefício não foi observado nesse estudo, uma vez que os animais dos grupos DEXMET e DEXMOR apresentaram menores valores de PAS e FR, e não apresentaram diferença quanto à FC, comparados ao grupo DEX. Uma hipótese é de que a ausência de tal benefício se deva aos baixos valores de ETsevo utilizadas em todos os grupos, fazendo com que o efeito depressor já estivesse minimizado.

Os animais do grupo DEXMET apresentaram recuperação anestésica mais rápida, caracterizada por menor tempo até decúbito esternal comparado ao grupo DEX e menor tempo até posição quadrupedal comparado com os grupos DEX e DEXMOR. Em estudo anterior, no qual se comparou tempo e qualidade de recuperação entre animais que receberam como MPA medetomidina 30 µg/kg isoladamente ou medetomidina 30 µg/kg associada à buprenorfina 20 µg/kg, os tempos até recuperação foram similares entre grupos. Porém, nesse estudo anterior, ao fim do procedimento cirúrgico foi administrado atipamezole para reversão da medetomidina, e isso pode ter influenciado na ausência de diferenças entre os tempos de recuperação anestésica. Já para a qualidade de recuperação, os animais que receberam opioide como parte do protocolo apresentaram melhores escores de recuperação comparado aos animais que receberam medetomidina isoladamente (GRINT; BURFORD; DUGDALE, 2009). No presente estudo, os animais que receberam metadona como parte do protocolo anestésico apresentaram recuperação anestésica mais rápida, o que foi uma vantagem, pois possibilitou ao mesmo tempo recuperação tranquila e de boa qualidade. Porém, a utilização de opioide no protocolo não aumentou a qualidade da recuperação, uma vez que os animais de todos os grupos apresentaram recuperação satisfatória. A recuperação mais lenta pode ser resultado de um possível efeito

residual da medicação pré-anestésica. É possível que a morfina possua um tempo de ação mais longo que a metadona e isso poderia justificar a recuperação mais prolongada, mas não justificaria a recuperação mais longa dos animais que não receberam opioide.

Os animais do grupo DEXMET apresentaram menores escores de dor quando comparados aos animais do grupo DEX (escalas Glasgow CMPS e FGS). Adicionalmente, houve uma tendência a maior número de resgates analgésicos no grupo DEX comparado ao grupo DEXMET em M1. Considerando todo período de avaliação, 50% dos animais do grupo DEX necessitaram analgesia de resgate, enquanto 23% dos animais do grupo DEXMET, evidenciando benefícios da utilização da metadona como parte do protocolo analgésico. Outros estudos avaliaram a eficácia da metadona para cirurgia de OH em gatas. A metadona (5 mg/m<sup>2</sup>) proporcionou analgesia clínica superior à buprenorfina (180 mg/m<sup>2</sup>) em gatas que receberam o protocolo cetamina-midazolam-medetomidina-opioide intramuscular, submetidas à OH (SHAH *et al.*, 2018). Neste estudo anterior, as gatas que receberam metadona apresentaram menores escores de dor com a escala Glasgow CMPS ao longo do tempo e necessitaram menos analgesia de resgate comparado ao grupo buprenorfina no período de 8 horas de pós-operatório (SHAH *et al.*, 2018). Em outro estudo, foi comparado o efeito analgésico da administração subcutânea de acepromazina (0,02 mg/kg) associada à metadona (0,6 mg/kg) ou butorfanol (0,4 mg/kg) em gatas submetidas à OH (WARNE *et al.*, 2013). As gatas do grupo butorfanol apresentaram maiores escores de dor e houve maior necessidade de resgate analgésico do que no grupo metadona (25% no grupo metadona *versus* 90% no grupo butorfanol) (WARNE *et al.*, 2013). Os resultados desses estudos anteriores corroboram os encontrados no presente estudo, em que a utilização de metadona no período pré-operatório está associada a baixos escores de dor e reduzido requerimento de resgate analgésico no período pós-operatório em gatas submetidas à OH.

Quando analisados os escores de dor no grupo DEXMOR, houve aumento dos escores em relação ao basal (Glasgow MCPS e FGS), maior escore de dor comparado ao grupo DEXMET (FGS) em M3 e não houve diferença significativa em relação ao grupo DEX. Quanto à necessidade de resgate analgésico, 29% dos animais do grupo apresentaram a pontuação indicando resgate (*versus* 50% no grupo DEX e 23% no grupo DEXMET). O fato dos animais do grupo DEXMOR não apresentarem diferenças em relação ao grupo DEX e também, por apresentarem escores de dor significativamente maiores que o DEXMET em um momento de avaliação, podem sugerir uma eficácia analgésica sensivelmente maior para a metadona em comparação à morfina em gatas submetidas à OH. Porém, esses resultados devem ser interpretados com cautela já que estudos sobre os efeitos antinociceptivos dos opioides podem

ter resultados controversos. Em um estudo anterior em gatos, o limiar nociceptivo térmico foi elevado por até 1 hora após a administração da morfina (0,2 mg/kg, SC) e por até 3 horas após a administração da metadona (0,2 mg/kg, SC) (STEAGALL *et al.*, 2006). Por outro lado, o limiar nociceptivo mecânico foi elevado por até 6 horas após a morfina e por até 1 hora após a morfina (STEAGALL *et al.*, 2006), o que sugere que a eficácia analgésica/antinociceptiva dos opioides pode variar conforme a natureza do estímulo. Portanto, uma possível maior eficácia analgésica da metadona, evidenciada no presente estudo, necessita confirmação em estudos clínicos futuros com um maior número de animais. Adicionalmente, esses resultados não devem ser extrapolados para procedimentos cirúrgicos diferentes da OH, tais como cirurgias ortopédicas.

Utilizando como critério a escala Glasgow CMPS, foi necessário a administração de resgate analgésico em 50% dos animais do grupo DEX, 23% dos animais do grupo DEXMET e 29% dos animais do grupo DEXMOR. Caso o critério para o resgate analgésico pós-operatório seguisse as recomendações da FGS, o resgate analgésico seria administrado em 58% dos animais no grupo DEX, 15% no grupo DEXMET e 50% no grupo DEXMOR. Ainda assim, o grupo DEXMET apresentaria o menor requerimento, mas o grupo DEXMOR se assemelharia mais ao grupo DEX em porcentagem de resgates. Ainda que ambas escalas sejam validadas e possuam correlação muito forte entre si para avaliação de dor em gatos (EVANGELISTA *et al.*, 2019), é possível que ocorra discrepância entre os resultados. Em um estudo anterior em gatos, também foram observadas discrepâncias quanto ao resgate analgésico quando duas escalas de avaliação da dor foram utilizadas, mesmo as duas sendo validadas para avaliação da dor na espécie felina (STEAGAL *et al.*, 2018). Em todos os grupos do presente estudo, houve necessidade de analgesia de resgate no período pós-operatório. Por essa razão, é importante ressaltar que, independentemente do protocolo analgésico utilizado, a avaliação de dor deve ser sempre realizada individualmente. Cada gato responderá de maneira particular e o uso de escalas para avaliação de dor no período pós-operatório é imprescindível para que o protocolo analgésico seja planejado e estabelecido adequadamente. Quando utilizadas técnicas “*opioid-free*”, há necessidade da utilização de analgesia multimodal e ênfase na avaliação da dor (MONTEIRO *et al.*, 2022).

A principal limitação do presente estudo foi o número de animais. O cálculo amostral foi baseado nas variáveis cardiovasculares transoperatórias, o que pode ter resultado em número insuficiente de animais e baixo poder estatístico (erro tipo II) para identificar diferenças significativas em outras variáveis do estudo como o número de resgates pós-operatórios. Outras limitações do estudo foram: (1) não foi avaliada sedação após aplicação da MPA. Esse dado

poderia trazer informações valiosas acerca de diferenças no efeito sedativo entre os grupos e se isso pode ter influenciado no menor requerimento de propofol para indução anestésica no grupo DEXMET; 2) A escala utilizada para avaliação da sedação pós-operatória não foi validada para uso em gatos, podendo ser incapaz para discriminar diferentes níveis de sedação de forma acurada.

## 5 CONCLUSÃO

Todos os protocolos possibilitaram a realização da OH eletiva sem acentuada resposta ao estímulo nociceptivo. O uso de morfina ou metadona associado à dexmedetomidina não foi capaz de abolir completamente a resposta cardiovascular no período trans-operatório, porém proporcionou menores valores de pressão arterial e menor requerimento anestésico quando comparados ao grupo que recebeu dexmedetomidina isoladamente. O protocolo dexmedetomidina-metadona está associado a recuperação anestésica mais rápida, menores escores de dor nas primeiras horas de pós-operatório e tendência a menor requerimento de resgate analgésico comparado ao grupo DEX, sugerindo benefícios da utilização da metadona em protocolos anestésicos para gatas submetidas à OH.

## APÊNDICE A – Carta de aprovação da Comissão de Ética no uso de Animais



**U F R G S**  
UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL

**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA**  
Comissão De Ética No Uso De Animais



### **CARTA DE APROVAÇÃO**

**Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:**

**Número:** 41858

**Título:** COMPARACAO DA EFICACIA ANALGESICA DA MORFINA VERSUS METADONA ASSOCIADOS A DEXMEDETOMIDINA PARA OVARIOHISTERECTOMIA EM GATAS: ESTUDO CLINICO PROSPECTIVO RANDOMIZADO

**Vigência:** 01/03/2022 à 31/07/2023

**Pesquisadores:**

**Equipe UFRGS:**

EDUARDO RAPOSO MONTEIRO - coordenador desde 01/03/2022  
BÁRBARA SILVA CORREIA - desde 01/03/2022

*Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo , em reunião realizada em 07/03/2022 - Reunião por videoconferência via MCONF, em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 60 animais, gatas e adultas, provenientes do Hospital de Clínicas Veterinárias - HCV UFRGS, de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.*

Porto Alegre, Terça-Feira, 26 de Abril de 2022

*Maite de Moraes Vieira*

MAITE DE MORAES VIEIRA  
Coordenador da comissão de ética

## ANEXO A – Escore de qualidade de recuperação anestésica

0 – Ruim	Animal mostra grandes sinais de excitação durante a recuperação, debate-se na gaiola ou se move rapidamente; rosnar não responsivo ao ambiente.
1 – Moderado	Animal mostra alguns sinais de excitação durante a recuperação, debate-se na gaiola ou se move rapidamente sem perceber o ambiente; rosnar responsivo ao manuseio suave
2 – Bom	Sinais leves de excitação, rapidamente animal fica calmo.
3 – Excelente	Animal está calmo e relaxado durante a recuperação.

Traduzido de: Shah *et al.*, 2018.

## ANEXO B – Escala de sedação.

Escore postural	0 = Em pé 1 = Sentado ou atáxico 2 = Decúbito esternal 3 = Decúbito lateral
Posição do globo ocular	0 = Posição normal 1 = Rotação ventromedial parcial 2 = Rotação ventromedial completa
Reflexo palpebral	0 = Forte 1 = Moderado 2 = Leve 3 = Ausente
Grau de relaxamento da mandíbula	0 = Tônus normal 1 = Tônus levemente enfraquecido 2 = Tônus moderadamente enfraquecido 3 = Sem resistência a abertura da boca
Resposta auditiva (reação ao som produzido por palmas)	0 = Resposta normal 1 = Diminuição leve na resposta (movimento dos olhos com movimento do corpo) 2 = Diminuição moderada na resposta (movimento dos olhos sem movimento do corpo) 3 = Diminuição profunda na resposta (sem movimento)

Traduzido de: MONTEIRO *et al.*, 2009.



## REFERÊNCIAS

- BORTOLAMI, E.; LOVE, E. J. Practical use of opioids in cats: a state-of-the-art, evidence-based review. **Journal Of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n.4, p. 283–311, 2015.
- CARAPEBA, O. L. *et al.* Comparison of perioperative analgesia using the infiltration of the surgical site with ropivacaine alone and in combination with meloxicam in cats undergoing ovariohysterectomy. **BMC Veterinary Research**, v.16, n. 88, 2020.
- CARVALHO, E. R. *et al.*). Dexmedetomidine low dose followed by constant rate infusion and antagonism by atipamezole in isoflurane-anesthetized cats: an echocardiographic study. **Veterinary Anaesthesia And Analgesia**, v. 46, n. 1, p. 43–54, 2019.
- CHEN, A.; ASHBURN, M. A. Cardiac Effects of Opioid Therapy. **Pain Medicine**, v. 16, n. 1, p. 27–31, 2015.
- COURT, M. H. Feline Drug Metabolism and Disposition. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, vol. 43, n. 5, p.1039-1054, 2013.
- DOI, M.; YUNOKI, H.; IKEDA, K. The minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. **Journal of Anesthesia**, v. 2, n. 1, p. 113–114, 1988.
- EVANGELISTA, M. C. *et al.* Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 19128, 2019.
- FERREIRA, T. H. *et al.* Determination of the sevoflurane sparing effect of methadone in cats. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 310–319, 2011a.
- FERREIRA, T. H. *et al.* Effect of remifentanyl hydrochloride administered via constant rate infusion on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **American journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 5, p. 581–588, 2009.
- FERREIRA, T. H. *et al.* Plasma concentrations and behavioral, antinociceptive, and physiologic effects of methadone after intravenous and oral transmucosal administration in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n 6, p. 764–771, 2011b.
- GAROFALO, N. A. *et al.* Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. **Veterinary journal**, v. 94, n. 3, p. 398–404, 2012.
- GAUMANN, D.M. *et al.* Sympathetic stimulating effects of sufentanil in the cat are mediated centrally. **Neuroscience Letters**, v. 91, p. 30-35, 1988.
- GRINT, N. J.; BURFORD, J.; DUGDALE, A. H. Investigating medetomidine-buprenorphine as preanaesthetic medication in cats. **The Journal of Small Animal Practice**, V. 50, n. 2, p. 73–81, 2009.
- HALL, T. L. *et al.* The effect of opioid and acepromazine premedication on the anesthetic induction dose of propofol in cats. **Canadian Veterinary Journal**, v. 40, p. 867–870, 1999.
- HELLEBREKERS, L. J.; VAN DEN BROM, W. E.; MOL, J. A. Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. **European Journal of Pharmacology**, v. 136, p. 279-286, 1989.

- JOHARD, E. *et al.* Effects of sedation with dexmedetomidine and buprenorphine on echocardiographic variables, blood pressure and heart rate in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 6, p. 554–562, 2017.
- LAMONT, L. A. *et al.* Cardiopulmonary evaluation of the use of medetomidine hydrochloride in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 11, p. 1745–1762, 2001.
- MAHDMINA, A. *et al.* Comparison of the effects of buprenorphine and methadone in combination with medetomidine followed by intramuscular alfaxalone for anaesthesia of cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 2, p. 77–83, 2019.
- MCSWEENEY, P. M. *et al.* Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine used as a preanesthetic prior to general anesthesia in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 240, n. 4, p. 404–412, 2012.
- MENEGHETTI, T. M. *et al.* Electrocardiographic evaluation of the degree of sedation and the isolated use of methadone in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 1, p. 97–104, 2014.
- MONTEIRO, B. P. *et al.* WSAVA Guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, 2022.
- MONTEIRO, E. R. *et al.* Evaluation of cardiorespiratory effects of combinations of dexmedetomidine and atropine in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 10, p. 783–792, 2009.
- NICÁCIO, I. P. *et al.* Comparison of intraperitoneal ropivacaine and ropivacaine-dexmedetomidine for postoperative analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 47, n. 3, p. 396–404, 2020.
- PYPENDOP, B. H. *et al.* Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 6, p. 555–567, 2011.
- PYPENDOP, B. H.; SHILO-BENJAMINI, Y.; ILKIW, J. E. Effect of morphine, methadone, hydromorphone or oxymorphone on the thermal threshold, following intravenous or buccal administration to cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 6, p. 635–642, 2016.
- RAE, L. *et al.* Attitudes and practices of veterinarians in Australia to acute pain management in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, p. 715–725, 2021.
- REID, J. *et al.* Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level. **Veterinary Record**, v. 180, n. 1, p. 449, 2017.
- ROBERTSON, S. A. *et al.* AAFP Feline Anesthesia Guidelines. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, v. 20, n. 7, p. 602–634, 2018.
- ROBERTSON, S. A. *et al.* Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. **Veterinary Record**, v. 153, n. 15, p. 462–465, 2003.
- RUFIANGE, M. *et al.* A randomized, prospective, masked clinical trial comparing an opioid-free vs. opioid-sparing anesthetic technique in adult cats undergoing ovariohysterectomy. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, 2022.

SANTOS, L. C. P. *et al.* Sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine and buprenorphine administered to cats via oral transmucosal or intramuscular routes. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, n. 5, p. 417–424, 2010.

SELMI, A.L. *et al.* Evaluation of the sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. **Journal Of The American Veterinary Medical Association**, v. 37, n. 4, p. 222, 2003.

SHAH, M. *et al.* Comparison between methadone and buprenorphine within the QUAD protocol for perioperative analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, n. 8, p. 723-731, 2018.

SIMON, B. T.; STEAGALL, P. V. The present and future of opioid analgesics in small animal practice. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p.315-326, 2016.

STEAGALL, P. V. *et al.* Analgesic effects of gabapentin and buprenorphine in cats undergoing ovariohysterectomy using two pain-scoring systems: a randomized clinical trial. **Journal Of Feline Medicine and Surgery**, v.20, n.8, p.741–748, 2018. Doi: 10.1177/1098612X17730173

Steagall, P. V. *et al.* ISFM Consensus Guidelines on the Management of Acute Pain in Cats. **Journal Of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 1, p. 4–30, 2022.

STEAGALL, P. V. M. *et al.* Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 29, n. 6, p.531–537, 2006.

TAYLOR, P. M.; ROBERTSON, S. A. Pain management in cats-past, present and future. Part 1. The cat is unique. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, v. 6, n. 5, p. 313–320, 2004.

TEPPEMA, L. J. *et al.* Respiratory depression by tramadol in the cat: involvement of opioid receptors. **Anesthesiology**, v. 98, n; 2, p. 420–427, 2003.

TOBIAS, K. M.; HARVEY, R. C.; BYARLAY, J. M. A comparison of four methods of analgesia in cats following ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 6, p. 390–398, 2006.

WARNE, L. N. *et al.* Comparison of perioperative analgesic efficacy between methadone and butorphanol in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 6, p. 844–850, 2013.

WILLIAMS, A. C. C; CRAIG, K. D. Updating the definition of pain. **Journal of Pain**, v. 157, n. 11, p. 2420-2423, 2016.

XU, J.; BRENNAN, T. J. Guarding pain and spontaneous activity of nociceptors after skin versus skin plus deep tissue incision. **Anesthesiology**, v. 112, n. 1, p. 153–164, 2010.