

**UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**INFLUÊNCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE MEDICAÇÃO  
PRÉ-ANESTÉSICA NOS PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS  
DE CADELAS SUBMETIDAS À CIRURGIA ELETIVA**

**EDUARDO AGRIZZI MERGAR**

**VILA VELHA**  
**OUTUBRO/ 2021**

**UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**INFLUÊNCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE MEDICAÇÃO  
PRÉ-ANESTÉSICA NOS PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS  
DE CADELAS SUBMETIDAS À CIRURGIA ELETIVA**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, para a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

**EDUARDO AGRIZZI MERGAR**

**VILA VELHA**  
**OUTUBRO / 2021**

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

M552i

Mergar, Eduardo Agrizzi.

Influência de diferentes protocolos de medicação pré-anestésica nos parâmetros cardiorrespiratórios de cadelas submetidas à cirurgia eletiva / Eduardo Agrizzi Mergar. – 2021.  
34 f. : il.

Orientador: Fábio Ribeiro Braga.

Dissertação (mestrado em Ciências Animal) –Universidade Vila Velha, 2021.

Inclui bibliografias.

1. Medicina Veterinária. 2. Anestesia Veterinária.  
3. Cão – Cirurgia. I. Braga, Fábio Ribeiro. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 636.89

EDUARDO AGRIZZI MERGAR

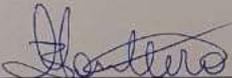
INFLUÊNCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE MEDICAÇÃO PRÉ-  
ANESTÉSICA NOS PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS DE  
CADELAS SUBMETIDAS À CIRURGIA ELETIVA

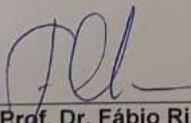
Dissertação apresentada  
à Universidade Vila Velha, como pré-  
requisito do Programa de Pós-  
graduação em Ciência Animal, para  
obtenção do grau de Mestre em  
Ciência Animal.

Aprovado em 8 de outubro de 2021.

Banca examinadora:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Rodrigo Viana Sepúlveda - UVV

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Betânia Souza Monteiro - UVV

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Fábio Ribeiro Braga – UVV  
Orientador

*Este trabalho dedico à minha família, que me apoiaram desde o início na minha carreira na Medicina veterinária e durante todo esse processo.*

## AGRADECIMENTOS

*À minha mãe pelo suporte incondicional desde o início da graduação.*

*À minha namorada Clara Mel, que me deu toda o apoio que precisei durante todo o processo da pós-graduação.*

*Aos meus tios Arion e Eucélia, que me incentivaram e pelo suporte que me deram durante esses anos.*

*Ao professor orientador Fábio Ribeiro Braga, que me orientou e apoiou nessa fase essencial do mestrado e me incentivou a concluir esse trabalho com êxito.*

*Aos professores Julia Rangel e Maurício Favoreto, por me ajudarem na interpretação dos dados obtidos e nas análises estatísticas.*

*Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) e Fundação De Amparo A Pesquisa E Inovação Do Espírito Santo (FAPES), pela bolsa de pós-graduação.*

# SUMÁRIO

RESUMO.....	8
ABSTRACT .....	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. MATERIAL E MÉTODOS .....	15
<b>2.1 Descrição dos estudos</b> .....	15
<b>2.2 Protocolos anestésicos</b> .....	15
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	17
<b>3.1 Frequência cardíaca</b> .....	18
<b>3.2 Pressão arterial sistólica</b> .....	20
<b>3.3 Fração expirada de CO<sub>2</sub></b> .....	21
<b>3.4 Resultados estatísticos</b> .....	23
4. CONCLUSÕES.....	24
5. REFERÊNCIAS .....	25

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Raças idades e pesos de 24 fichas utilizadas de cadelas para a comparação dos parâmetros cardiovasculares que passaram pelo procedimento de ovariectomia. Os valores de pesos e idades são apresentados como média $\pm$ DP.....17

**Tabela 2:** Valores médios ( $\pm$ DP) da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e fração expiratória de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) em 24 fichas de cadelas analisadas que passaram pelo procedimento de ovariectomia.....18

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Gráfico de distribuição da frequência cardíaca dos grupos, contendo Média±DP, com 73±18 bpm para AME, 74±15 bpm para AMO e 77±17 bpm para DME.....18
- Figura 2:** Gráfico de distribuição da PAS dos grupos, contendo Média±DP, com 109±15 bpm para AME, 98±14 bpm para AMO e 116±23 bpm para DME.....20
- Figura 3:** Gráfico de distribuição de EtCO<sub>2</sub> dos grupos, contendo Média±DP, com 40±5 bpm para AME, 39±5 bpm para AMO e 35±8 bpm para DME.....22

## LISTA DE ABREVIATURAS

**Bpm** – Batimentos por minuto

**CAM** – Concentração alveolar mínima

**DC** – Débito cardíaco

**EtCO<sub>2</sub>** – Fração expirada de CO<sub>2</sub>

**FC** – Frequência cardíaca

**IM** – Intramuscular

**IV** – Intravenoso

**Kg** – Quilograma

**mg/kg** – Miligrama por quilograma

**mmHg** – Milímetros de mercúrio

**MPA** – Medicação pré-anestésica

**PaCO<sub>2</sub>** – Pressão Parcial de Dióxido de Carbono Arterial

**PAS** – Pressão arterial sistólica

**RVS** – Resistência vascular sistêmica

**SC** – Subcutâneo

**NMDA** - N-metil-d-aspartato

## RESUMO

MERGAR, Eduardo Agrizzi M.Sc, Universidade Vila Velha – ES, outubro de 2021.  
**INFLUÊNCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA NOS PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS DE CADELAS SUBMETIDAS À CIRURGIA ELETIVA.** Orientador: Prof. Dr. Fábio Ribeiro Braga.

**RESUMO:** A busca da anestesia balanceada na prática veterinária vem se atualizando de acordo com os anos, mas ainda não se tem um único protocolo superior. Uma vez que os protocolos variam nas suas estabilidades hemodinâmicas, o presente estudo retrospectivo tem o objetivo de comparar os parâmetros de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e fração expirada de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) de cadelas submetidas a ovariohisterectomia no Hospital Veterinário Professor Ricardo Alexandre Hippler nos anos de 2019 e 2020, a partir de fichas de acompanhamento anestésico. Foram avaliadas 24 fichas, que tiveram como protocolo de medicação pré-anestésica (mpa), via intramuscular (IM), acepromazina ou dexmedetomidina combinadas com metadona ou morfina e divididas em três grupos, acepromazina/morfina (AMO), acepromazina/metadona (AME) e dexmedetomidina/metadona (DME), todos os animais tiveram isoflurano como manutenção anestésica e propofol como indutor, com o objetivo de determinar qual o protocolo tem a menor chance de desenvolver intercorrências como bradicardia, hipotensão e hipocapnia. Os valores médios e desvio padrão de cada parâmetro e grupo foram considerados para a comparação. Os resultados quando comparados os grupos em pares foram feitos a partir da técnica estatística de regressão logística múltipla e os três grupos entre si a partir de ordinary one-way ANOVA. Os resultados médios para o parâmetro de FC foram de 74±15 bpm para o grupo AMO, 73±18 bpm para AME e 77±17 bpm para DME, quanto à pressão arterial sistólica, 98±14 mmHg para AMO, 109±15 mmHg para AME e 116±23 para DME, e por fim, para EtCO<sub>2</sub>, 39±6 mmHg para AMO, 40±5 mmHg para AME e 35±8 mmHg para DME. Sendo assim, o grupo composto por acepromazina e metadona é o que apresenta a menor chance de apresentar intercorrências trans cirúrgicas, apesar de não existir diferença significativa entre os resultados.

**Palavras-chave:** acepromazina, dexmedetomidina, metadona, parâmetros cardiorrespiratórios, cadelas.

## ABSTRACT

MERGAR, Eduardo Agrizzi M.Sc, University of Vila Velha – ES, october of 2021.  
**Influence of different pre-anesthetic medication protocols on the cardiorespiratory parameters of female dogs undergoing elective surgery.**  
Advisor: Prof. Dr. Fábio Ribeiro Braga.

**ABSTRACT:** The search for balanced anesthesia in veterinary practice has been updated over the years, but there is still no single superior protocol. Since the protocols vary in their hemodynamic stabilities, this retrospective study aims to compare the parameters of heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and expired fraction of CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) of female dogs undergoing ovariohysterectomy in the Veterinary Hospital Professor Ricardo Alexandre Hippler in the years 2019 and 2020, based on anesthetic follow-up records. Twenty-four records were evaluated, which had pre-anesthetic medication (mpa), intramuscular (IM), acepromazine or dexmedetomidine combined with methadone or morphine and divided into three groups, acepromazine/morphine (AMO), acepromazine/methadone (AME) and dexmedetomidine/methadone (DME), all animals had isoflurane as maintenance anesthetic and propofol as inducer, in order to determine which protocol has the lowest chance of developing complications such as bradycardia, hypotension and hypocapnia. The mean values and standard deviations of each parameter and group were considered for comparison. The results when comparing the groups in pairs were performed using the statistical technique of multiple logistic regression and the three groups against each other using ordinary one-way ANOVA. The mean results for the HR parameter were 74±15 bpm for the AMO group, 73±18 bpm for AME and 77±17 bpm for DME, for systolic blood pressure, 98±14 mmHg for AMO, 109±15 mmHg for AME and 116±23 for DME, and finally, for EtCO<sub>2</sub>, 39±6 mmHg for AMO, 40±5 mmHg for AME and 35±8 mmHg for DME. Thus, the group consisting of acepromazine and methadone is the one with the lowest chance of having trans-surgical complications, although there is no significant difference between the results.

**Keywords:** acepromazine, dexmedetomidine, methadone, cardiorespiratory parameters, female dogs.

## 1. INTRODUÇÃO

Uma anestesia balanceada em cães, possui o conceito da administração de fármacos em pequenas doses, que somam as suas vantagens, mas não os efeitos colaterais (Sooryadas et al., 2019). De acordo com Barros (2010), a ovariohisterectomia é a cirurgia eletiva realizada com maior frequência em hospitais e clínicas veterinárias, necessitando de um protocolo pré-anestésico adequado. Sendo o protocolo escolhido, principalmente, utilizado para reduzir as necessidades de anestésicos inalatórios e reduzir os seus efeitos cardiovasculares, além de ser o método mais eficaz de reduzir dor pós-operatória (Ortega & Cruz, 2011; Shah et al., 2018). Na prática anestésica canina, ainda não existe um único protocolo que se destaque como superior em relação aos outros no tocante aos seus efeitos colaterais (Columbano et al., 2012).

A medicação pré-anestésica (mpa), possui vários benefícios como contribuir significativamente na estabilidade cardiovascular, sedação, ansiolítico, facilitar manejo, e principalmente, reduzir as doses e os efeitos colaterais dos fármacos utilizados (Clarke et al, 2014b; Murrel, 2016). Segundo Monteiro et al, (2016), uma pré-medicação feita com a combinação de um sedativo e opioide pode reduzir a concentração alveolar mínima (CAM) de um anestésico inalatório.

Dentre os fármacos utilizados na mpa, a acepromazina pertence à classe dos fenotiazínicos, sendo eles mais utilizados na prática veterinária com a intenção de causar sedação (Gomes et al., 2011). Em conjunto de opioides, por conta de não possuir propriedades analgésicas, e ter a capacidade de produzir neuroleptanalgesia, e a sedação se obtém por conta de uma função antagônica no receptor  $\alpha$ 1-adrenérgico (Bigby et al., 2017; Hunt et al., 2013; Monteiro et al., 2016; Valverde et al., 2004). Podendo reduzir a pressão arterial média e débito cardíaco em até 20%, quando se utilizadas doses de 0,05 a 0,2 mg/kg (Grasso et al, 2015; Rangel et al., 2020). Sendo o mais potente dentro de sua classe, tem efeitos mais duradouros em relação aos outros, além de poder se administrado por vias intravenosa (IV), intramuscular (IM), subcutânea (SC) ou via oral (VO) (Rangel, 2015).

Os impactos cardiovasculares causados pela acepromazina, se dão por conta dos bloqueios de receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos, que causam hipotensão por meio de vasodilatação, e conseqüentemente, um aumento compensatório da frequência

cardíaca, sendo estes ampliados por agentes inalatórios (Martin-Flores et al., 2019; Saponaro et al., 2013). Uma das vantagens do uso desse fármaco, é a capacidade de reduzir o volume requerido para efeito de agentes anestésicos inalatórios e injetáveis, além de possuir características anti-eméticas, entretanto, é desprovida de qualquer analgesia (Monteiro et al., 2009). Outros efeitos da acepromazina incluem diminuição da frequência respiratória, hipotermia e redução do hematócrito por conta de sequestro esplênico (Boström et al., 2003; Rangel et al., 2020).

Possuindo forte efeito sedativo, a dexmedetomidina é aplicada como o mais potente e mais seletivo para  $\alpha$ -2 (1,620:1/ $\alpha$ -2: $\alpha$ -1) da classe dos  $\alpha$ -2 agonistas (Bell et al., 2011). Em relação aos efeitos cardiovasculares, é reconhecido que o medicamento leva a uma bradicardia e uma elevação da pressão arterial transitória inicialmente (Tsompanidou et al., 2013). Apresenta efeitos sinérgicos de sedação e analgesia quando combinada com opioides, tendo principais indicações na sedação, analgesia e contenção química de cães (Congdon et al., 2013; Hunt et al., 2013). Possui a capacidade de causar bradicardia dose-dependente através de uma resposta mediada por barorreceptores à vasoconstrição (Nishimura et al., 2018). Apesar de ser um dos sedativos mais potentes para pequenos animais, possui vários efeitos adversos, como vasoconstrição transitória, bradicardia e redução do débito cardíaco (DC) por conta do aumento da resistência vascular sistêmica (RVS) (Bell et al., 2011; Congdon et al., 2011). O fármaco pode ser administrado por diferentes vias, como intravenoso (IV), intranasal (IN) e intramuscular (IM), sendo a via IN com menos efeitos cardiorrespiratórios e maior sedação, quando comparada a via IM em cães (Micieli et al., 2017).

A hipertensão é mantida por mais tempo quando se utiliza doses mais altas de dexmedetomidina, sendo esse efeito relacionado a ativação dos receptores  $\alpha$ -1 agonistas (Julião & Abimussi, 2019). Tanto os efeitos cardiovasculares quanto sedativos, são dose-dependente (Bell et al., 2011). E para reduzir esses efeitos é recomendado a administração em conjunto de opioides (Cardoso et al., 2014).

A metadona é um opioide sintético, agonista total de receptor  $\mu$ , de potência analgésica de 1 a 1,5 x comparada a morfina, além de afinidade nos receptores n-metil-d-aspartato (NMDA), o que contribui ao seu efeito analgésico (Puighibet et al., 2015). Quando em conjunto com acepromazina, produz maior nível de sedação, em relação a outros opioides, com a vantagem da ausência de vômito, uma vez que não

libera histamina como a morfina, quando administrada IV, entretanto ainda produz depressão respiratória (Górniak, 2018; Monteiro et al, 2016; Puighibet et al, 2015). Por conta de ter uma meia vida maior do que a morfina, produz uma analgesia com duração de até quatro vezes maior (Maiante et al., 2009). Quanto aos efeitos cardiovasculares, caso seja administrada sozinha, causa sedação e bradicardia por conta da estimulação vagal que produz, além de redução do débito cardíaco e pressão arterial, enquanto a resistência vascular aumenta (Monteiro et al., 2008; Puighibet et al, 2015). O seu uso em cães, pode ser através das vias IV, IM e SC com doses entre 0,2 e 1 mg/kg (Borer-Weir, 2014).

Considerado o “padrão-ouro” dos opioides, a morfina é um fármaco diretamente derivado do ópio e atribuída a potência de 1 (Borer-Weir, 2014; Gomes et al., 2011). Principalmente utilizado em cães, pois os efeitos colaterais são menores em relação as outras espécies e é considerado o fármaco mais eficaz no alívio da dor (Górniak, 2017). Tem sido o opioide de escolha por muitos veterinários por conta de sua ótima analgesia preemptiva em cães, tem ação principalmente no receptor  $\mu$ , com duração de até quatro horas (Monteiro et al., 2016; Gomes et al., 2011; Górniak, 2017). Os seus efeitos cardiorrespiratórios são caracterizados por vasodilatação, por meio da liberação de histamina, e depressão respiratória, tanto na aplicação intramuscular ou intravenosa, porém mais severos quando IV, além de bradicardia e êmese em alguns casos (Gomes et al., 2011; Karna et al., 2020). As vias de administração variam de acordo com o efeito desejado e a duração, sendo elas, IM, SC, IV, além de extradural (epidural), intratecal (subaracnóidea), interpleural ou intra-articular, sendo a via IV menos recomendada por conta dos efeitos colaterais (Górniak, 2017).

Na medicina veterinária, é bem reconhecido que a monitoração é um papel muito importante na conduta de uma anestesia segura, reduzindo o risco de incidentes por demonstrar sinais de aviso antes da deterioração do paciente. Sendo importante ressaltar que os parâmetros sozinhos não conseguem melhorar a segurança do paciente por si só. Sendo assim, a habilidade e confiança do anestesiolegista se torna tão importante quanto a visualização dos parâmetros (Richardson & McMillan, 2019).

De acordo com Baetge & Matthews (2012), a monitoração dos pacientes deve incluir oximetria de pulso, CO<sub>2</sub> expirado, pressão sanguínea, eletrocardiograma e temperatura. Entre estes, a frequência cardíaca e a pressão arterial possuem maior relevância neste processo, pois refletem anormalidades cardiovasculares intrínsecas

aos pacientes, bem como aquelas causadas pelos fármacos utilizados no protocolo anestésico (Beckman, 2013).

Assim como a pressão arterial sanguínea é determinada pelo produto do DC e a RVS (Shih et al., 2010), vários estudos apontam que os valores podem variar de acordo com o sexo, tamanho e técnica de mensuração nos animais (Acierno et al., 2020; Camacho & Mucha, 2014; Da Cruz, 2019).

Segundo Ruffato et al. (2015), a hipotensão pode ser definida com a pressão arterial sistólica estando menor do que 80 mmHg, sendo está uma complicação comum na anestesia veterinária e causadora de morbidades e mortalidade pós-operatórias. Em relação a hipertensão, os valores considerados são aqueles de acima de 160 mmHg, e se não for monitorada e detectada, pode causar vários danos em órgãos vitais como rins, olhos, cérebro e sistema cardiovascular (Acierno et al, 2020).

Para a FC, se tem as mesmas variáveis em relação aos animais do parâmetro de pressão arterial sanguínea, com valores médios de  $115 \pm 45$  bpm para cães médios, acordados, sendo que, uma vez anestesiados, os valores diminuem (Clarke et al., 2014a; Camacho & Mucha, 2014; Haskins, 2017). Durante a cirurgia, se ocorrer bradicardia, considerando valores  $\leq 70$  bpm, pode contribuir com má perfusão tecidual e redução no débito cardíaco, principalmente em conjunto com hipotensão (Martin-Flores et al., 2019; Monteiro et al., 2016). A taquicardia comumente definida por valores de  $\geq 180$  bpm, e frequentemente associada a dor, porém em cães anestesiados não ocorre essa resposta, por conta do bloqueio de barorreceptores, o que leva à ação dos fármacos (Clarke et al., 2014a)

A capnografia estima indiretamente a  $\text{PaCO}_2$  (pressão parcial arterial de dióxido de carbono), por medir a concentração de  $\text{CO}_2$  no gás expirado. Quando mostrado no monitor, a curva que sobe representa inspiração e a que desce representa expiração, voltando a zero. A respeito da mensuração, as medidas altas de  $\text{EtCO}_2$  podem representar acidose respiratória e valores baixos podem ser parada cardíaca ou redução do débito cardíaco. (Clarke et al., 2014a).

De acordo com Campagnol et al. (2012), a dor gerada pela cirurgia de ovariohisterectomia, pode ser considerada de leve a moderada. Aonde que as avaliações transoperatórias de parâmetros como frequência cardíaca e pressão

arterial, são de suma importância para demonstrar alterações hemodinâmicas, além da identificação da dor no paciente (Vaz et al., 2019).

Este presente trabalho teve como objetivo comparar, por meio de estudo retrospectivo, os parâmetros cardiofisiológicos, como frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e fração expirada de CO<sub>2</sub>, de acordo com os protocolos anestésicos que utilizaram acepromazina, dexmedetomidina, metadona e morfina e suas combinações, durante cirurgias eletivas de ovariectomia.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Descrição dos estudos

Foi realizado um estudo retrospectivo com base em fichas de acompanhamento anestésico de cadelas submetidas à cirurgia de ovariectomia eletiva, durante a rotina, no Hospital Veterinário Professor Ricardo Alexandre Hippler, na Universidade Vila Velha – UVV, durante o período de novembro de 2019 e setembro de 2020.

Dentre os parâmetros monitorados nas fichas estavam: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica e fração expirada de CO<sub>2</sub>, além de temperatura e CAM de isoflurano. Os dados considerados foram os parâmetros de pressão arterial sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC) e fração expirada de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>), sendo estes avaliados por aparelhos Doppler modelo 811-B (Parks Medical, USA) com esfigmomanômetro e monitor multiparamétrico Efficia CM100 (Koninklijke Philips N.V., Netherlands) através de cabo de eletrocardiograma de 5 vias e Capnostat 5 Mainstream (Phillips Respironics) acoplado ao monitor multiparamétrico, respectivamente, além de raça, idade e peso.

O critério de seleção das fichas foi de que todos os animais tivessem como fármaco de indução propofol, de manutenção anestésica isoflurano e como medicação pré-anestésica, acepromazina, dexmedetomidina, metadona e morfina em suas combinações e que nenhum outro tipo de intervenção analgésica fosse utilizado.

Para comparação, foram utilizadas as médias dos parâmetros considerados, utilizando como referências de valores apresentados no 2020 *AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats* (Grubb et al., 2020). Com valores para hipotensão menores que 80 mmHg, hipertensão maiores que 180 mmHg, taquicardia valores maiores que 170 bpm, bradicardia menores que 60 bpm e hipocapnia menor do que 40 mmHg e hipercapnia maior do que 60 mmHg.

### 2.2 Protocolos anestésicos

De acordo com o levantamento dos dados recolhidos, foram selecionadas vinte e quatro fichas, sendo utilizados os seguintes medicamentos via IM para a MPA: Acepromazina (Acepram<sup>®</sup> 0,2%, Vetnil), Dexmedetomidina (Dexdomitor<sup>®</sup>, Orion

Pharma), Metadona (Mytedom<sup>®</sup>, Cristália) e Morfina (Dimorf<sup>®</sup>, Cristália). Todos os animais receberam na indução a mesma dose de Propofol (5 mg/kg) (Provive<sup>®</sup> 1%, União Química) e isoflurano (Isoforine<sup>®</sup>, Cristália) como manutenção anestésica.

Para a análise estatística dos dados obtidos neste estudo, foi utilizado o software estatístico GraphPad Prism Version 8.0 for Windows (GraphPad Software Inc., CA, USA), sendo estes dados analisados por meio do Teste de Regressão logística para a comparação entre os grupos, e para comparar os parâmetros de FC e PAS foi utilizado o teste *Ordinary one-way* ANOVA.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção, serão descritos os principais resultados da pesquisa realizada no Hospital veterinário Prof. Ricardo Alexandre Hippler, a partir de 24 fichas selecionadas de acordo com os critérios previamente descritos. Dentre as fichas selecionadas, foram formados três grupos de acordo com as associações dos fármacos de mpa, contendo treze animais para acepromazina/metadona, quatro para acepromazina/morfina e sete para dexmedetomidina/metadona. Os dados demográficos dos grupos são descritos na tabela 1.

**Tabela 1:** Raças idades e pesos de 24 fichas utilizadas de cadelas para a comparação dos parâmetros cardiovasculares que passaram pelo procedimento de ovariectomia, com os grupos sendo Acepromazina e Metadona (AME), Acepromazina e Morfina (AMO) e Dexmedetomidina e Metadona (DME). Os valores de pesos e idades são apresentados como média±DP.

VARIÁVEL	GRUPOS		
	AME N=13	AMO N=7	DME N=4
<b>RAÇAS</b>	Sem raça definida (6) Akita (1) Australian cattle dog (1) Bulldog francês (1) Maltês (1) Pinscher (1) Poodle (1) Shih Tzu (1)	Bulldog francês (2) Husky siberiano (1) Sem raça definida (1)	Sem raça definida (4) Shih Tzu (2) Pinscher (1)
<b>PESO (KG)</b>	10,1±8	16±9,7	7,9±5,7
<b>IDADE (ANOS)</b>	3,2±2,3	1,2±0,5	2±1,1

As doses utilizadas pelos grupos foram em média de 0,02 mg/kg de acepromazina, 2,8±0,3 µg/kg para dexmedetomidina, 0,4±0,1 mg/kg para metadona e

0,5 mg/kg de morfina. O tempo médio da duração da cirurgia foi de  $48\pm 17$  minutos, no entanto, os momentos ocorridos durante as cirurgias não foram descritos.

**Tabela 2:** Valores médios ( $\pm$ DP) da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e fração expiratória de  $\text{CO}_2$  ( $\text{EtCO}_2$ ) em 24 fichas de cadelas analisadas que passaram pelo procedimento de ovariectomia.

Variáveis	FC (bpm)	PAS (mmHg)	$\text{EtCO}_2$ (mmHg)
Acepromazina/ Metadona (AME)	$73\pm 18$	$109\pm 15$	$40\pm 5$
Acepromazina/ Morfina (AMO)	$74\pm 15$	$98\pm 14$	$39\pm 6$
Dexmedetomidina/ Metadona (DME)	$77\pm 17$	$116\pm 23$	$35\pm 8$

### 3.1 Frequência cardíaca

De acordo com a estatística, não houve diferença significativa entre os três grupos apresentados, a porcentagem de animais que apresentaram bradicardia foi de 23% (3/13) no grupo com acepromazina/metadona (AME), 25% (1/4) no grupo com acepromazina/morfina (AMO), 28% (2/7) no grupo com dexmedetomidina/metadona (DME). Não ocorreu taquicardia em nenhum animal.

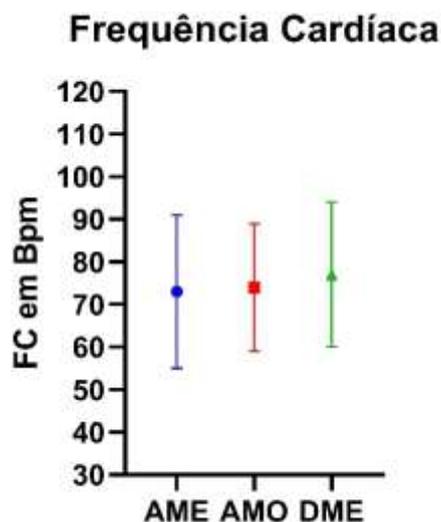


Figura 1: Gráfico de distribuição da frequência cardíaca dos grupos, contendo Média $\pm$ DP, com  $73\pm 18$  bpm para AME,  $74\pm 15$  bpm para AMO e  $77\pm 17$  bpm para DME.

A combinação de acepromazina com opioides produz uma melhor sedação do que os dois agentes sozinhos, entretanto o nível de sedação e alterações cardiorrespiratórias varia de acordo com o opioide utilizado (Gomes et al., 2011). Os efeitos cardíacos da acepromazina na FC e PAS tem sido relatado anteriormente, uma vez que ela causa diminuição da pressão arterial assim resultando em uma taquicardia reflexa (Monteiro et al., 2009). Entretanto, não houve relato de hipotensão (PAS <80 mmHg) nem de taquicardia (FC >170) dentre os grupos compostos pelas associações contendo acepromazina, principalmente pela dosagem utilizada, uma vez que doses que causariam hipotensão, são bem maiores do que as utilizadas no estudo. De acordo com Rangel (2015), com doses acima de 0,05 mg/kg de acepromazina se tem redução de até 17% na FC.

Neste trabalho, no grupo AME, a frequência cardíaca foi de  $73\pm 18$  bpm, com 0,02 mg/kg de acepromazina, enquanto no trabalho feito por Monteiro et al. (2008), com doses de 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona, se obteve média de  $73\pm 18$  bpm, a partir da média de 5 momentos distintos com duração de 90 minutos, com acepromazina e metadona, se assemelhando ao resultado encontrado nesse estudo, entretanto sem estímulo cirúrgico.

Em outro estudo por Monteiro et al. (2009), com doses iguais ao estudo anterior, com adição do grupo com 0,5 mg/kg de morfina, porém por via IV, foram de  $58\pm 7$  bpm para AMO e  $86\pm 30$  bpm para AME, demonstrando que quando esses fármacos são feitos via IV, os seus efeitos são maiores e a bradicardia causada pela morfina é mais evidente do que quando feita IM.

No que diz respeito à frequência cardíaca, como só ocorreu o evento de bradicardia, foram comparados entre os grupos a chance de se ocorrer esse evento de acordo com a medicação pré-anestésica, tendo os seguintes resultados: os grupos DME e AMO, se tem que o grupo AMO possui 1,111 vezes maior chance de ocorrer bradicardia em relação ao DME com tendência a ter diferença significativa, esse fato se dá conta do efeito bradicárdico proporcionado pela morfina, que é maior do que a metadona e a dexmedetomidina ser um potente depressor cardiovascular.

Nesse estudo, se obteve 25% de chance de incidência de bradicardia para o grupo AMO e 23% para o grupo AME, demonstrando que os opioides, principalmente a morfina, causam redução da FC por conta de agonismo nos receptores  $\mu$ , causando estímulo vagal.

Quando se utiliza  $\alpha$ -2 agonistas, independente da dose utilizada, ocorre bradicardia, aumento da pressão arterial, seguido de uma redução desse valor, para níveis basais ou menores, no entanto quando combinada com opioides, ocorre uma ligeira redução na PAS, porém sem causar hipotensão (Nishimura et al., 2018; Monteiro et al., 2008).

Os efeitos cardiovasculares da dexmedetomidina juntamente com opioides em outros estudos, revelaram uma redução maior da frequência cardíaca do que separada, sugerindo uma redução ainda maior do parâmetro, entretanto não foram detectadas bradicardias nem no estudo por Nishimura et al. (2018), nem neste, com FC médias de  $82\pm 17$  bpm e  $77\pm 17$  bpm, respectivamente.

### 3.2 Pressão arterial sistólica

Como não houve eventos de hipotensão ou hipertensão entre os grupos, não foram realizados o teste de regressão logística com os dados.

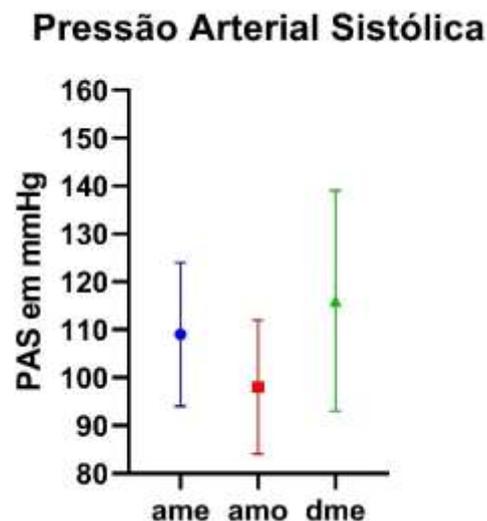


Figura 2: Gráfico de distribuição da PAS dos grupos, contendo Média±DP, com  $109\pm 15$  bpm para AME,  $98\pm 14$  bpm para AMO e  $116\pm 23$  bpm para DME.

Assim como em Monteiro et al. (2009), os animais que receberam morfina juntamente com acepromazina, apresentaram pressão arterial sistólica média mais baixa do que os outros grupos, sendo encontrado PAS de  $96\pm 7$  mmHg para morfina e acepromazina e  $106\pm 10$  mmHg para metadona e acepromazina e neste estudo

obtiveram os valores de  $109\pm 15$  mmHg e  $98\pm 14$  mmHg para as associações com metadona e morfina, respectivamente.

Apesar da acepromazina ter os seus efeitos vasomotores centrais, que levam à vasodilatação, não foi relatada hipotensão nesse estudo, podendo ocorrer uma redução da PAS em relação aos níveis basais, além do mais, os efeitos dos opioides em relação à PAS são variáveis, de acordo com o opioide e sua dosagem, porém esses efeitos hipotensores só são mais evidentes quando utilizados em conjunto com altas doses de acepromazina ( $0,22$  mg/kg) (Monteiro et al., 2009).

Como não houve diferença significativa entre os valores médios de PAS dos grupos contendo dexmedetomidina, esse fato pode ser associado à capacidade dos  $\alpha$ -2 agonistas de inicialmente causarem vasoconstrição com hipertensão e depois redução do tônus simpático causando vasodilatação e hipotensão (Cardoso et al., 2014).

A não alteração significativa da PAS por conta da dexmedetomidina pode ser por conta da dose utilizada nesse estudo ( $2,8\pm 0,3$   $\mu$ g/kg), o que foi sugerido por Nishimura et al. (2018), que utilizaram dose de  $10$   $\mu$ g/kg, não obtendo alterações significantes, corroborando com o fato de os efeitos cardiovasculares serem dose-dependente.

Em outro estudo prévio, foi comparada a incidência de hipotensão entre associações de acepromazina e dexmedetomidina junto com hidromorfona, se teve o resultado de que o grupo com acepromazina tem 2,61 vezes mais chance de ocorrer o evento do que dexmedetomidina, além de quando maior o peso menor a chance de ocorrer hipotensão (Martin-Flores et al., 2019).

### **3.3 Fração expirada de CO<sub>2</sub>**

No que se refere ao EtCO<sub>2</sub>, 46% (6/13) do grupo AME apresentaram hipocapnia, 50% (2/4) do grupo AMO apresentaram hipocapnia, 57% (4/7) do grupo DME apresentaram hipocapnia. Não houve relato de hipercapnia entre os grupos.

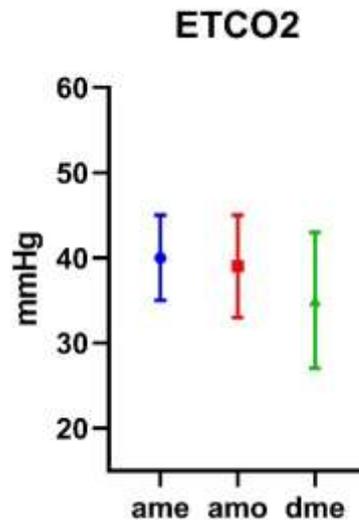


Figura 3: Gráfico de distribuição de EtCO<sub>2</sub> dos grupos, contendo Média±DP, com 40±5 bpm para AME, 39±5 bpm para AMO e 35±8 bpm para DME.

De acordo com Almeida et al. (2000), não há diferença significativa entre cães pré tratados ou não com acepromazina para o valor de EtCO<sub>2</sub>. Apesar da acepromazina ter a capacidade de reduzir a frequência respiratória, não tem efeito significativo na função respiratória e gases sanguíneos, porém opioides totais de  $\mu$  como a morfina, podem causar hipocapnia, o que não ocorre quando administrados com a acepromazina (Monteiro, 2009).

Opioides e  $\alpha$ -2 agonistas causam depressão na resposta ventilatória à hipercapnia e depressão respiratória, respectivamente, mas esses efeitos são mínimos e clinicamente irrelevantes quando essas classes de medicamentos são combinadas, se tornando mais evidentes quando administrados juntos com outros fármacos depressores respiratórios, como anestésicos gerais (Cardoso et al., 2014; Nishimura et al., 2018).

Comparando os grupos DME e AMO, o grupo AMO possui 1,167 vezes maior chance de ocorrer hipocapnia em relação a DME; quando comparado os grupos DME e AME, o grupo AME possui 0,85 vezes chance de ocorrer hipocapnia; comparando os grupos AMO e AME, o grupo AME demonstra ter 0,64 vezes chance de ocorrer hipocapnia. Os dados não apresentaram diferença significativa entre eles ( $p=0,23$ )

### **3.4 Resultados estatísticos**

Concluindo que o grupo AME é o que tem a menor chance de ocorrer esse evento e não houve diferença estatística entre os valores de FC, PAS e EtCO<sub>2</sub> entre os grupos. A FC do grupo DME foi mais alta do que as dos grupos com acepromazina, assim como a PAS, mas a EtCO<sub>2</sub> foi a menor. Tal como o grupo AME apresentou a menor FC e maior valor de EtCO<sub>2</sub>.

Quando comparada a incidência de bradicardia em todos os grupos com o peso, se tem o dado de que a cada 1 kg de animal, a chance de ocorrer o evento aumenta em 1.069 vezes, uma vez que de acordo com o acúmulo de gordura no corpo, os fármacos lipossolúveis modificam sua distribuição tecidual, farmacocinética e farmacodinâmica, prolongando o seu tempo de eliminação (Casati & Putzu, 2005)

Quando comparada a idade com a incidência de bradicardia, aumenta a chance de ter em 1,473 vezes a cada ano do animal, assim como a idade avança a função renal e o metabolismo dos fármacos se tornam prejudicados, com a tendência de produzirem efeitos mais fortes e duradouros (Berti & Mayorga, 1999).

A partir do teste ordinary one-way ANOVA foram comparados todos os grupos em conjunto, a partir de suas médias, desvio padrão e n (número da amostra), se obteve o resultado de que os valores de todos os parâmetros não possuem diferença significativa.

## 4. CONCLUSÕES

Com a realização desse estudo, pode-se constatar que a utilização de acepromazina e metadona como medicação pré-anestésica se mostrou ter a menor chance de promover intercorrências como bradicardia e hipocapnia durante os procedimentos cirúrgicos quando comparada as associações de acepromazina e morfina e dexmedetomidina e morfina, porém os protocolos não apresentam diferenças significativas entre si, sendo muito semelhantes nas alterações cardiorrespiratórias.

## 5. REFERÊNCIAS

Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2018;32(6):1803-1822. doi:10.1111/jvim.15331

Almeida EMP, Nunes N, Fantinatti AP, Santos PSP, Bolzan AA, Rezende ML. Efeitos cardiocirculatórios da associação de tiletamina/zolazepam em cães (*Canis familiaris*) pré-tratados ou não pela acepromazina. *Braz. J. vet. Res. animo Sci., São Paulo*, v. 37, n.3, p. 210-215, 2000.

Baetge CL, Matthews NS. Anesthesia and analgesia for geriatric veterinary patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012;42(4):643-v. doi:10.1016/j.cvsm.2012.05.001.

Barros PM de. Técnicas de ovariosalpingohisterectomia (osh) em cadelas: revisão de literatura [dissertation]. Jaboticabal: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus de Jaboticabal; 2010.

Beckman B. Anesthesia and pain management for small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013;43(3):669-688. doi:10.1016/j.cvsm.2013.02.006.

Bell AM, Auckburally A, Pawson P, Scott EM, Flaherty D. Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38(1):15-23. doi:10.1111/j.1467-2995.2010.00576.x

Bell AM, Auckburally A, Pawson P, Scott EM, Flaherty D. Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38(1):15-23. doi:10.1111/j.1467-2995.2010.00576.x

Berti AR, Mayorga P. A Terapêutica na Terceira Idade e o Uso Racional de Medicamentos. *Estud. interdiscip. envelhec., Porto Alegre*, v.2, p.89-102, 1999.

Bigby SE, Beths T, Bauquier S, Carter JE. Postinduction apnoea in dogs premedicated with acepromazine or dexmedetomidine and anaesthetized with

alfaxalone or propofol. *Vet Anaesth Analg.* 2017;44(5):1007-1015. doi:10.1016/j.vaa.2016.10.004

Borer-Weir K. Analgesia. In: Clarke KW, Trim CM, Hall LW. *Veterinary anaesthesia*. 11th ed. London: WB Saunders, 2014. p. 101-133.

Bosmans T, Schauvliege S, Gasthuys F, et al. Cardiovascular effects of epidural administration of methadone, ropivacaine 0.75% and their combination in isoflurane anaesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38(2):146-157. doi:10.1111/j.1467-2995.2011.00595.x

Boström I, Nyman G, Kampa N, Häggström J, Lord P. Effects of acepromazine on renal function in anesthetized dogs. *Am J Vet Res.* 2003 May;64(5) 590-598. doi:10.2460/ajvr.2003.64.590. PMID: 12755300.

Bustamante R, Aguado D, Cediel R, Gómez de Segura IA, Canfrán S. Clinical comparison of the effects of isoflurane or propofol anaesthesia on mean arterial blood pressure and ventilation in dogs undergoing orthopaedic surgery receiving epidural anaesthesia. *Vet J.* 2018; 233:49-54. doi:10.1016/j.tvjl.2018.01.002

Camacho AA, Mucha CJ. Semiologia do sistema circulatório de cães e gatos; In: Feitosa FL. *Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico* - 3ª. ed. – São Paulo: Roca, 2014. p. 544 – 586.

Campagnol D, Teixeira-Neto FJ, Monteiro ER, Restitutti F, Minto BW. Effect of intraperitoneal or incisional bupivacaine on pain and the analgesic requirement after ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2012;39(4):426-430. doi:10.1111/j.1467-2995.2012.00728.x

Cardoso CG, Marques DR, da Silva TH, de Mattos-Junior E. Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2014;41(6):636-643. doi:10.1111/vaa.12172

Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *J. Clin. Anesth.* 2005;17(2):134-145. doi:10.1016/j.jclinane.2004.01.009.

Cattai A, Rabozzi R, Ferasin H, Isola M, Franci P. Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. *BMC Vet Res.* 2018;14(1):282. Published 2018 Sep 12. doi:10.1186/s12917-018-1608-8

Clarke KW, Trim CM, Hall LW. *Veterinary anaesthesia.* 11th ed. London: WB Saunders, 2014. Chapter 2, Patient monitoring and clinical measurements; p. 19-62.

Clarke KW, Trim CM, Hall LW. *Veterinary anaesthesia.* 11th ed. London: WB Saunders, 2014. Chapter 4, Principles of sedation, anticholinergic agents, and principles of premedication; p. 79-100.

Columbano N, Secci F, Careddu GM, Sotgiu G, Rossi G, Driessen B. Effects of lidocaine constant rate infusion on sevoflurane requirement, autonomic responses, and postoperative analgesia in dogs undergoing ovarioectomy under opioid-based balanced anesthesia. *Vet J.* 2012;193(2):448-455. doi:10.1016/j.tvjl.2011.12.005

Congdon JM, Marquez M, Niyom S, Boscan P. Evaluation of the sedative and cardiovascular effects of intramuscular administration of dexmedetomidine with and without concurrent atropine administration in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2011;239(1):81-89. doi:10.2460/javma.239.1.81

Da Cruz M das GG. *Hipotensão Arterial Em Cães E Gatos: Revisão De Literatura [monografia].* Bahia: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia; 2019. doi:10.2460/javma.256.1.93

Gomes VH, Monteiro ER, Dias RS, Oliveira RLS de, Silva MFA da, Coelho K. Comparison of the sedative effects of morphine, meperidine or fentanyl, in combination with acepromazine, in dogs. *Ciência Rural.* 2011;41(8), 1411–1416. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782011005000102>

Górniak SL, Hipnoanalgésicos. In: Spinoso HS, Górniak SL, Bernardi MM; *Farmacologia aplicada à medicina veterinária;* 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 301-317.

Grasso SC, Ko JC, Weil AB, Paranjape V, Constable PD. Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2015;246(7):754-764. doi:10.2460/javma.246.7.754

Grubb T, Sager J, Gaynor JS, et al. 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2020;56(2):59-82. doi:10.5326/JAAHA-MS-7055

Haskins SC. Monitoramento de pacientes anestesiados; In: Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene AS, Robertson AS. Lumb & Jones: Anestesiologia e analgesia em veterinária; 5th ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. p. 270-352.

Hunt JR, Grint NJ, Taylor PM, Murrell JC. Sedative and analgesic effects of buprenorphine, combined with either acepromazine or dexmedetomidine, for premedication prior to elective surgery in cats and dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2013;40(3):297-307. doi:10.1111/vaa.12003

Julião GH, Abimussi CJX. Use of dexmedetomidine in Veterinary Medicine: literature review. *Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP.* São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 17, n. 1, p.26-32, 2019.

Karna SR, Singh P, Chambers P, Kongara K. Pharmacokinetics of morphine in combination with dexmedetomidine and maropitant following intramuscular injection in dogs anaesthetized with halothane. *J Vet Pharmacol Ther.* 2020;43(2):153-161. doi:10.1111/jvp.12831

Maiante AA, Teixeira Neto FJ, Beier SL, Corrente JE, Pedroso CEBP. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 2008. 32, 317–328., Oxford, v. 32, n. 4, p. 317-328.

Martin-Flores M, Mostowy MM, Pittman E, et al. Investigation of associations between preoperative acepromazine or dexmedetomidine administration and development of arterial hypotension or bradycardia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc.* 2019;255(2):193-199. doi:10.2460/javma.255.2.193

Micieli F, Santangelo B, Reynaud F, et al. Sedative and cardiovascular effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2017;44(4):703-709. doi:10.1016/j.vaa.2016.08.009

Monteiro ER, Coelho K, Bressan TF, Simões CR, Monteiro BS. Effects of acepromazine-morphine and acepromazine-methadone premedication on the

minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2016;43(1):27-34. doi:10.1111/vaa.12265

Monteiro ER, Figueroa CD, Choma JC, Campagnol D, Bettini CM. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2008;35(6):519-527. doi:10.1111/j.1467-2995.2008.00412.x

Monteiro ER, Figueroa CD, Choma JC, Campagnol D, Bettini CM. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2008;35(6):519-527. doi:10.1111/j.1467-2995.2008.00412.x

Monteiro ER, Junior AR, Assis HM, Campagnol D, Quitzan JG. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2009;36(1):25-33. doi:10.1111/j.1467-2995.2008.00424.x

Monteiro ER, Neto FJ, Campagnol D, Garofalo NA, Alvaides RK. Hemodynamic effects in dogs anesthetized with isoflurane and remifentanil-isoflurane. *Am J Vet Res.* 2010;71(10):1133-1141. doi:10.2460/ajvr.71.10.1133

Monteiro ER, Nunes-Junior JS, Bressan TF. Randomized clinical trial of the effects of a combination of acepromazine with morphine and midazolam on sedation, cardiovascular variables and the propofol dose requirements for induction of anesthesia in dogs. *Vet J.* 2014;200(1):157-161. doi:10.1016/j.tvjl.2014.01.018

Murrell JC. Pre-anaesthetic medication and sedation. In: Duke-Novakovski T, de Vries M, Seymour C. *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia.* 3rd ed. Gloucester, Gloucs: British Small Animal Veterinary Association; 2016. p. 170-190.

Nishimura LT, Auckburally A, Santilli J, et al. Effects of dexmedetomidine combined with commonly administered opioids on clinical variables in dogs. *Am J Vet Res.* 2018;79(3):267-275. doi:10.2460/ajvr.79.3.267

Ortega M, Cruz I. Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. *Can Vet J.* 2011;52(8):856-860.

Puighibet Z, Costa-Farré C, Santos L, Canfrán S, Gómez de Segura IA. The sedative effects of intramuscular low dose medetomidine in combination with butorphanol or methadone in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2015;42(6):590-596. doi:10.1111/vaa.12256

Rangel JPP, Monteiro ER, Bitti FS, Junior JSN, Campagnol D. Hemodynamic, respiratory and sedative effects of progressively increasing doses of acepromazine in conscious dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2020;47(4):447-453. doi:10.1016/j.vaa.2020.02.007

Rangel JPP. Efeitos da acepromazina em cães conscientes e anestesiados: estudo dose x resposta. Vila Velha: Universidade Vila Velha; 2015. 54 s.

Richardson EM, McMillan M. Survey on conduct of anaesthetic monitoring in small animal practice in the UK. *Vet Rec.* 2019;185(18):570. doi:10.1136/vr.105444.

Ruffato M, Novello L, Clark L. What is the definition of intraoperative hypotension in dogs? Results from a survey of diplomates of the ACVAA and ECVAA. *Vet Anaesth Analg.* 2015;42(1):55-64. doi:10.1111/vaa.12169

Saponaro V, Crovace A, De Marzo L, Centonze P, Staffieri F. Echocardiographic evaluation of the cardiovascular effects of medetomidine, acepromazine and their combination in healthy dogs. *Res Vet Sci.* 2013;95(2):687-692. doi:10.1016/j.rvsc.2013.03.022

Shah MD, Yates D, Hunt J, Murrell JC. A comparison between methadone and buprenorphine for preoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Small Anim Pract.* 2018;59(9):539-546. doi:10.1111/jsap.12859

Sooryadas, S, Verma A, Souljai JS, Parathazhathayil D, Varghese R, Kumar J. Theory of Multimodal Balanced Anaesthesia and Its Practice. *Jiva* 17 (3) December 2019.

Tsompanidou PP, Kazakos GM, Anagnostou TL. Dopamine-induced bradycardia in two dogs under isoflurane anaesthesia. *J Small Anim Pract.* 2013;54(12):672-674. doi:10.1111/jsap.12121

Valverde A, Cantwell S, Hernández J, Brotherson C. Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2004;31(1):40-45. doi:10.1111/j.1467-2995.2004.00128.x

Vaz TM, de Almeida PRC, Maestri JS. Estudo comparativo da variabilidade da frequência cardíaca em protocolos de infusão contínua de fentanil ou morfina, associados à lidocaína e cetamina, durante transoperatório em cães. *Scientia Rural*. 2019. 20<sup>a</sup> Ed./JUL-DEZ/2019.