

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS ANALGÉSICOS E
ANESTÉSICOS DA DEXMEDETOMIDINA E DA
MORFINA EM OVELHAS SUBMETIDAS À
OVARIECTOMIA POR VIDEOLAPAROSCOPIA**

ANA CLARA PINHEIRO BARRETO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL

**BRASÍLIA/ DF
JULHO, 2021**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS ANALGÉSICOS E ANESTÉSICOS DA
DEXMEDETOMIDINA E DA MORFINA EM OVELHAS SUBMETIDAS À
OVARIECTOMIA POR VIDEOLAPAROSCOPIA**

ANA CLARA PINHEIRO BARRETO

ORIENTADOR: RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA
LINHA DE PESQUISA: DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLOS ANESTÉSICOS,
DIAGNÓSTICO E CONTROLE DA DOR E ESTRESSE

BRASÍLIA
JULHO, 2021

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS ANALGÉSICOS E ANESTÉSICOS DA
DEXMEDETOMIDINA E DA MORFINA EM OVELHAS SUBMETIDAS À
OVARIECTOMIA POR VIDEOLAPAROSCOPIA**

ANA CLARA PINHEIRO BARRETO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL,
COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO GRAU
DE MESTRE EM SAÚDE ANIMAL

APROVADA POR:

RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA, professor associado (Universidade de Brasília)
(ORIENTADOR)

FABIO OTERO ASCOLI, professor associado (Universidade Federal Fluminense)
(EXAMINADOR)

NADIA CROSIGNANI OUTEDA, professora adjunta (Universidad de La República,
Uruguay) (EXAMINADOR)

BRASÍLIA/DF, 30 de JULHO de 2021

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA E CATALOGAÇÃO

BARRETO, A. C. P. **Comparação dos efeitos analgésicos e anestésicos da dexmedetomidina e da morfina em ovelhas submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia.** Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, 2021, 57 p. Dissertação de Mestrado

Documento formal, autorizando reprodução desta dissertação de mestrado para empréstimo ou comercialização, exclusivamente para fins acadêmicos, foi passado pelo autor à Universidade de Brasília e acha-se arquivado na Secretaria do Programa. O autor reserva para si os outros direitos autorais, de publicação. Nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor. Citações são estimuladas, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

BB273c	BARRETO, ANA CLARA PINHEIRO COMPARAÇÃO DOS EFEITOS ANALGÉSICOS E ANESTÉSICOS DA DEXMEDETOMIDINA E DA MORFINA EM OVELHAS SUBMETIDAS À OVARIECTOMIA POR VIDEOLAPAROSCOPIA / Ana Clara Pinheiro Barreto; orientador Ricardo Miyasaka de Almeida. -- Brasília, 2021. 57 p. Dissertação (Mestrado - Mestrado em Saúde Animal) -- Universidade de Brasília, 2021. 1. Ovinos. 2. Analgesia. 3. Opioide. 4. Agonista A2-adrenérgico. 5. Videocirurgia. I. MYIASAKA DE ALMEIDA, RICARDO, orient. II. Título.
--------	---

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e aos orixás pela saúde e oportunidade de trabalhar e aprender todos os dias com o que eu amo, e por colocar sempre seres de muita luz no meu caminho.

Às ovelhas que tornaram meu projeto possível – não encontro palavras para demonstrar o quanto vocês são especiais e o tamanho do meu respeito e carinho por vocês.

À minha base, Mario, Ianê e Joana Barreto, que me dão apoio incondicional em todos os meus projetos. Ao meu avô Nicomedes e minha tia-avó Denizete que se fazem presentes mesmo com a distância. À minha família de coração, Luana e Clarissa Alves. Um agradecimento especial às minhas avós Glória e Aparecida e à minha tia Márcia que cuidam de mim de outro plano. Espero que vocês todos se orgulhem de mim. Amo muito vocês.

Ao meu companheiro de vida Kaique Nogueira, que me dá suporte emocional todos os dias e que me ajudou em tudo que eu precisei durante o projeto.

Aos meus amigos que multiplicam alegrias e sucessos e dividem as tristezas e frustrações. Em especial às minhas amigas e também colegas de mestrado Letiana Rehbein, Mariana Gonzaga e Thaissa Quintas, obrigada por tornarem essa jornada mais leve!

Ao meu orientador Ricardo Miyasaka, que sempre consegue dar um jeito de me ajudar e me fazer evoluir. Obrigada por me ensinar tanto, é uma honra ser sua orientada.

Às minhas casas UFF e UnB, que são as grandes responsáveis pela profissional que sou hoje. A todos os funcionários, residentes e professores do Hospital Veterinário de Grandes Animais da UnB, que foram essenciais para a execução do meu projeto. Maurício, Maranhão, Dino, Letícia Vittorino, Aeyphanny Moraes e Aline Araki, sem vocês esse trabalho não seria possível. Gratidão a todos que de alguma forma contribuíram com meu crescimento profissional e pessoal durante o período de mestrado.

Sedare dolorem opus divinum est

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Objetivos	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 Dor	18
2.1 Morfina	21
2.1 Dexmedetomidina	23
3. MATERIAL E MÉTODOS	26
3.1 Animais	26
3.2 Delineamento Experimental.....	26
3.2.1 Períodos Pré e Trans-Anestésico	27
3.2.2 Período Pós-Anestésico e Avaliação da Dor	29
3.3 Análise Estatística	33
4. RESULTADOS	34
4.1 Escores de Sedação, Avaliação da Dor e Resgates Analgésicos	34
4.2 Variáveis Anestésicas.....	37
4.3 Variáveis Fisiológicas.....	39
5. DISCUSSÃO.....	42
5.1 Escores de Sedação, Avaliação da Dor e Resgates Analgésicos	42
5.2 Variáveis Anestésicas.....	45
5.3 Variáveis Fisiológicas.....	47
4.2 Limitações do Estudo.....	48
6. CONCLUSÃO	50
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
BE	Excesso de base
Ca ⁺²	Cálcio ionizado
Cl ⁻	Íon Cloreto
CO ₂	Dióxido de carbono
COX	Ciclo-oxigenases
ETCO ₂	Fração expirada de dióxido de carbono
FC	Frequência cardíaca
<i>f</i>	Frequência respiratória
Fig.	Figura
G	Gauge
°C	Graus Celsius
HCO ₃ ⁻	Íon Bicarbonato
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
K ⁺	Íon Potássio
Kg	Quilograma
µg/kg	Microgramas por quilograma
min	Minuto
mg/kg	Miligramas por quilograma
mg/kg/min	Miligramas por quilograma por minuto
mL	Mililitro
mL/kg/h	Mililitros por quilograma por hora
mmHg	Milímetros de mercúrio
Na ⁺	Íon Sódio
NMDA	N-metil-D-aspartato
O ₂	Oxigênio

PaCO ₂	Pressão parcial arterial de dióxido de carbono
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão parcial arterial de oxigênio
PAS	Pressão arterial sistólica
%	Porcentagem
pH	Potencial hidrogeniônico
SNC	Sistema nervoso central
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
T°C	Temperatura em graus Celsius
UI/mL	Unidades internacionais por mililitro

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Imagens fotográficas ilustrando ovelhas posicionadas em Trendelenburg 45° para realização de ovariectomia por videolaparoscopia. UnB – Brasília, 2020 **p. 28**
- Figura 2** – Linha do tempo do período trans-anestésico em ovelhas tratadas com 5 µg/kg de dexmedetomidina (DEX; *n*=5) ou 0,2 mg/kg de morfina (MOR; *n*=6), submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia **p. 29**
- Figura 3** – Imagem fotográfica ilustrando ovelha deitada com cabeça próxima ao solo. UnB – Brasília, 2020 **p. 36**
- Figura 4** – Imagem fotográfica ilustrando ovelha com cabeça abaixo da cernelha. UnB – Brasília, 2020 **p. 36**
- Figura 5** – Imagem fotográfica ilustrando ovelha com dorso arqueado. UnB – Brasília, 2020 **p. 37**



LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Número de resgates analgésicos em ovelhas tratadas com 0,2 mg/kg de morfina (MOR; $n=6$) ou 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina (DEX; $n=5$), submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia **p. 35**

Tabela 2 – Variáveis anestésicas em ovelhas tratadas com 0,2 mg/kg de morfina (MOR, $n=6$) ou 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina (DEX, $n=5$), submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia **p. 38**

Tabela 3 – Variáveis cardiorrespiratórias em ovelhas tratadas com 0,2 mg/kg de morfina (MOR; $n=6$) ou 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina (DEX; $n=5$), submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia **p. 40**

Tabela 4 – Variáveis de hemogasometria arterial em ovelhas tratadas com 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina (DEX; $n=5$) ou 0,2 mg/kg de morfina (MOR; $n=6$), submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia **p. 41**

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Escores médios de sedação pós-anestésica em ovelhas tratadas com 5 µg/kg de dexmedetomidina (DEX; $n=5$) ou 0,2 mg/kg de morfina (MOR; $n=6$), submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia **p. 34**

Gráfico 2 – Escores de recuperação anestésica no grupo MOR ($n=6$) **p. 38**

Gráfico 3 – Escores de recuperação anestésica no grupo DEX ($n=5$) **p. 38**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Escala de recuperação anestésica **p. 30**

Quadro 2 – Escala de sedação para ovinos **p. 31**

Quadro 3 – Escala composta da Unesp-Botucatu para avaliação da dor aguda em ovinos (USAPS) **p. 32**

RESUMO

Os fármacos agonistas opioides totais e agonistas α 2-adrenérgicos podem ser utilizados para promover analgesia perioperatória na espécie ovina. O presente estudo, prospectivo, aleatório e cego, visou comparar a eficácia analgésica da morfina e da dexmedetomidina, além de avaliar seus efeitos cardiorrespiratórios, em ovinos submetidos à cirurgia de ovariectomia por videolaparoscopia. Onze ovelhas receberam, por via IM, dez minutos antes do início da cirurgia, 0,2 mg/kg de morfina (MOR, $n=6$) ou 5 μ g/kg de dexmedetomidina (DEX, $n=5$). Os animais foram pré-medicados com diazepam e anestesiados com infusão contínua de propofol. Os efeitos cardiorrespiratórios, hemogasométricos e sedativos foram registrados no período trans-operatório. Caso observado aumento na PAM acima de 20%, 2,5 μ g/kg de fentanil foi administrado por via IV. No período pós-operatório, as ovelhas foram avaliadas remotamente, durante 24 horas, quanto aos graus de sedação e de dor e, se necessário, resgates analgésicos foram administrados com morfina em doses crescentes (0,2 e 0,5 mg/kg, IM) e, por fim, meloxicam (0,5 mg/kg, IM). O grupo DEX apresentou tendência a maiores escores de sedação nas primeiras seis horas de pós-operatório. O número de resgates transoperatórios foi significativamente maior no grupo DEX. Um animal do grupo MOR não necessitou resgate em nenhum momento. Houve tendência a um maior número de resgates analgésicos no grupo MOR nas primeiras 24 horas de pós-operatório. A FC foi significativamente menor no grupo DEX nos últimos 60 e 75 minutos de anestesia. Houve aumento significativo da PaO₂ dentro dos grupos no decorrer da anestesia. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação a PAS, PAM, PAD, f , ETCO₂, SpO₂, T°C e parâmetros hemogasométricos. Não foram observados efeitos adversos com ambos os protocolos. Em conclusão, o uso isolado da morfina não é adequado para fornecer analgesia para ovariectomia por videolaparoscopia. A dexmedetomidina, se associada ao uso transoperatório de fentanil, foi considerada aceitável para promover analgesia perioperatória para este procedimento cirúrgico.

PALAVRAS-CHAVE: ovinos, analgesia, opioide, agonista α 2-adrenérgico, videocirurgia

ABSTRACT

Total opioid agonists and α 2-adrenergic agonists can be used to promote perioperative analgesia in sheep. This prospective, randomized, blinded study aimed to compare the analgesic efficacy of morphine and dexmedetomidine, and also to evaluate their cardiorespiratory effects, in sheep undergoing videolaparoscopic ovariectomy. Eleven sheep received, IM, ten minutes before the start of surgery, 0,2 mg/kg of morphine (MOR, $n=6$) or 5 μ g/kg of dexmedetomidine (DEX, $n=5$). The animals were premedicated with diazepam and anesthetized with a propofol continuous rate infusion. Cardiorespiratory, hemogasometric and sedative effects were recorded in the transoperative period. If an increase in MAP above 20% was observed, 2,5 μ g/kg of fentanyl was administered IV. In the postoperative period, sheep were remotely evaluated for 24 hours for degrees of sedation and pain, and, if necessary, analgesic rescues were administered with morphine in increasing doses (0,2 and 0,5 mg/kg, IM) and, at last, meloxicam (0,5 mg/kg, IM). The DEX group had a tendency of higher sedation scores in the first six hours after surgery. The number of intraoperative rescues was significantly greater in the DEX group. One animal from the MOR group did not need rescue at any time. The number of analgesic rescues in the first 24 hours after surgery tended to be higher in the MOR group. HR was significantly lower in the DEX group in the last 60 and 75 minutes of anesthesia. There was a significant increase in PaO₂ within groups during anesthesia. There was no significant difference between groups regarding SAP, MAP, DAP, f , ETCO₂, SpO₂, T°C and blood gas parameters. No adverse effects were observed with both protocols. In conclusion, the use of morphine alone is not adequate to provide analgesia for videolaparoscopic ovariectomy. Dexmedetomidine, if associated with the intraoperative use of fentanyl, was considered acceptable to promote perioperative analgesia for this surgical procedure.

KEY WORDS: sheep, analgesia, opioid, α 2-adrenergic agonist, videosurgery



1. INTRODUÇÃO

A espécie ovina é cada vez mais empregada como modelo experimental para a medicina humana, especialmente nas pesquisas ortopédicas e odontológicas, pois são animais dóceis, de fácil manejo e não requerem a ocupação de grandes espaços físicos (WAGNER, DUNLOP e TURNER, 1996; MARTINI et al., 2001; GIGLIUTO et al., 2014; SARTORETTO et al., 2016). Além disso, são animais grandes o suficiente para permitir a coleta de materiais biológicos para diferentes tipos de análises e apresentam semelhanças biológicas com os seres humanos (NOLAN et al., 1987; MARTINI et al., 2001). Assim sendo, por razões éticas, é necessária a adoção de protocolos anestésicos e analgésicos apropriados durante os procedimentos experimentais com esta espécie (WAGNER, DUNLOP e TURNER, 1996; KÄSTNER, 2001b).

O reconhecimento e a avaliação da dor em ovinos ainda é um desafio (ANIL, ANIL e DEEN, 2002), pois esta espécie tende a mascarar sinais de dor em razão de ser evolutivamente uma presa, em um contexto no qual demonstrar sinais de dor significa se tornar alvo fácil para predadores (FITZPATRICK, SCOTT e NOLAN, 2006). Dessa forma, é imprescindível o uso de escalas de dor espécie-específicas como ferramentas para reconhecer a dor qualitativa e quantitativamente e possibilitar seu tratamento efetivo, o que, por sua vez, é de grande importância para a manutenção do bem-estar animal (ANIL, ANIL e DEEN, 2002; FITZPATRICK, SCOTT e NOLAN, 2006; LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012).

O momento da administração de analgésicos é crucial para o controle adequado da dor, assim, acredita-se que a analgesia preemptiva seja mais eficiente do que tentar controlar a dor depois de iniciada (WELSH e NOLAN, 1995). A prevenção da sensibilização central reduz o requerimento de analgésicos pós-operatórios (WOOLF e CHONG, 1993; ONG et al., 2005) e, portanto, é válido buscar alternativas eficazes de analgesia que possam ser utilizadas no período perioperatório (WELSH e NOLAN, 1995).

A administração de agonistas opioides totais é padrão nas medicinas humana e veterinária para o fornecimento de analgesia perioperatória (WELSH e NOLAN, 1995). Entretanto, estudos com estímulos elétricos e mecânicos revelaram que agonistas opioides, como a morfina, apresentaram menor eficácia analgésica em ovinos do que em

outras espécies domésticas, além de poderem causar excitação e mudanças comportamentais (NOLAN, WATERMAN e LIVINGSTON, 1986; GRANT, UPTON e KUCHEL, 1996). Apesar de tais informações, até o presente momento, não há na literatura consultada evidências suficientes que suportem ou condenem definitivamente o uso da morfina como analgésico perioperatório em ovinos.

Os fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos são conhecidos por promoverem sedação e analgesia dose-dependentes, sendo a dexmedetomidina mais eficaz que outros representantes dessa classe para tais finalidades (KÄSTNER, 2006). Esse fármaco possui menor chance de provocar efeitos indesejáveis decorrentes da estimulação de receptores α_1 -adrenérgicos, em razão de apresentar maior especificidade $\alpha_2:\alpha_1$ (CHRYSOSTOMOU e SCHMITT, 2008; RANKIN, 2015). Essas propriedades sugerem que a dexmedetomidina pode ser empregada na medicação pré-anestésica em procedimentos cirúrgicos dolorosos (UNLUGENC et al., 2005), no entanto, apesar de existirem estudos que avaliaram os efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da dexmedetomidina em ovinos, há carência de estudos sobre sua eficácia analgésica nesta espécie (KÄSTNER et al., 2001a; 2001b; 2007a; 2007b; BORGES et al., 2016).

Além de comprovar a eficácia analgésica, é necessário avaliar se os efeitos indesejáveis dos opioides, como excitação, e dos agonistas α_2 -adrenérgicos, como bradicardia e edema pulmonar, ocorrem mesmo com sua administração IM em ovinos (KÄSTNER et al., 2001b).

1.1 Objetivos

O presente trabalho tem como objetivos principais, a avaliação e a comparação dos efeitos analgésicos da morfina e da dexmedetomidina em ovelhas submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia. Além disso, os efeitos cardiorrespiratórios, hemogasométricos e sedativos desses fármacos foram avaliados e comparados na população estudada.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Dor

A dor é um dos aspectos mais importantes para se determinar o bem-estar animal (ANIL, ANIL e DEEN, 2002). A Associação Internacional para o Estudo da Dor define o conceito de dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a danos reais ou potenciais aos tecidos” (RAJA et al., 2020). A dor fisiológica é importante para proteger o animal de danos teciduais (ANDERSON e MUIR, 2005), contudo, quando muito intensa ou prolongada, pode resultar em dor patológica, levando à imunossupressão e ativação de cascatas neuronais e endócrinas que afetam a homeostase e o comportamento dos animais (ANDERSON e MUIR, 2005).

Em condições fisiológicas, os nociceptores periféricos possuem limiares de ativação relativamente altos, para que não sejam disparados por estímulos inócuos, mas também baixos o suficiente para serem evocados antes que ocorra o dano ao tecido (GUEDES, 2017). Estímulos nocivos químicos, mecânicos ou térmicos são reconhecidos por nociceptores localizados nos terminais dos neurônios aferentes primários, os quais realizam a transdução desses estímulos em potenciais de ação. Ocorre, então, a transmissão dos potenciais de ação para o corno dorsal da medula espinhal através de fibras nociceptivas do tipo A δ mielinizadas e C não mielinizadas, as quais fazem sinapse com interneurônios que medeiam a modulação do sinal pela liberação de neurotransmissores, como serotonina, noradrenalina e dopamina. O estímulo é posteriormente projetado para o tronco encefálico e tálamo e, por fim, ao córtex somatossensorial, no qual ocorre a percepção da localização e da intensidade do estímulo doloroso (ANDERSON e MUIR, 2005; GUEDES, 2017).

Após lesão ou inflamação do tecido, diversos mediadores químicos são produzidos e liberados, como citocinas, prostaglandinas e histamina, os quais funcionam como uma “sopa sensibilizadora” e são capazes de reduzir o limiar de fibras nociceptivas e ativar nociceptores silenciosos, resultando em sensibilização periférica e hiperalgesia primária (ANDERSON e MUIR, 2005). Ocorre vasodilatação local e extravasamento de plasma, resultando em amplificação da resposta para os tecidos ao redor da lesão (hiperalgesia

secundária). Quando o estímulo nociceptivo atinge o corno dorsal da medula espinhal, ocorre a liberação de glutamato nos terminais nervosos pré-sinápticos (GUEDES, 2017) e consequente ativação dos receptores pós-sinápticos AMPA e cainato, que medeiam a rápida transmissão da dor excitatória, além de receptores NMDA, anteriormente inativos, provocando o fenômeno conhecido como *wind-up* (ANDERSON e MUIR, 2005).

Com a sensibilização central, estímulos não dolorosos de baixa intensidade transmitidos pelas fibras nervosas sensoriais A β de baixo limiar começam a produzir sensações dolorosas, provocando o fenômeno chamado de alodínia. Além disso, ocorre o aumento da resposta dos neurônios ao estímulo nocivo, produzindo dor exagerada (hiperalgesia). Este estado de dor patológica precisa ser controlado (GUEDES, 2017), pois o desenvolvimento da sensibilização periférica, *wind-up* e sensibilização central leva à modificação dos padrões de memória, mudanças no comportamento animal e alterações bioquímicas nos neurônios do corno dorsal, o que promove alterações no fenótipo dos neurônios (neuroplasticidade) e o desenvolvimento de estados de dor crônica (ANDERSON e MUIR, 2005).

A dor pode ser classificada em superficial, resultante da estimulação dos receptores na pele, ou profunda, que surge de estruturas como músculos, articulações, tendões, periosteio e ligamentos. A dor superficial pode ser subdividida em dor rápida ou primária, mediada por fibras A δ , e dor lenta ou secundária, mediada por fibras do tipo C. A dor ainda pode ser classificada, de acordo com a sua origem, em somática ou visceral, as quais são desencadeadas em tecidos somáticos ou por receptores de estiramento na parede visceral, respectivamente. Dependendo da duração, a dor pode ser categorizada em aguda, possuindo a mesma duração do processo de resolução da lesão, ou crônica, que pode não ter uma causa óbvia ou início temporal, e pode persistir além do tempo de resolução da doença ou lesão. Quando a dor crônica está associada à lesão primária no sistema nervoso, pode ser classificada como neuropática ou neurogênica (ANIL, ANIL e DEEN, 2002).

O reconhecimento e a avaliação da dor em ovinos ainda é um desafio (ANIL, ANIL e DEEN, 2002), pois esta espécie tende a mascarar sinais de dor em razão de ser evolutivamente uma presa, em um contexto no qual demonstrar sinais de dor significa se tornar alvo fácil para predadores (FITZPATRICK, SCOTT e NOLAN, 2006). Além disso,

a resposta à dor pode variar de acordo com a extensão e gravidade da lesão, espécie, raça, variações individuais, idade, experiências anteriores e sexo (ANIL, ANIL e DEEN, 2002; FITZPATRICK, SCOTT e NOLAN, 2006).

Apesar de existirem diversos métodos experimentais para avaliação da dor e nocicepção, muitos não são confiáveis e são difíceis de serem empregados clinicamente (SILVA et al., 2020). As escalas unidimensionais, como as escalas numérica, descritiva simples e visual analógica, são comumente empregadas para avaliar a dor pós-operatória em ovinos (FITZPATRICK, SCOTT e NOLAN, 2006). No entanto, esses instrumentos são adaptados da medicina humana e avaliam exclusivamente a intensidade da dor, apresentando grande subjetividade e variabilidade entre observadores (ANIL, ANIL e DEEN, 2002). Por outro lado, escalas multidimensionais incluem qualidades sensoriais, motoras e emocionais e podem ser desenvolvidas para diferenciar tipos específicos de dor (SILVA et al., 2020).

Os indicadores comportamentais apresentam vantagens, como serem de fácil observação, não requererem equipamentos e contenção dos animais, não gerarem estresse e não possuírem custo, sendo aplicáveis tanto clínica, quanto experimentalmente (SILVA et al., 2020). O uso isolado de variáveis fisiológicas, como frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura corporal, ou de indicadores de estresse, como catecolaminas e cortisol, pode não ser confiável na detecção da dor, uma vez que esses parâmetros também são influenciados por outros fatores além da dor, como alimentação, exercícios, barulho e condições ambientais (ANIL, ANIL e DEEN, 2002; STUBSJØEN et al., 2009; GIGLIUTO et al., 2014).

Outros métodos para a avaliação da dor e da nocicepção incluem a monitoração remota do grau de atividade (MCLENNAN et al., 2015; 2016); aplicação de estímulos nociceptivos mecânicos ou elétricos (NOLAN, WATERMAN e LIVINGSTON, 1986; GRANT, UPTON e KUCHEL, 1996; GRANT e UPTON, 2004; LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012); e análise das expressões faciais, que foi relatada para diferentes espécies, como ratos, coelhos, gatos, cavalos e ovelhas (MCLENNAN et al., 2016; HAGER et al., 2017; SILVA et al., 2020). Uma abordagem integrada que combine indicadores fisiológicos, neuroendócrinos e comportamentais pode fornecer uma

avaliação mais acurada da dor e dos efeitos dos analgésicos em animais (LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012).

O tratamento medicamentoso tem como objetivos a prevenção ou redução da dor, otimização da qualidade de vida, restauração da função da região afetada e minimização de efeitos deletérios da dor (ANDERSON e MUIR, 2005; LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012). Diversas classes farmacológicas podem ser empregadas no manejo da dor, incluindo AINES, opioides, agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos, anestésicos locais e antagonistas NMDA, sendo o primeiro grupo o mais utilizado em ovinos (LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012). Os AINES possuem mecanismo de ação por inibição das enzimas COX, reduzindo, dessa forma, a produção de prostaglandinas e outros mediadores inflamatórios (ANDERSON e MUIR, 2005; LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012). É discutido que a potência analgésica dos AINES pode não ser dependente apenas da inibição das COX, uma vez que são capazes de induzir analgesia de longa duração na ausência de inflamação, e que antagonistas opioides e $\alpha 2$ -adrenérgicos suprimiram a analgesia induzida por AINES na espécie ovina (CHAMBERS, WATERMAN e LIVINGSTON, 1995).

2.2 Morfina

Os fármacos agonistas de receptores opioides μ e κ são utilizados para fornecer analgesia, a qual é mediada no corno dorsal da medula espinhal pela hiperpolarização de neurônios, através da abertura dos canais de K^+ , e pela diminuição da liberação de neurotransmissores, como glutamato e substância P, por meio da redução do influxo de Ca^{2+} (ANDERSON e MUIR, 2005; LIZARRAGA E CHAMBERS, 2012). Os receptores opioides estão localizados em todo o cérebro e medula espinhal, assim como em tecidos periféricos. Em ovinos saudáveis, os receptores de localização central, especialmente na medula espinhal, são responsáveis pelos efeitos analgésicos dos fármacos opioides (LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012).

A morfina possui afinidade por todos os receptores opioides, e para exercer a maior parte de seus efeitos analgésico e sedativo, deve penetrar no SNC através da barreira hematoencefálica (BENGTSSON et al., 2009). Seu metabolismo ocorre no fígado

e rins, e sua excreção é renal (SLOAN et al., 1991). Em ovinos, a meia-vida da morfina é de aproximadamente 119 minutos no plasma sanguíneo e 320 minutos no fluido intersticial do córtex, sendo a taxa de depuração cerca de 34,3 mL/kg/min (BENGTSSON et al., 2009).

A maioria dos relatos envolvendo avaliação da eficácia analgésica da morfina em ovinos não envolve estímulo doloroso cirúrgico, apenas estímulos nociceptivos mecânicos ou elétricos (NOLAN, WATERMAN e LIVINGSTON, 1986; GRANT, UPTON e KUCHEL, 1996; LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012). Tem sido discutido que os agonistas opioides possuem eficácia variável em ovinos quando o estímulo nociceptivo é do tipo mecânico, porém, podem ser mais eficazes na ocorrência de estímulos térmicos (LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012). Dados do estudo de Welsh e Nolan (1995) indicaram que cirurgias abdominais nesta espécie induzem hiperalgesia térmica, ao invés de mecânica.

Um dos principais efeitos adversos dos opioides em ovinos é a disforia, cujo mecanismo envolve a ativação de receptores opioides em neurônios dopaminérgicos e ativação do sistema noradrenérgico descendente central (KANIA e RUTKOWSKI, 1992; LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012). Os sinais de excitação variam e podem incluir midríase, vocalização, bruxismo, sialorreia, tremores faciais, hiper-reatividade a estímulos sonoros, comportamento de fuga e aumentos da atividade locomotora, da frequência respiratória, da micção e da defecação (KANIA e RUTKOWSKI, 1992; VERBEEK et al., 2012; BORGES et al., 2016). Tais efeitos dependem de fatores como dose, via de administração e condição geral do animal (KANIA e RUTKOWSKI, 1992). Sinais de disforia moderada foram observados com a administração de 0,6 mg/kg IV de morfina (UPTON et al., 2003). Após o uso IV de 0,5 mg/kg de morfina e 5 µg/kg de dexmedetomidina associadas, foram observados sinais de excitação e o grau de sedação não foi superior quando a associação foi comparada à administração isolada do agonista α 2-adrenérgico (BORGES et al., 2016).

Outra preocupação em relação à administração de opioides em ovinos é a redução da motilidade ruminal. É sabido que a morfina promove hipomotilidade devido à estimulação do sistema descendente noradrenérgico central, que resulta na diminuição da frequência e da amplitude das contrações ruminais (KANIA e RUTKOWSKI, 1992).

Apesar disso, não foram observadas alterações significativas na ingestão de alimento com doses mais baixas de morfina (0,25 a 0,75 mg/kg IV), e houve redução na experiência negativa dos animais durante os testes comportamentais (VERBEEK et al., 2012).

A aplicação epidural de morfina tem sido preconizada para analgesia de longa duração (12 a 24 horas) em diversas espécies, incluindo seres humanos, cães, caprinos, ovinos e equinos (WAGNER, DUNLOP e TURNER, 1996; ANDERSON e MUIR, 2005; ONG et al., 2005; CARROLL et al., 2007; GUEDES, 2017; MORAES et al., 2018). Há evidência de que opioides epidurais são capazes de promover analgesia adequada em ovinos, permitindo o uso de doses menores e, conseqüentemente, a minimização dos efeitos adversos sistêmicos. Todavia, depressão respiratória, hipomotilidade gastrointestinal, retenção urinária, fraqueza de membros posteriores, espasmos dos extensores, prurido ou irritação, além de dano direto à medula espinhal, hemorragia epidural ou subaracnoidea, e sinais de neurotoxicidade foram relatados após injeções epidurais e intratecais de morfina (COOMBS et al., 1994; WAGNER, DUNLOP e TURNER, 1996; GRADERT et al., 2003; MORAES et al., 2018).

A morfina apresenta mínimos efeitos cardiovasculares, não altera o fluxo sanguíneo cerebral e causa depressão respiratória insignificante em ovinos conscientes (UPTON et al., 2003). Doses de 0,2 a 0,5 mg/kg (IM), a cada 2 horas, têm sido recomendadas para o controle da dor aguda pós-operatória, porém, são necessários mais estudos para determinar a verdadeira eficácia analgésica e a posologia adequada desse fármaco em ovinos. Os efeitos da morfina podem ser revertidos por antagonistas de receptores opioides, como a naloxona (LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012).

2.3 Dexmedetomidina

Os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos têm sido utilizados em ruminantes desde 1960 para fornecer sedação e analgesia (LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012). A dexmedetomidina é o dextroisômero farmacologicamente ativo da medetomidina e é dez vezes mais específica para os receptores α_2 -adrenérgicos ($\alpha_2:\alpha_1=1620:1$), quando comparada à xilazina ($\alpha_2:\alpha_1=160:1$), especialmente para o subtipo 2a, o que a torna mais eficaz que outros representantes da classe para sedação e analgesia (CHRYSOSTOMOU

e SCHMITT, 2008; RANKIN, 2015). Em ovinos, a meia-vida de eliminação da dexmedetomidina é de $33,5 \pm 17,7$ minutos e a taxa de depuração é de $37,4 \pm 15,6$ mL/kg/min, contudo, deve-se levar em consideração que os efeitos hemodinâmicos desse fármaco são dose-dependentes e podem alterar sua própria distribuição (KÄSTNER et al., 2006).

A estimulação dos receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos inibe a liberação de noradrenalina por meio diminuição na condutância de Ca^{2+} e regulação direta da sua entrada na célula por canais de cálcio voltagem-dependentes (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005). Os receptores α_2 -adrenérgicos no *locus coeruleus* e na medula lateral rostroventral do tronco cerebral, que são as áreas primárias do fluxo simpático do SNC, são ativados pela dexmedetomidina, mecanismo responsável por seu efeito sedativo (RANKIN, 2015). Suas propriedades miorelaxantes são decorrentes da inibição interneural na medula espinhal (PADDLEFORD e HARVEY, 1999).

A analgesia da dexmedetomidina resulta da ação em vários pontos da via nociceptiva, pela inibição da liberação de neurotransmissores das fibras aferentes primárias para os neurônios de segunda ordem, e pela modulação dos sinais nociceptivos de forma pré e pós-sináptica no corno dorsal da medula espinhal (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005; RANKIN, 2015), principalmente através da regulação da liberação de substância P (ANDERSON e MUIR, 2005; CHRYSOSTOMOU e SCHMITT, 2008). Além disso, ocorre a modulação das vias descendentes no tronco encefálico e de vias ascendentes em áreas do diencéfalo e sistema límbico (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005).

Receptores α_2 -adrenérgicos pós-sinápticos possuem funções fisiológicas distintas em diversos tecidos (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005). Sua ativação nos vasos sanguíneos promove vasoconstrição periférica (CHRYSOSTOMOU e SCHMITT, 2008), o que causa elevação inicial da pressão arterial e subsequente redução da frequência cardíaca (BORGES et al., 2016). Ocorre, ainda, aumento da atividade vagal cardíaca pela ativação de receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos no SNC, o que, associado às reduções da liberação de noradrenalina e do tônus simpático, promove o prolongamento da bradicardia (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005; CHRYSOSTOMOU e SCHMITT, 2008). A dexmedetomidina também estimula receptores noradrenérgicos de

imidazolina encontrados no cérebro, rins e pâncreas, mediando ações hipotensora e anti-arritmogênica (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005).

Apesar de serem muito utilizados para analgesia e sedação, hipoxemia arterial e edema pulmonar foram relatados após a administração de agonistas α_2 -adrenérgicos em ovinos (KÄSTNER et al., 2001b; KÄSTNER, 2006). Diversos mecanismos foram propostos, incluindo espasmo venoso intenso, ativação de macrófagos intravasculares pulmonares, congestão pulmonar, ruptura capilar alveolar e redistribuição do fluxo sanguíneo, culminando em resposta inflamatória e redução da oxigenação sanguínea (KÄSTNER et al., 2007b; KÄSTNER et al., 2011b). A hipoxemia pode ser fatal em ovinos com doenças cardiovasculares ou respiratórias pré-existentes, entretanto, não é clinicamente importante em animais saudáveis e pode ser facilmente controlada com a suplementação de oxigênio (GRANT e UPTON, 2001; LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012).

A via de administração dos agonistas α_2 -adrenérgicos pode exercer grande influência na ocorrência de efeitos adversos, como hipoxemia arterial e bradicardia. Foi demonstrado que a administração IM promove resposta vasopressora muito reduzida e menor ocorrência de hipoxemia grave, quando comparada à via IV, devido às menores concentrações plasmáticas de pico e estimulação pós-sináptica dos receptores α_2 -adrenérgicos (GRANT e UPTON, 2001; 2004). Deve-se levar em consideração que essa classe de fármacos é sabidamente mais potente em ruminantes do que em outras espécies, o que requer o uso de doses mais baixas (NOLAN, LIVINGSTON e WATERMAN, 1987; GRANT e UPTON, 2001). Ainda, é importante lembrar que os efeitos dos agonistas α_2 -adrenérgicos podem ser completamente revertidos pela administração de antagonistas α_2 -adrenérgicos seletivos, sendo o atipamezole o mais preconizado para a reversão dos efeitos da dexmedetomidina (RANKIN, 2015).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília (UnB), sob protocolo número 027/2020.

Onze ovelhas adultas (*Ovis aries*) da raça Santa Inês, com massa corpórea de $53,3 \pm 7,9$ (42,0 – 67,5) kg, com idade aproximada de quatro anos e provenientes da Fazenda Água Limpa (FAL – UnB) foram utilizadas. O n amostral foi baseado nos estudos de Chambers, Waterman e Livingston (1995), Grant, Upton e Kuchel (1996) e Alonso (2016).

Os animais foram mantidos em baias de tamanho adequado, com, no máximo, quatro animais, no Hospital Escola de Grandes Animais da Granja do Torto UnB/SEAPA, onde foram alimentados com feno e ração comercial duas vezes ao dia, e sal mineral e água à vontade. As ovelhas foram alocadas em suas baias pelo período de, pelo menos, duas semanas anteriores ao experimento, para adaptação ao ambiente e familiarização com os manipuladores. Os mesmos grupos de animais foram mantidos nas baias durante todo o experimento para evitar a influência de alterações comportamentais relacionadas à dominância entre os indivíduos durante as avaliações.

Todos os animais foram submetidos à avaliação pré-anestésica constituída de hemograma completo, perfis bioquímicos hepático e renal e exame coproparasitológico, uma semana antes do procedimento, para serem considerados saudáveis e aptos para a inclusão neste estudo. Antes do procedimento, todas as ovelhas foram submetidas a um jejum alimentar e hídrico de 24 horas e 12 horas, respectivamente.

3.2 Delineamento Experimental

Os animais foram distribuídos em dois grupos, de forma aleatória por sorteio. O grupo DEX ($n = 5$) recebeu 5 µg/kg de dexmedetomidina (Dexdomitor, Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda., Campinas, SP) e o grupo MOR ($n = 6$), 0,2 mg/kg de

morfina (Dimorf, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP), administradas no músculo semimembranoso direito, dez minutos antes do início do procedimento cirúrgico. As seringas foram manipuladas pelo único integrante da equipe que conhecia os tratamentos, e as diluições das injeções foram padronizadas com Ringer com lactato para o volume total de 2 mL.

3.2.1 Períodos Pré e Trans-Anestésico

Após tricotomia e antissepsia, um cateter venoso periférico 20G (Cateter periférico IV, Descarpack Descartáveis do Brasil Ltda., São Paulo, SP) foi introduzido em uma das veias cefálicas, através do qual os animais receberam 0,25 mg/kg de diazepam (Diazepam, Laboratório Teuto Brasileiro S.A., Anapolis, GO) como medicação pré-anestésica. Após cinco minutos, com o animal adequadamente tranquilizado e com auxílio de um botão anestésico com lidocaína (Cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstritor, Hypofarma Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda., Ribeirão das Neves, MG), realizou-se o acesso em uma das artérias auriculares com cateter periférico 22G (Cateter periférico IV, Descarpack Descartáveis do Brasil Ltda., São Paulo, SP), pelo qual amostras de sangue foram coletadas, de forma anaeróbia, para avaliação hemogasométrica basal do pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻, BE, Na⁺, K⁺, Cl⁻ e Ca⁺² (Cobas B 121, Roche Diagnóstica Brasil Ltda, São Paulo, SP).

Em seguida, realizou-se a indução anestésica titulada com propofol (Provive 1%, União Química Farmacêutica Nacional S.A., Embu-Guaçu, SP) até a possibilidade de intubação traqueal, a qual foi realizada com sonda endotraqueal de duplo lúmen (tamanho 37 ou 39). As ovelhas foram mantidas em ventilação mecânica controlada por pressão (Shogun, Takaoka Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP), com suplementação de oxigênio a 100%. O volume corrente foi mantido entre 8-12 mL/kg, a pressão inspiratória de pico entre 15-30 cmH₂O, e a frequência respiratória foi ajustada para manutenção da normocapnia (ETCO₂ entre 35-45 mmHg). A anestesia geral foi mantida com infusão contínua de propofol (ST670, Samtronic Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP), na taxa inicial de 0,4 mg/kg/min, a qual foi ajustada ao longo do procedimento de acordo

com o plano anestésico desejado, o qual foi avaliado por meio de reflexos palpebrais, tônus mandibular e ausência de movimentos espontâneos.

Todas as ovariectomias foram realizadas pela técnica de videolaparoscopia pela mesma equipe cirúrgica, padronizando-se o tempo cirúrgico e o grau de manipulação. Os animais foram colocados em posição de Trendelenburg (cefalodeclive) 45° (**Figura 1**) para facilitar a manipulação cirúrgica. Após tricotomia e antissepsia da área cirúrgica, três incisões de aproximadamente 0,5 cm foram realizadas para inserção dos trocartes para passagem da ótica laparoscópica e instrumental cirúrgico. Foi instituído pneumoperitônio com CO₂, com pressão padronizada de 12 mmHg, para permitir a visualização das estruturas e a realização da ovariectomia.



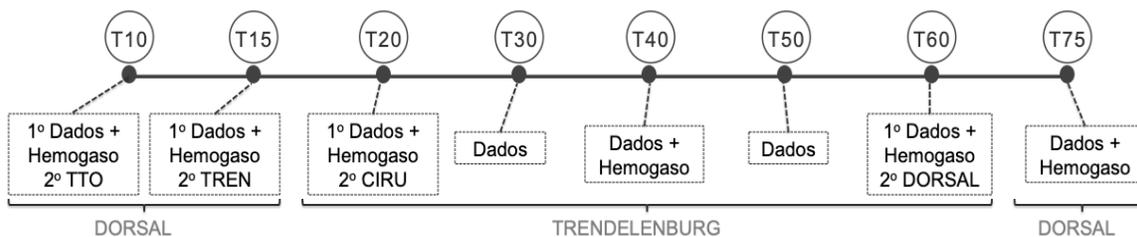
Figura 1 – Imagens fotográficas ilustrando ovelhas posicionadas em Trendelenburg 45° para realização de ovariectomia por videolaparoscopia. UnB – Brasília, 2020.

Durante toda a anestesia e cirurgia, as variáveis fisiológicas FC, *f*, SpO₂, ETCO₂, PAS, PAM e PAD invasivas foram continuamente monitoradas (DX 2022+, Dixtal Biomédica Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP). A T°C foi aferida por termômetro digital. As variáveis fisiológicas foram registradas aos 10, 15 e 20 minutos após a indução anestésica (T10, T15 e T20, respectivamente), a cada 10 minutos após o início da cirurgia (T30, T40, T50 e T60) e 15 minutos após o fim da cirurgia (T75), quando descontinuava-se a infusão de propofol. Em T10, administrou-se o tratamento de cada grupo (DEX ou MOR) imediatamente após a coleta dos dados; em T15, após a coleta dos dados, os animais foram posicionados em cefalodeclive; e de T20 a T60, o procedimento cirúrgico

foi realizado. Da indução anestésica até T15, e de T60 a T75, os animais foram posicionados em decúbito dorsal sem inclinação. A linha do tempo dos momentos no período trans-anestésico está demonstrada na **Figura 2**.

Amostras de sangue arterial, coletadas por meio do cateter introduzido na artéria auricular, foram imediatamente submetidas à análise hemogasométrica nos momentos T10, T15, T20, T40, T60 e T75. Previamente às coletas, 2 mL de sangue do cateter foram retirados e descartados e, em seguida, 0,7 mL de sangue foi colhido de forma anaeróbia em seringas de 1 mL previamente heparinizadas. Após, foi realizada lavagem do cateter com 1 mL de solução heparinizada (5 UI/mL).

Figura 2. Linha do tempo do período trans-anestésico em ovelhas tratadas com 5 µg/kg de dexmedetomidina (DEX; $n=5$) ou 0,2 mg/kg de morfina (MOR; $n=6$), submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia.



TTO = tratamento (DEX ou MOR); TRE = posição de Trendelenburg; DORSAL = decúbito dorsal sem inclinação; Hemogaso = coleta de amostra de sangue arterial para avaliação hemogasométrica.

Durante o procedimento cirúrgico, resgate analgésico IV com 2,5 µg/kg, de fentanil (Fentanest, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP) foi administrado nos animais cuja PAM sofreu elevação superior a 20%. A fluidoterapia foi realizada com Ringer com lactato (Solução Ringer com Lactato, Fresenius Kabi Brasil, Ltda., Anápolis, GO) na taxa de 5 mL/kg/h. A ocorrência de quaisquer reações adversas foi registrada durante todo o experimento.

3.2.2 Período Pós-Anestésico e Avaliação da Dor

Após o fim da coleta dos dados (T75), a infusão de propofol foi descontinuada e a extubação foi realizada ao se observar a recuperação do reflexo de deglutição. Dessa forma, os animais recuperaram-se de forma não assistida, a menos que alguma

intervenção fosse julgada necessária. A recuperação anestésica, assim como as primeiras 24 horas de pós-operatório, foram acompanhadas remotamente com o uso de câmera digital (GoPro HERO3 Silver Edition HD3.02.03.00, GoPro Incorporation, California, USA) capaz de transmitir o sinal de vídeo em tempo real para um aparelho de telefone celular do tipo *smartphone* Android (Galaxy J5 Prime, Samsung da Amazônia Ltda., Manaus, AM), conectado via rede *Wi-Fi*. A recuperação foi classificada em boa, razoável ou ruim, de acordo com adaptação da escala proposta por Prassinis, Galatos e Raptopoulos (2005), demonstrada no **Quadro 1**.

Quadro 1. Escala de recuperação anestésica.

Qualidade da Recuperação	Descrição
Boa	Transição suave para o estado alerta, retoma a posição esternal, levanta em um tempo razoável e é capaz de andar com o mínimo de ataxia
Razoável	Excitação transitória ou tremores musculares, algum esforço para se levantar, hiper-responsividade que desaparece quando o animal é deixado sozinho (sem estímulo), ataxia moderada.
Ruim	Comportamento estereotipado (como andar em círculos), tentativas prematuras de se levantar, esforço prolongado para se levantar

Adaptada de Prassinis, Galatos e Raptopoulos (2005).

A avaliação da dor no período pós-operatório foi realizada pela mesma avaliadora, a qual desconhecia os tratamentos utilizados, e sempre de forma remota, para minimizar o efeito da presença humana sobre o comportamento das ovelhas (SILVA et al., 2020), a menos que fosse julgada necessária a intervenção analgésica ou interação com os animais. Os graus de sedação e dor foram avaliados, respectivamente, pela escala proposta por Kästner et al. (2003) (**Quadro 2**) e a Escala Composta da Unesp-Botucatu para avaliar dor aguda em ovinos (SILVA et al., 2020) (**Quadro 3**). Os escores de sedação e dor foram registrados a partir de uma hora após a extubação (M1), e a cada hora nas primeiras quatro horas (M2, M3, M4) do período pós-operatório. A seguir, as avaliações foram realizadas às 6, 12, 18 e 24 horas após a extubação (M6, M12, M18 e M24).

Quadro 2. Escala de sedação para ovinos.

Escore	Descrição do Animal
0	Em pé, alerta, comportamento normal
1	Em pé, alerta, movimentos reduzidos de cabeça e orelhas
2	Em pé, abaixamento sutil de cabeça
3	Em pé, abaixamento moderado de cabeça
4	Em pé, abaixamento acentuado de cabeça e ataxia
5	Em pé, abaixamento acentuado de cabeça e ataxia severa (tropeçando)
6	Decúbito esternal, cabeça levantada
7	Decúbito esternal, incapaz de sustentar a cabeça
8	Decúbito lateral, tentativas ocasionais de ficar em decúbito esternal
9	Decúbito lateral, movimentos descoordenados de cabeça e membros
10	Decúbito lateral, sem movimentos

Adaptada de Kästner et al. (2003).

Nos animais em que foi registrada pontuação maior que quatro na escala de dor (de um total de 12), em qualquer tempo de avaliação, foi realizado resgate analgésico com morfina (0,2 mg/kg, IM). Após 20 minutos do primeiro resgate, procedeu-se outra avaliação, e se mantida a pontuação acima de quatro, morfina (0,5 mg/kg, IM) foi novamente administrada. Passados mais 20 minutos, após nova avaliação, administrou-se um terceiro resgate com meloxicam (0,5 mg/kg, IM), caso a pontuação se mantivesse acima do ponto de corte.

Durante o período pós-operatório, foi realizada antibioticoterapia com Penicilina Benzatina (Penikel L.A., Ceva Saúde Animal Ltda., Paulínia, SP), na dose de 20.000 UI/kg, IM, a cada 48 horas, durante sete dias. Além disso, realizou-se a limpeza diária da ferida cirúrgica com solução antisséptica de iodo diluído a 0,1%, seguida da aplicação de pomada cicatrizante (Alantol, Vetril Indústria e Comércio de Produtos Veterinários Ltda., Louveira, SP), até a retirada da sutura após 15 dias do procedimento cirúrgico.

Quadro 3. Escala composta da Unesp-Botucatu para avaliação da dor aguda em ovinos (USAPS).

Item	Descrição	Pontuação
Interação	Ativo, atento ao ambiente, interage e/ou acompanha outros animais	0
	Apático: pode permanecer próximo aos outros, mas interage pouco	1
	Apático: isolado ou não interage com os outros, não se interessa no ambiente	2
Atividade	Movimenta-se normalmente	0
	Inquieto, movimenta-se mais que o normal ou deita e levanta com frequência	1
	Movimenta-se com menor frequência, ou somente ao ser estimulado, ou não se movimenta	2
Locomoção	Move-se livremente, sem alteração de locomoção; quando parado, os membros pélvicos estão paralelos aos torácicos	0
	Move-se com restrição, e/ou com passos curtos, e/ou com pausas, e/ou claudica; quando parado os membros pélvicos podem estar mais abertos e para trás que o normal	1
	Dificuldade e/ou relutância em se levantar, e/ou não se locomove, e/ou anda de forma anormal, e/ou claudica; pode apoiar-se contra uma superfície	2
Posição da cabeça	Cabeça acima da cernelha ou comendo	0
	Cabeça na altura da cernelha	1
	Cabeça abaixo da cernelha (exceto quando comendo)	2
Apetite	Normorexia e/ou ruminação presente	0
	Hiporexia	1
	Anorexia	2
Postura	<ul style="list-style-type: none"> • Dorso arqueado • Estende a cabeça e pescoço • Deitado com a cabeça apoiada no solo ou próxima ao solo • Movimenta a cauda brusca e repetidamente (exceto quando amamentando) e/ou mantém a cauda esticada (exceto para urinar/defecar) 	
	Ausência destes comportamentos	0
	Presença de um dos comportamentos	1
	Presença de dois ou mais destes comportamentos	2

Adaptada de Silva et al. (2020).

3.3 Análise Estatística

Os resultados foram analisados com o programa de estatística IBM SPSS Statistics version 27 (International Business Machines Corporation, NY, USA). Os dados obtidos foram submetidos a análises descritivas e teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Em todas as análises estatísticas, as diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

As variáveis fisiológicas e hemogasométricas foram analisadas pela ANOVA mista de 2 vias e teste de Sidak, considerando-se o tempo como variável intra-sujeitos e o tratamento (grupos) como variável entre-sujeitos.

O teste t não pareado foi utilizado para análise da massa corpórea, requerimento de propofol e tempos de cirurgia e de recuperação anestésica. O teste de Mann-Whitney, com correção de Bonferroni, foi empregado nas comparações do número de resgates e escores de sedação e dor. O teste de sobrevivência de Kaplan Meier analisou o tempo para a ocorrência do primeiro resgate analgésico.

4. RESULTADOS

4.1 Escores de Sedação, Avaliação da Dor e Resgates Analgésicos

O grupo DEX apresentou escores de sedação pós-anestésica mais elevados nos tempos M1 a M6, porém, sem significância estatística (**Gráfico 1**). A maior pontuação registrada (7) foi atribuída a um animal do grupo DEX, em M1.

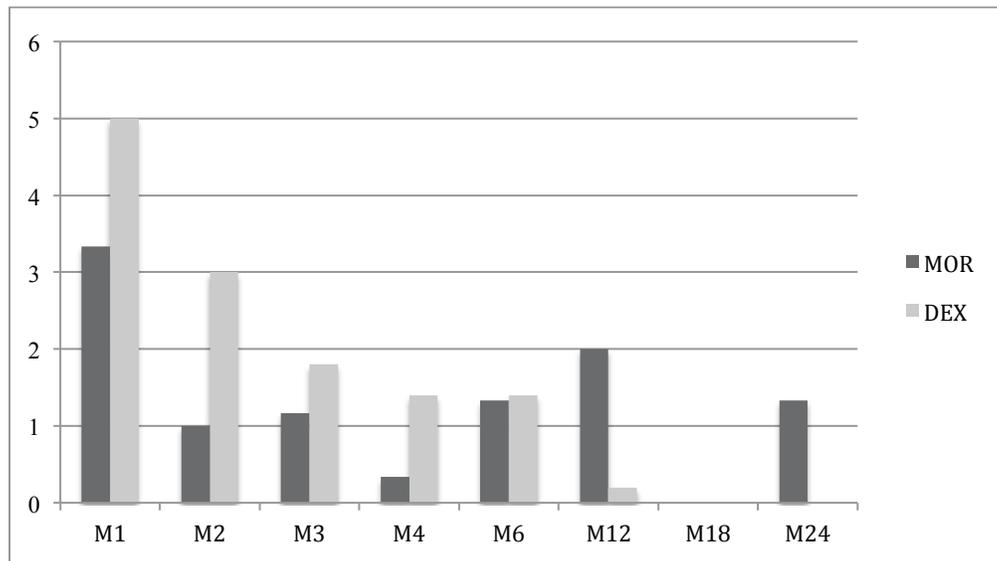


Gráfico 1 – Escores médios de sedação pós-anestésica em ovelhas tratadas com 5 µg/kg de dexmedetomidina (DEX; $n=5$) ou 0,2 mg/kg de morfina (MOR; $n=6$), submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia

Os números de resgates analgésicos em cada grupo nos períodos trans e pós-operatórios estão demonstrados na **Tabela 1**. Houve diferença significativa no número de resgates transoperatórios ($p=0,05$), que foram mais frequentes no grupo DEX (seis resgates em cinco animais), em comparação ao grupo MOR (três resgates em três animais). No grupo MOR, as ovelhas que necessitaram resgate transoperatório não necessitaram no pós, e vice-versa, enquanto que uma ovelha do grupo DEX (20%) precisou de resgate analgésico nos dois períodos. Apenas um animal do grupo MOR (16,7%) não precisou de resgate em nenhum momento.

No período pós-operatório, dois animais do grupo MOR (33,3%) foram resgatados; um dos animais recebeu morfina em M2 e M3, além de meloxicam em M24,

enquanto o outro recebeu dois resgates com morfina, em M6. Apenas um animal do grupo DEX (20%) foi resgatado no pós-operatório, todavia, este necessitou de três intervenções analgésicas, nos momentos M2 (morfina), M4 (morfina) e M6 (meloxicam). Dessa forma, o número de resgates analgésicos nas primeiras 24 horas de pós-operatório foi maior no grupo MOR (cinco resgates), em comparação ao grupo DEX (três resgates), contudo, sem significância estatística ($p=0,727$). Não houve diferença no tempo para ocorrência do primeiro resgate nos períodos trans ($p=0,519$) e pós-operatórios ($p=0,549$).

Tabela 1 – Número de resgates analgésicos em ovelhas tratadas com 0,2 mg/kg de morfina (MOR; $n=6$) ou 5 µg/kg de dexmedetomidina (DEX; $n=5$), submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia.

Período	Número de resgates analgésicos	
	MOR	DEX
Transoperatório	3*	6
Pós-operatório	5	3

(*) diferença entre grupos ($p=0,05$).

Nos animais que obtiveram pontuações mais altas na escala de dor e necessitaram resgate analgésico pós-operatório, foram observados como principais indicadores redução na interação com os outros animais, alterações na postura corporal (cabeça abaixada e dorso arqueado), relutância em se levantar ou se locomover, e anorexia ou hiporexia. Os comportamentos de decúbito com cabeça próxima ao solo, abaixamento da cabeça abaixo da linha da cernelha e arqueamento de dorso podem ser visualizados nas **Figuras 3, 4 e 5**.



Figura 3 – Imagem fotográfica ilustrando ovelha deitada com cabeça próxima ao solo. UnB – Brasília, 2020.



Figura 4 – Imagem fotográfica ilustrando ovelha com cabeça abaixo da cernelha. UnB – Brasília, 2020.



Figura 5 – Imagem fotográfica ilustrando ovelha com dorso arqueado. UnB – Brasília, 2020.

4.2 Variáveis Anestésicas

Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação à massa corpórea dos animais, tempo de cirurgia e volume e dose de propofol necessários para indução e manutenção anestésicas. O tempo de extubação foi significativamente maior ($p=0,006$) no grupo DEX em relação ao grupo MOR, porém, não houve diferença significativa entre os grupos nos tempos para primeira e segunda tentativas de estação, assim como no tempo total para estação. Os dados estão representados em média \pm desvio padrão na **Tabela 2**.

A recuperação anestésica (**Gráficos 2 e 3**) foi classificada como boa em 50% dos animais do grupo MOR ($n=3$) e 40% do grupo DEX ($n=2$); nenhuma das ovelhas do grupo MOR apresentou recuperação razoável, contra 20% no grupo DEX ($n=1$). A recuperação foi classificada como ruim em três animais do grupo MOR (50%) e dois do grupo DEX (40%). Um animal do grupo MOR e um animal do grupo DEX apresentaram regurgitação no período trans-anestésico e no momento da extubação, respectivamente. O conteúdo da regurgitação foi de sua maioria líquida e não houve broncoaspiração.

Tabela 2 – Variáveis anestésicas em ovelhas tratadas com 0,2 mg/kg de morfina (MOR, $n = 6$) ou 5 $\mu\text{g/kg}$ de dexmedetomidina (DEX, $n = 5$) submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia.

Variável	MOR	DEX
Massa corpórea (kg)	56,3 \pm 9,4	49,9 \pm 4,5
Volume de indução (mL)	18,8 \pm 3,3	18,1 \pm 1,4
Dose de indução (mg/kg)	3,4 \pm 0,6	3,7 \pm 0,5
Volume de manutenção (mL)	173,7 \pm 28,2	137,4 \pm 32,2
Taxa de infusão (mg/kg/min)	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1
Tempo de cirurgia (min)	35,2 \pm 5,3	36,2 \pm 3,8
Tempo de extubação (min)	9,2 \pm 1,9	14,2 \pm 2,8*
Primeira tentativa de estação (min)	29,2 \pm 11,0	41 \pm 10,2
Segunda tentativa de estação (min)	35,7 \pm 11,3	48,0 \pm 11,2
Estação (min)	46,3 \pm 17,6	53,60 \pm 15,6

*diferença entre grupos ($p = 0,006$).

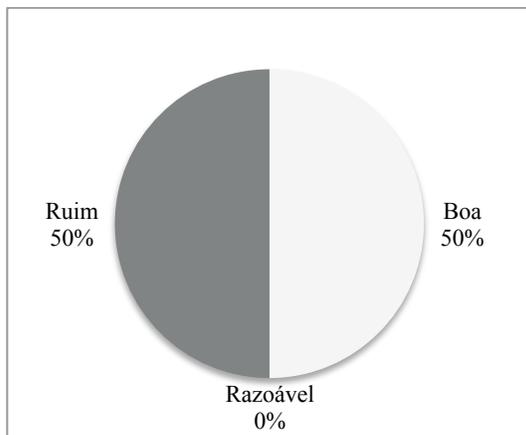


Gráfico 2 – Escores de recuperação anestésica no grupo MOR ($n=6$).

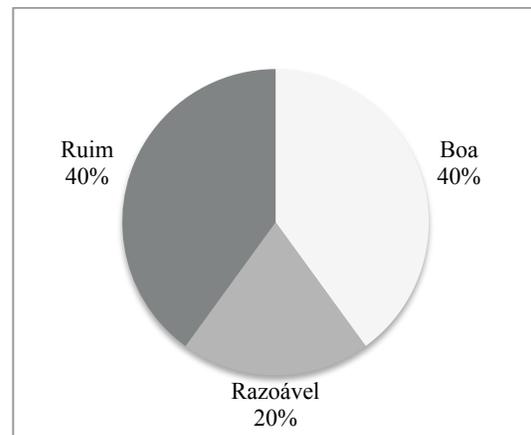


Gráfico 3 – Escores de recuperação anestésica no grupo DEX ($n=5$).

4.3 Variáveis Fisiológicas

As variáveis cardiorrespiratórias estão apresentadas na **Tabela 3**, como médias \pm desvios padrão. A FC foi significativamente menor no grupo DEX em T60 ($p=0,029$) e T75 ($p=0,003$). Nos demais tempos, observou-se que os animais do grupo DEX apresentaram valores mais baixos de FC, contudo, sem diferenças significativas. Observou-se, ainda, que houve tendência à redução da FC ao longo do tempo no grupo DEX, sendo que em T75, a FC foi menor que em T10 ($p=0,005$).

Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação aos demais parâmetros de PAS, PAM, PAD, f , $ETCO_2$, SpO_2 e $T^\circ C$. Observou-se tendência à redução na $T^\circ C$ dos animais em ambos os grupos ao longo do tempo.

Houve diferenças significativas ($p < 0,05$) na PaO_2 dentro dos grupos no tempo basal comparado aos demais momentos, porém, não houve diferença entre grupos. A PaO_2 basal foi de $102,7 \pm 11,7$ mmHg no grupo MOR e $92,4 \pm 8,5$ mmHg no grupo DEX, e de T10 a T75, manteve-se com médias acima de 300mmHg em ambos os grupos. Não houve diferenças significativas entre os grupos nas análises dos demais parâmetros hemogasométricos, os quais permaneceram dentro dos limites considerados fisiológicos para a espécie ovina (**Tabela 4**).

Tabela 3. Variáveis cardiorrespiratórias em ovelhas tratadas com 0,2 mg/kg de morfina (MOR; $n = 6$) ou 5 μ g/kg de dexmedetomidina (DEX; $n = 5$), submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia.

Variável/ Grupo	Tempo (min)							
	T10	T15	T20	T30	T40	T50	T60	T75
FC (bpm)								
MOR	101±12	94±9	88±8	86±11	91±14	97±16	89±13 ^a	94±23 ^a
DEX	94±13	81±12	75±9	77±19	75±16	73±20	67±16 ^b	52±2 ^{b*}
<i>f</i> (mpm)								
MOR	12±2	13±3	12±2	14±2	11±2	12±2	11±2	10±4
DEX	12±2	12±3	15±4	13±1	14±2	14±2	15±1	11±3
PAS (mmHg)								
MOR	95,5±20,5	83,5±15,7	88,2±16,1	97,3±7,4	111,8±12,4	102,3±9,4	90,0±7,5	92,5±5,7
DEX	93,2±11,4	90,8±7,2	94,5±14,1	93,0±19,3	104,2±17,6	104,2±17,6	102,4±15,8	102,4±15,8
PAM (mmHg)								
MOR	81,2±18,0	72,2±18,0	77,7±19,4	85,8±10,6	94,3±10,4	94,8±11,3	79,3±10,4	80,0±6,9
DEX	79,8±15,6	84,2±8,1	85,8±10,6	83,8±16,6	91,0±20,4	95,4±13,3	92,8±12,1	84,2±9,4
PAD (mmHg)								
MOR	71,3±17,0	61,3±18,9	68,0±18,2	79,0±9,3	84,0±10,4	85,2±9,7	76,5±7,9	72,2±7,1
DEX	76,4±15,4	69,6±18,5	77,2±15,6	76,0±16,7	87,2±16,9	87,8±12,5	84,0±11,4	76,2±12,3
ETCO ₂ (mmHg)								
MOR	41,0±3,6	41,8±6,4	38,5±3,2	38,2±3,4	38,7±3,3	35,3±4,3	35,3±6,1	40,5±3,7
DEX	41,2±1,9	40,8±0,8	39,6±2,1	38,2±4,1	37,8±2,8	35,8±3,0	34,2±5,0	39,6±3,6
SpO ₂ (%)								
MOR	100±0	100±0	100±1	99±4	100±1	99±1	100±0	100±0
DEX	99±1	99±2	99±3	100±1	100±1	100±0	100±0	99±1
Temp. (°C)								
MOR	38,4±0,6	38,2±0,5	37,7±0,5	37,7±0,4	37,4±0,6	37,1±0,6	36,9±0,7	36,6±1,1
DEX	38,0±0,6	37,8±0,9	37,7±0,9	37,3±1,1	37,3±1,1	36,9±1,1	36,7±1,3	36,4±1,0

(*) diferença dentro do grupo ($p=0,005$).

Tabela 4. Variáveis de hemogasometria arterial em ovelhas tratadas com 5 µg/kg de dexmedetomidina (DEX; *n* = 5) ou 0,2 mg/kg de morfina (MOR; *n* = 6), submetidas à ovariectomia por videolaparoscopia.

Variável/ Grupo	Tempo (min)						
	Basal	T10	T15	T20	T40	T60	T75
pH							
MOR	7,47±0,05	7,41±0,09	7,41±0,05	7,42±0,10	7,41±0,05	7,44±0,04	7,40±0,05
DEX	7,46±0,02	7,39±0,04	7,43±0,07	7,40±0,04	7,43±0,05	7,45±0,10	7,39±0,04
PCO _{2t} (mmHg)							
MOR	36,9±3,9	42,5±7,0	42,4±5,9	40,6±3,1	42,1±4,4	40,5±5,1	43,2±4,3
DEX	34,9±2,6	43,3±4,1	42,4±5,3	42,9±5,1	40,7±6,5	43,8±6,0	43,2±6,6
cHCO ₃ (mmol/L)							
MOR	24,7±2,2	24,6±1,8	25,1±2,0	25,6±2,0	25,7±1,7	26,7±2,3	26,1±2,1
DEX	24,2±1,0	25,1±1,6	23,8±2,6	26,0±2,2	26,0±3,1	25,4±3,5	26,9±4,0
BE (mmol/L)							
MOR	0,9±1,9	0,6±1,8	0,8±2,0	1,3±2,0	1,0±2,3	2,4±2,1	0,9±2,5
DEX	1,5±0,7	0,3±1,5	0,0±1,6	1,0±1,9	1,6±2,5	1,6±2,5	1,4±3,3
PaO ₂ (mmHg)							
MOR	102,7±11,7*	321,0±106,0	347,9±134,3	333,1±101,8	346,7±113,6	343,8±113,4	340,9±81,3
DEX	92,4±8,5*	345,4±29,0	332,5±67,7	357,9±85,4	363,5±101,9	366,0±124,8	360,6±154,9

(*) diferença entre basal e demais tempos (*p* < 0,05).

5. DISCUSSÃO

5.1 Escores de Sedação, Avaliação da Dor e Resgates Analgésicos

A avaliação e tratamento da dor em animais de produção têm sido negligenciados em comparação a outras espécies domésticas e de laboratório (NOLAN et al., 1987; ANDERSON e MUIR, 2005). Esses animais, especialmente os ovinos, são rotineiramente submetidos a procedimentos cirúrgicos dolorosos, como castração, descorna, caudectomia e laparoscopia para fins reprodutivos (ANDERSON e MUIR, 2005; TEIXEIRA et al., 2011; LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012), além de serem utilizados como modelo experimental para a medicina humana (MARTINI et al., 2001; SARTORETTO et al., 2016). Assim sendo, por razões éticas e de bem-estar, é imprescindível a adoção de protocolos anestésicos e analgésicos apropriados durante qualquer procedimento passível de causar dor (LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012).

A técnica de ovariectomia por videolaparoscopia sabidamente promove escores de dor mais baixos se comparada à técnica de laparotomia, em razão de causar menos formação de aderências e menores trauma, tempo e estresse cirúrgicos, além de proporcionar recuperações cirúrgicas de melhor qualidade (OLIVEIRA, 2005; TEIXEIRA et al., 2011). No entanto, dor abdominal e nos membros torácicos é evidente em 63% dos pacientes após cirurgia videolaparoscópica em posição de Trendelenburg na medicina humana (OLIVEIRA, 2005). Além disso, ovelhas submetidas à sedação com acepromazina e bloqueio local apresentaram elevação significativa do cortisol plasmático quando contidas na maca de inseminação e submetidas à laparoscopia, sugerindo que esta é uma experiência estressante e dolorosa, devido, principalmente, à distensão abdominal pelo CO₂ (STAFFORD et al., 2006). No presente trabalho, a necessidade de resgate analgésico nos períodos trans e pós-operatório, em ambos os grupos, corrobora tal informação.

Em ovinos conscientes, a dexmedetomidina (5 µg/kg, IV) promoveu decúbito com duração média de 90 minutos (BORGES et al., 2016). No presente estudo, os animais do grupo DEX apresentaram escores de sedação mais elevados nas primeiras seis horas após extubação, o que corrobora os achados em humanos em que foram observados

efeitos da dexmedetomidina com duração muito maior do que sua meia-vida, durante quatro a seis horas após sua administração IM (SCHEININ et al., 1992; DYCK et al., 1993). É possível que a administração IM da dexmedetomidina tenha uma farmacocinética diferente da via IV, requerendo mais estudos para elucidar o tempo de ação por essa via na espécie ovina (KÄSTNER et al., 2001a). Entretanto, a minimização de efeitos adversos normalmente associados à administração de agonistas α_2 -adrenérgicos, encoraja o uso da via IM como forma simples e eficaz de fornecer analgesia em ovelhas (GRANT e UPTON, 2004).

É importante que o relaxamento da musculatura abdominal seja intenso para minimizar as alterações decorrentes do aumento da pressão intra-abdominal causada pelo pneumoperitônio (OLIVEIRA, 2005). Os efeitos miorreaxante e analgésico da dexmedetomidina (PADDLEFORD e HARVEY, 1999; KÄSTNER, 2006) não foram considerados suficientes para fornecer analgesia transoperatória adequada neste estudo, uma vez que foram necessários resgates analgésicos no período transoperatório em todos os animais do grupo DEX.

Em cães, a infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina foi eficaz em promover analgesia por até 24 horas após diversos tipos de cirurgias quando comparada à infusão contínua de morfina, sendo que os cães tratados com dexmedetomidina apresentaram menores escores de dor nas últimas 12 horas de avaliação (VALTOLINA et al., 2009). Em humanos submetidos à laparotomia, a dexmedetomidina induziu antinocicepção prolongada no período pós-operatório quando utilizada de forma preemptiva, reduzindo significativamente o consumo de morfina (ARAIN et al., 2004; UNLUGENC et al., 2005). A combinação de dexmedetomidina com lidocaína epidural em ovinos produziu efeitos antinociceptivos mais intensos e prolongados do que com seu uso isolado, o qual proporcionou analgesia somente na região perineal e apenas em 15 minutos após a administração (MATTOS-JUNIOR et al., 2019).

No presente trabalho, a dexmedetomidina foi considerada útil no controle da dor pós-operatória, visto que 80% dos animais do grupo DEX não requereram analgesia adicional nas primeiras 24 horas de pós-operatório, além de terem necessitado menos resgates neste período. Apesar disso, deve-se considerar o fato de que todos os animais do grupo DEX necessitaram de analgesia transoperatória com fentanil, o que pode ter

influenciado na avaliação de dor pós-operatória. A meia-vida de eliminação do fentanil (2,5 µg/kg IV) em ovelhas foi de aproximadamente 3 horas (AHERN et al., 2010), porém, uma injeção de 5 µg/kg IV foi capaz de promover antinocicepção térmica com duração de apenas 30 minutos (WATERMAN, LIVINGSTON e AMIM, 1990). No presente estudo, o uso de dexmedetomidina de forma preemptiva, associada ao fentanil transoperatório, foi considerado aceitável para promover analgesia para ovariectomia por videolaparoscopia, considerando que, utilizando esse protocolo, apenas 20% dos animais necessitaram de resgate analgésico pós-operatório.

Em ovinos saudáveis sob condições experimentais, a maioria dos opioides não foi capaz de afetar o reflexo de retirada frente a estímulos nociceptivos (NOLAN, WATERMAN e LIVINGSTON, 1986; GRANT, UPTON e KUCHEL, 1996). Apesar da morfina ser o opioide mais comum usado para analgesia epidural, ela não resulta em analgesia profunda em ruminantes (ANDERSON e MUIR, 2005). Em caprinos, os aumentos do cortisol plasmático e da glicemia após injeção epidural de morfina podem interferir na avaliação da dor (CARROLL et al., 2007). Neste estudo, a morfina poderia ser considerada capaz de fornecer analgesia adequada em parte da população estudada, visto que um animal do grupo MOR não requereu resgate analgésico em nenhum período. Contudo, foram necessários resgates trans e pós-operatórios em 50% e 33,3% dos animais, respectivamente, portanto, o uso isolado da morfina não foi aceitável para fornecer analgesia para ovariectomia por videolaparoscopia, uma vez que foram observadas taxas altas de resgate analgésico.

Embora existam vários métodos experimentais para avaliar a dor, muitas vezes estes possuem aplicabilidade clínica limitada. A monitoração remota do nível atividade dos ovinos é capaz de distinguir entre animais ativos (pastando, caminhando, ruminando em estação ou permanência em estação) e inativos (ruminando deitado ou permanência em decúbito), no entanto, requer equipamentos específicos (MCLENNAN et al., 2015; 2016). Medidas de parâmetros fisiológicos, como concentração plasmática de cortisol e variabilidade da FC, requerem contenção física, dificultando seu uso clínico (STUBSJØEN et al., 2009; GIGLIUTO et al., 2014). Mudanças na expressão facial também podem ser utilizadas para avaliar dor em ovinos, entretanto, tais alterações ocorrem durante outras atividades não necessariamente relacionadas à dor, como piscar

ou mastigar (MCLENNAN et al., 2016; HÄGER et al., 2017). Dessa forma, no presente estudo, a escala de dor da Unesp-Botucatu para ovelhas, proposta por Silva et al. (2020), foi escolhida por ser validada, confiável, específica, sensível e de fácil aplicabilidade. As ovelhas foram observadas durante 20 minutos para cada momento de avaliação, uma vez que alguns comportamentos de dor podem não ser identificados durante períodos mais curtos, não sendo representativos do comportamento completo do momento em questão (SILVA et al., 2020).

5.2 Variáveis Anestésicas

A administração de propofol em ovinos de forma lenta reduziu a dose necessária para indução da anestesia, enquanto a administração mais rápida, em menos de um minuto, aumentou a dose e produziu maiores concentrações plasmáticas do fármaco, aumentando o risco de hipotensão (LUDBROOK e UPTON, 1997). No presente estudo, a administração do propofol de forma lenta (durante um minuto), em conjunto com a pré-medicação com diazepam (RAGAB, SEIF e HALFAYA, 2017), provavelmente contribuiu para a redução da dose necessária para a indução anestésica, comparado com a dose média de $6,5 \pm 0,6$ mg/kg relatada por Da Cunha et al. (2015). Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nas doses de propofol necessárias para indução e manutenção anestésicas, o que sugere que morfina ou dexmedetomidina, na via e doses utilizadas, não interferiram no requerimento de propofol.

Em estudo com ovinos anestesiados com propofol, incrementos no débito cardíaco reduziram a duração da anestesia, enquanto elevações no fluxo sanguíneo cerebral aumentaram a profundidade anestésica, mas não sua duração. Essa interferência do débito cardíaco sobre a duração dos efeitos do propofol pode ser resultado de sua influência sobre a distribuição tecidual (LUDBROOK e UPTON, 1997). Logo, pode-se levantar a hipótese de que possíveis reduções no débito cardíaco provocadas pela dexmedetomidina (KÄSTNER, 2006) tenham sido responsáveis pelo prolongamento do tempo de extubação no grupo DEX. Apesar desse tempo ter sido significativamente mais prolongado neste grupo ($14,2 \pm 2,8$ minutos), o tempo total para estação não foi diferente

entre os grupos, o que sugere que não houve influência do protocolo analgésico no tempo total de recuperação.

Entretanto, os tempos de recuperação foram mais prolongados do que os relatados por Prassinis, Galatos e Raptopoulos (2005) e Da Cunha et al. (2015) após o uso de propofol. Uma rápida recuperação é desejável em ruminantes, porque o decúbito prolongado aumenta o risco de timpanismo e hipoxemia, enquanto o rápido reestabelecimento do reflexo de deglutição minimiza o risco de aspiração do conteúdo ruminal (PRASSINIS, GALATOS e RAPTOPOULOS, 2005). No presente trabalho, o aumento no tempo de recuperação pode estar relacionado ao maior período de jejum estipulado, uso de medicação pré-anestésica, maior tempo de anestesia e alterações compartimentais causadas pelo posicionamento de Trendelenburg (PRASSINIS, GALATOS e RAPTOPOULOS, 2005; PHONG e KOH, 2007; MOHAMADNIA et al., 2008; DA CUNHA et al., 2015).

A quantidade de recuperações ruins em ambos os grupos (45,5% dos animais no total) pode ser atribuída ao posicionamento de Trendelenburg. A posição de cefalodeclive exagerada (30 a 45 graus), associada ao pneumoperitônio, podem causar redução do retorno venoso dos membros torácicos e cabeça, levando a edema de laringe, edema periorbital e inquietação (WILCOX e VANDAM, 1988; PHONG e KOH, 2007). Neuropraxia de membros devido à compressão nervosa durante o posicionamento na mesa cirúrgica, além de dor nos membros torácicos causado pela irritação química do peritônio diafragmático pelo CO₂ e ao estiramento das fibras musculares diafragmáticas pela pressão do pneumoperitônio também foram reportadas (WILCOX e VANDAM, 1988; OLIVEIRA, 2005; PHONG e KOH, 2007).

O risco de regurgitação é reduzido significativamente quando o alimento é retirado por 12 a 24 horas antes da anestesia em pequenos ruminantes (LIN, 2014; RIEBOLD, 2015). O estudo de Mohamadnia et al. (2008) revelou que ovinos submetidos a jejum alimentar de 24 horas não apresentaram regurgitação, entretanto, períodos de jejum de 48 e 72 horas resultaram na ocorrência de 40% e 80% de regurgitação, respectivamente. No presente trabalho, mesmo com a retirada do alimento 24 horas antes da anestesia, ocorreu regurgitação em 18% dos animais. Ovelhas anestesiadas com propofol e submetidas à videolaparoscopia na posição de Trendelenburg com jejum de 36

horas não apresentaram regurgitação (LOPES, 2014), levando a acreditar que o aumento do tempo de jejum alimentar de 24 para 36 horas seria suficiente para prevenir episódios de regurgitação. Contudo, como a regurgitação foi observada em apenas um animal de cada grupo, acredita-se que o protocolo analgésico não tenha interferido neste aspecto.

Não foram observados sinais de disforia nos animais do grupo MOR, como vocalização, bruxismo, sialorreia, tremores faciais, hiper-reatividade a estímulos sonoros, comportamento de fuga e aumentos da atividade locomotora, da micção e da defecação (KANIA e RUTKOWSKI, 1992; VERBEEK et al., 2012; BORGES et al., 2016), sugerindo que tais efeitos adversos podem ser minimizados quando realizada administração IM ou com as doses empregadas, de acordo com o sugerido por Kania e Rutkowski (1992).

5.3 Variáveis Fisiológicas

A redução da FC ao longo do tempo no grupo DEX pode ser atribuída ao aumento da atividade vagal cardíaca causado pela dexmedetomidina (MURRELL e HELLEBREKERS, 2005; CHRYSOSTOMOU e SCHMITT, 2008; BORGES et al., 2016). Kästner et al. (2001a) observaram redução da FC em ovinos que receberam 15 µg/kg de dexmedetomidina IM. No presente estudo, a redução mais acentuada na FC no grupo DEX ao final da anestesia, assim como a diferença significativa entre os grupos DEX e MOR (T60 e T75), ocorreram após a posição de cefalodeclive e o pneumoperitônio serem desfeitos. O posicionamento de Trendelenburg promove redistribuição do volume sanguíneo para o compartimento central e aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio (BIVINS, KNOPP e DOS SANTOS, 1985; WILCOX e VANDAM, 1988; MEININGER et al., 2008). O estabelecimento de pneumoperitônio promove elevação da pressão intra-abdominal e compressão dos vasos abdominais, o que dificulta o retorno venoso, reduz a pré-carga e o índice cardíaco, e resulta no aumento compensatório da FC (OLIVEIRA, 2005; MEININGER et al., 2008). Após o posicionamento e o pneumoperitônio serem desfeitos, é possível que esse mecanismo compensatório tenha cessado, permitindo que a influência da dexmedetomidina sobre a FC fosse mais evidente.

A dexmedetomidina provocou redução significativa e persistente na PAM de ovinos submetidos à anestesia geral com isoflurano (KÄSTNER et al. 2001a; 2001b). Após a administração de dexmedetomidina, é esperada a ocorrência de hipertensão inicial transitória causada por vasoconstrição, seguida de redução da pressão arterial mediada centralmente pela redução do tônus simpático (KÄSTNER et al., 2001b). Neste estudo, a dose de dexmedetomidina utilizada foi similar à empregada por Kästner et al. (2001b), entretanto, a administração IM pode ter atenuado os efeitos na PAM observados quando realizada a administração IV (GRANT e UPTON, 2004).

Durante a anestesia, pode ocorrer atelectasia pulmonar devido à depressão respiratória por fármacos anestésicos e à compressão visceral do diafragma pelo decúbito, além de reduções da capacidade residual funcional, do volume pulmonar total e da complacência pulmonar, que são agravadas pela elevação da pressão intra-abdominal por pneumoperitônio (WILCOX e VANDAM, 1988; WALTHER et al., 1997; OLIVEIRA, 2005). Entretanto, a troca de oxigênio pulmonar não é afetada significativamente quando o paciente é ventilado mecanicamente de forma adequada (NGUYEN et al., 2004).

É sabido que agonistas α 2-adrenérgicos estão relacionados com a ocorrência de hipoxemia arterial e edema pulmonar em ovinos (KÄSTNER et al., 2001b; KÄSTNER, 2006), porém, tal efeito pode ser facilmente controlado com a suplementação de oxigênio em animais saudáveis (GRANT e UPTON, 2001; LIZARRAGA e CHAMBERS, 2012). Kästner et al. (2007a) verificaram que houve grande variação individual em ovinos após administração de dexmedetomidina, sendo que um animal apresentou hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 = 34,5 \text{ mmHg}$). No presente trabalho, essa variação individual não foi constatada, visto que a PaO_2 foi mantida com médias acima de 300 mmHg em todos os animais durante a anestesia. Somado ao fato de que não houve diferenças significativas entre os grupos no pH, PaCO_2 e PaO_2 , e não foram observados sinais clínicos de edema pulmonar durante e depois da anestesia, infere-se que não houve efeito deletério dos tratamentos sobre a oxigenação sanguínea e ventilação.

5.4 Limitações do Estudo

O número reduzido de animais pode ter interferido nas análises estatísticas. O n amostral inicial de seis animais por grupo foi escolhido com base em estudos anteriores

(CHAMBERS, WATERMAN e LIVINGSTON, 1995; GRANT, UPTON e KUCHEL, 1996; ALONSO, 2016). No entanto, no presente estudo, houve o óbito de um animal antes do início do experimento devido à migração parasitária errática, não sendo possível a inclusão de um novo animal para substituí-lo.

Optou-se por não incluir um grupo controle por motivos éticos, uma vez que é necessário o uso de analgésicos para qualquer procedimento cirúrgico passível de causar dor. Entretanto, é possível que o grau de dor causado pelo procedimento de ovariectomia por videolaparoscopia não tenha sido intenso o suficiente para evidenciar grandes diferenças nos escores de dor entre os grupos. Geralmente, as técnicas laparoscópicas são menos invasivas do que o procedimento cirúrgico aberto e resultam em menores graus de dor (OLIVEIRA, 2005; TEIXEIRA et al., 2011).

A escala de dor da Unesp-Botucatu para ovelhas é validada, confiável, específica e sensível (SILVA et al., 2020), apesar disso, a presença de um único avaliador pode ter interferido nas análises estatísticas. Outra questão a ser levantada é que algumas avaliações foram realizadas durante a noite com luz artificial, portanto, variações no ciclo circadiano podem ter alterado o comportamento dos animais e interferido na pontuação da escala de dor (WYSE et al., 2018).

As doses de morfina e dexmedetomidina empregadas neste estudo foram determinadas a partir de outros estudos com esses fármacos em ovinos (KÄSTNER et al., 2001b; BORGES et al., 2016; NISHIMURA et al., 2017; SILVA et al., 2020), porém, nenhum desses autores realizou administração IM ou avaliou efeitos analgésicos. A literatura pesquisada sugere que há necessidade de mais estudos para identificar uma combinação mais eficaz entre dose e posologia para promover analgesia adequada, sem contudo, causar efeitos adversos como sedação exacerbada, disforia ou hipoxemia em ovinos.

6. CONCLUSÃO

O uso isolado da morfina não foi aceitável para fornecer analgesia para ovariectomia por videolaparoscopia. A dexmedetomidina, associada ao uso de fentanil, foi considerada aceitável para promover analgesia para esse procedimento cirúrgico. Não houve a ocorrência de efeitos adversos com ambos os protocolos.

A morfina ou a dexmedetomidina, na via e doses utilizadas, não interferiram no requerimento de propofol e não resultaram em alterações cardiorrespiratórias importantes. A dexmedetomidina prolongou o tempo de extubação, porém, não influenciou no tempo total de recuperação.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHERN, B. J. et al. Pharmacokinetics of fentanyl administered transdermally and intravenously in sheep. **American journal of veterinary research**, v. 71, n. 10, p. 1127-1132, 2010.

ALONSO, D. C. **Avaliação hemodinâmica e respiratória em ovinos submetidos à sedação com xilazina ou dexmedetomidina antagonizada com atipamezole**. 2016. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. doi:10.11606/T.10.2016.tde-17102016-115520.

ANDERSON, D. E.; MUIR, W. W. Pain management in cattle. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v. 21, n. 3, p. 623-635, 2005.

ANIL, S. S.; ANIL, L.; DEEN, J. Challenges of pain assessment in domestic animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 3, p. 313-319, 2002.

ARAIN, S. R. et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 98, n. 1, p. 153-158, 2004.

BENGTSSON, J. et al. The influence of age on the distribution of morphine and morphine-3-glucuronide across the blood-brain barrier in sheep. **British journal of pharmacology**, v. 157, n. 6, p. 1085-1096, 2009.

BIVINS, H. G.; KNOPP, R.; DOS SANTOS, P. A. L. Blood volume distribution in the Trendelenburg position. **Annals of emergency medicine**, v. 14, n. 7, p. 641-643, 1985.

BORGES, L. P. B. et al. Behavioral and cardiopulmonary effects of dexmedetomidine alone and in combination with butorphanol, methadone, morphine or tramadol in conscious sheep. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 43, n. 5, p. 549-560, 2016.

CARROLL, G. L. et al. Behavioral, physiologic, and stress-related hormonal and metabolic responses to intravenous and epidural morphine in goats. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 5, n. 2, p. 77, 2007.

CHAMBERS, J. P.; WATERMAN, A. E.; LIVINGSTON, A. The effects of opioid and $\alpha 2$ adrenergic blockade on non-steroidal anti-inflammatory drug analgesia in sheep. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 18, n. 3, p. 161-166, 1995.

CHRYSOSTOMOU, C.; SCHMITT, C. G. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 4, n. 5, p. 619-627, 2008.

COOMBS, D. W. et al. Comparative spinal neuropathology of hydromorphone and morphine after 9-and 30-day epidural administration in sheep. **Anesthesia and analgesia**, v. 78, n. 4, p. 674-681, 1994.

DA CUNHA, F. G. A. et al. Total intravenous anesthesia with propofol for experimental surgical transposition of the carotid artery in sheep. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 43, p. 1291, 2015.

DYCK, J. B. et al. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. **Anesthesiology**, v. 78, n. 5, p. 813-820, 1993.

FITZPATRICK, J.; SCOTT, M.; NOLAN, A. Assessment of pain and welfare in sheep. **Small Ruminant Research**, v. 62, n. 1-2, p. 55-61, 2006.

GIGLIUTO, C. et al. Pain assessment in animal models: do we need further studies?. **Journal of pain research**, v. 7, p. 227-236, 2014.

GRADERT, T. L. et al. Safety of chronic intrathecal morphine infusion in a sheep model. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 99, n. 1, p. 188-198, 2003.

GRANT, C.; UPTON, R. N. Cardiovascular and haemodynamic effects of intramuscular doses of xylazine in conscious sheep. **Australian veterinary journal**, v. 79, n. 1, p. 58-60, 2001.

GRANT, C.; UPTON, R. N. Comparison of the analgesic effects of xylazine in sheep via three different administration routes. **Australian veterinary journal**, v. 82, n. 5, p. 304-307, 2004.

GRANT, C.; UPTON, R. N.; KUCHEL, T. R. Efficacy of intra-muscular analgesics for acute pain in sheep. **Australian Veterinary Journal**, v. 73, n. 4, p. 129-132, 1996.

GUEDES, A. Pain management in horses. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 33, n. 1, p. 181-211, 2017.

HÄGER, C. et al. The Sheep Grimace Scale as an indicator of post-operative distress and pain in laboratory sheep. **PloS one**, v. 12, n. 4, p. e0175839, 2017.

KANIA, B. F.; RUTKOWSKI, J. The effect of central sympathectomy by 6-hydroxydopamine (6-OHDA) on the response to morphine in conscious sheep. **Veterinary research communications**, v. 16, n. 3, p. 205-214, 1992.

KÄSTNER, S. B. R. A2-agonists in sheep: a review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 2, p. 79-96, 2006.

KÄSTNER, S. B. et al. Clinical comparison of preanaesthetic intramuscular medetomidine and dexmedetomidine in domestic sheep. **DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, v. 108, n. 10, p. 409-413, 2001a.

KÄSTNER, S. B. R. et al. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery in domestic sheep. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 48, n. 4, p. 231-241, 2001b.

KÄSTNER, S. B. R. et al. Pharmacokinetics and sedative effects of intramuscular medetomidine in domestic sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, n. 4, p. 271-276, 2003.

KÄSTNER, S. B. R. et al. Comparative pharmacokinetics of medetomidine enantiomers in goats and sheep during sevoflurane anaesthesia. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 29, n. 1, p. 63-66, 2006.

KÄSTNER, S. B. R. et al. Comparison of cardiopulmonary effects of dexmedetomidine administered as a constant rate infusion without loading dose in sheep and goats anaesthetised with sevoflurane. **Small ruminant research**, v. 71, n. 1-3, p. 75-82, 2007a.

KÄSTNER, S. B. R. et al. Dexmedetomidine-induced pulmonary alterations in sheep. **Research in Veterinary Science**, v. 83, n. 2, p. 217-226, 2007b.

LIN, H. Preanesthetic considerations. In: LIN, H.; WALZ, P. **Farm Animal Anesthesia: Cattle, Small Ruminants, Camelids, and Pigs**. 1 ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2014. 278 p. cap. 1, p. 1-16.

LIZARRAGA, I.; CHAMBERS, J. P. Use of analgesic drugs for pain management in sheep. **New Zealand Veterinary Journal**, n. 60, v. 2, p. 87-94, 2012.

LOPES, M. C. S. **Achados clínicos, hemodinâmicos e hemogasométricos da infusão contínua de propofol associado ou não ao tramadol em ovelhas submetidas à videolaparoscopia**. 2014. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, 2014. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/122153>>.

LUDBROOK, G. L.; UPTON, R. N. A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. 2. Model analysis and implications for dose requirements. **British journal of anaesthesia**, v. 79, n. 4, p. 505-513, 1997.

MARTINI, L. et al. Sheep model in orthopedic research: a literature review. **Comparative medicine**, v. 51, n. 4, p. 292-299, 2001.

MATTOS-JUNIOR, Ewaldo et al. Clinical effects of epidurally administered dexmedetomidine with or without lidocaine in sheep. **Veterinary Record**, v. 186, n. 16, p. 534-534, 2019.

MCLENNAN, K. M. et al. Validation of an automatic recording system to assess behavioural activity level in sheep (*Ovis aries*). **Small Ruminant Research**, v. 127, p. 92-96, 2015.

MCLENNAN, K. M. et al. Development of a facial expression scale using footrot and mastitis as models of pain in sheep. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 176, p. 19-26, 2016.

MEININGER, D. et al. Effects of posture and prolonged pneumoperitoneum on hemodynamic parameters during laparoscopy. **World journal of surgery**, v. 32, n. 7, p. 1400-1405, 2008.

MOHAMADNIA, A. R. et al. Evaluation of Food Withholding Time on Propofol Total Intravenous Anesthesia in Sheep. **Iranian Journal of Veterinary Surgery**, v. 3, n. 3, p. 61-70, 2008.

MORAES, V. J. et al. Morfina epidural contínua no controle da dor pós-operatória em ovino. **Acta Sci. vet.**, p. 1-6, 2018.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 3, p. 117-127, 2005.

NISHIMURA, L. T. et al. The effect of acepromazine alone or in combination with methadone, morphine, or tramadol on sedation and selected cardiopulmonary variables in sheep. **Veterinary Medicine International**, v. 2017, 2017.

NOLAN, A. et al. Techniques for comparison of thermal and mechanical nociceptive stimuli in the sheep. **Journal of Pharmacological Methods**, v. 17, n. 1, p. 39-49, 1987.

NOLAN, A.; LIVINGSTON, A.; WATERMAN, A. Antinociceptive actions of intravenous α_2 -adrenoceptor agonists in sheep. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 10, n. 3, p. 202-209, 1987.

NOLAN, A.; WATERMAN, A.; LIVINGSTON, A. The analgesic activity of α_2 adrenoceptor agonists in sheep: A comparison with opioids. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 14, n. 1, p. 14-15, 1986.

NGUYEN, N. T. et al. Effects of pneumoperitoneum on intraoperative pulmonary mechanics and gas exchange during laparoscopic gastric bypass. **Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques**, v. 18, n. 1, p. 64-71, 2004.

OLIVEIRA, C. R. D. Anestesia para cirurgia videolaparoscópica. **Rev Bras Videocir**, v. 3, n. 1, p. 32-42, 2005.

ONG, C. K.-S. et al. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. **Anesthesia & Analgesia**, v. 100, n. 3, p. 757-773, 2005.

PADDLEFORD, R. R.; HARVEY, R. C. Alpha2 agonists and antagonists. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 737-745, 1999.

PHONG, S. V. N.; KOH, L. K. D. Anaesthesia for robotic-assisted radical prostatectomy: considerations for laparoscopy in the Trendelenburg position. **Anaesthesia and intensive care**, v. 35, n. 2, p. 281-285, 2007.

PRASSINOS, N. N.; GALATOS, A. D.; RAPTOPOULOS, D. A comparison of propofol, thiopental or ketamine as induction agents in goats. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 5, p. 289-296, 2005.

RAGAB, G. H.; SEIF, M. M.; HALFAYA, F. M. Comparison of quality of anesthetic effect between intramuscularly administered ketamine, intravenously administered ketamine and intravenously administered propofol in diazepam premedicated goats. **Journal of Veterinary Medical Research**, v. 24, n. 2, p. 247-256, 2017.

RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976-1982, 2020.

RANKIN, D. C. Sedatives and Tranquilizers. In: GRIMM, K. A. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones**. 5 ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2015. 1061 p. cap. 10, p. 196-206.

RIEBOLD, T. W. Anesthesia and Analgesia for Domestic Species: Ruminants. In: GRIMM, K. A. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones**. 5 ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2015. 1061 p. cap. 49, p. 912-927.

SARTORETTO, S. C. et al. Sheep as an experimental model for biomaterial implant evaluation. **Acta ortopédica brasileira**, v. 24, n. 5, p. 262-266, 2016.

SCHEININ, H. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 52, n. 5, p. 537-546, 1992.

SILVA, N. E. O. F. et al. Validation of the Unesp-Botucatu composite scale to assess acute postoperative abdominal pain in sheep (USAPS). **PloS one**, v. 15, n. 10, p. e0239622, 2020.

SLOAN, P. A. et al. Physiological disposition of iv morphine in sheep. **British journal of anaesthesia**, v. 67, n. 4, p. 378-386, 1991.

STAFFORD, K. J. et al. Stress caused by laparoscopy in sheep and its alleviation. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 54, n. 3, p. 109-113, 2006.

STUBSJØEN, S. M. et al. Exploring non-invasive methods to assess pain in sheep. **Physiology & behavior**, v. 98, n. 5, p. 640-648, 2009.

TEIXEIRA, P. P. M. et al. Ovariectomy by laparotomy, a video-assisted approach or a complete laparoscopic technique in Santa Ines sheep. **Small Ruminant Research**, v. 99, n. 2-3, p. 199-202, 2011.

UNLUGENC, H. et al. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 22, n. 5, p. 386-391, 2005.

UPTON, R. N. et al. Cerebral and lung kinetics of morphine in conscious sheep after short intravenous infusions. **British journal of anaesthesia**, v. 90, n. 6, p. 750-758, 2003.

VALTOLINA, C. et al. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 4, p. 369-383, 2009.

VERBEEK, E. et al. Opioid control of behaviour in sheep: effects of morphine and naloxone on food intake, activity and the affective state. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 142, n. 1-2, p. 18-29, 2012.

WAGNER, A. E.; DUNLOP, C. I.; TURNER, A. S. Experiences with morphine injected into the subarachnoid space in sheep. **Veterinary Surgery**, v. 25, n. 3, p. 256-260, 1996.

WALTHER, S. M. et al. Pulmonary Blood Flow Distribution in Sheep Effects of Anesthesia, Mechanical Ventilation, and Change in Posture. **Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 87, n. 2, p. 335-342, 1997.

WATERMAN, A. E.; LIVINGSTON, A.; AMIN, A. The antinociceptive activity and respiratory effects of fentanyl in sheep. **Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland**, v. 17, n. 1, p. 20-23, 1990.

WELSH, E. M.; NOLAN, A. M. The effect of abdominal surgery on thresholds to thermal and mechanical stimulation in sheep. **Pain**, v. 60, n. 2, p. 159-166, 1995.

WILCOX, S.; VANDAM, L. D. Alas, Poor Trendelenburg and His Position!: A Critique of Its Uses and Effectiveness. **Anesthesia & Analgesia**, v. 67, n. 6, p. 574-578, 1988.

WOOLF, C. J.; CHONG, M. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. **Anesthesia and Analgesia**, v. 77, n. 2, p. 362-379, 1993.

WYSE, C. A. et al. Circadian rhythms of melatonin and behaviour in juvenile sheep in field conditions: Effects of photoperiod, environment and weaning. **Physiology & behavior**, v. 194, p. 362-370, 2018.