



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Dissertação

**Comparação da qualidade da sedação intramuscular com
Metadona e Dexmedetomidina, em três grupos musculares
diferentes, em cães**

Pedro Miguel Caetano Tomás

Orientador(es) | Maria Teresa Oliveira
Catarina Lavrador
José Diogo Gonçalves dos Santos

Évora 2024





Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Dissertação

**Comparação da qualidade da sedação intramuscular com
Metadona e Dexmedetomidina, em três grupos musculares
diferentes, em cães**

Pedro Miguel Caetano Tomás

Orientador(es) | Maria Teresa Oliveira
Catarina Lavrador
José Diogo Gonçalves dos Santos

Évora 2024



A dissertação foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Ricardo Jorge Romão (Universidade de Évora)

Vogais | Lénio Bruno Martins Ribeiro (CHV - Centro Hospitalar Veterinário) (Arguente)
Maria Teresa Oliveira (Universidade de Évora) (Orientador)

Agradecimentos

A vida universitária será sempre efémera e, por mais anos que possam parecer, arranja sempre maneira de terminar rápido demais. As memórias, contudo, permanecerão intactas e levá-las-ei sempre comigo, com estima e saudade. Agradeço a todos os que partilharam estes momentos comigo e marcaram a minha jornada.

À minha orientadora Teresa Oliveira, por toda a ajuda e apoio nesta dissertação.

À professora Catarina Lavrador, pelo entusiasmo que partilhou no tema e por todas as sugestões, ajuda e motivação transmitidas.

Ao Diogo, por ser um exemplo pessoal e profissional, por toda a ética e valores que me inculuiu e por todos os ensinamentos, conselhos e motivação que me transmitiu.

A toda a equipa VetOeiras, um grande obrigado pela forma como fui recebido, por tudo o que aprendi e pelas excelentes pessoas e profissionais que tive a oportunidade de conhecer.

Aos meus pais e irmã, por todo o carinho que vos tenho, por estarem sempre presentes nas minhas conquistas, falhanços, desafios e angústias, por me motivarem sempre a ser melhor e por sempre me terem permitido seguir os meus sonhos, sejam eles quais forem.

Aos meus avós, Zé, Nina e Mimi, por todo o amor e estima que vos tenho, por serem um exemplo de força e superação e por terem sempre uma palavra amiga e de saudade a dizer.

Aos meus tios, por toda a motivação que me deram ao longo destes anos, por estarem sempre presentes, perto ou longe, e pela admiração que vos tenho.

Ao Miguel, Luis e Francisco, o meu eterno obrigado pelos mais de 15 anos de amizade, por me fazerem acreditar que as verdadeiras amizades nunca morrem e que os amigos são, realmente, a família que escolhemos. Perto ou longe, com ou sem tempo, nos bons e maus momentos, sempre juntos.

À melhor grupeta que podia ter sonhado encontrar em Évora, que contagiou tudo e todos e com os quais vivi momentos incríveis e fiz memórias para a vida: Ana Marreiros, Beatriz Feitor, António José, Nuno Durão, Melissa Contador, Ana Rita Touguio, Maria da Paz, Sofia Nunes, Bruna Gaspar e Alice Garrido, obrigado a todos vocês!

Aos meus três colegas de casa, Rodrigo, Cláudio e Miguel, por desde a primeira vez que vos conheci ter sabido que seriam amigos que levaria para a vida, pelos incríveis dias, tardes e noites, por terem tornado os momentos difíceis em fáceis, o *stress* em gargalhadas e o aborrecimento em diversão, um especial obrigado.

À Inês, obrigado por todos estes anos, pelo apoio e lições de vida, pelo quão crescemos juntos e por todas as memórias criadas.

À minha afilhada Rita e aos meus pseudoafilhados Ana, Carolina, Adriana, Mariana, Ema, Sara, Sofia, Dinis e Gonçalos, pelo orgulho que tenho em vocês e espero poder sempre continuar a acompanhar a vossa evolução, sucesso e felicidade.

“Failure is simply the opportunity to begin again,
this time more intelligently.” – Henry Ford

Resumo

Comparação da qualidade da sedação intramuscular, com metadona e dexmedetomidina, em três grupos musculares diferentes, em cães.

A pré-medicação anestésica permite diminuir os níveis de ansiedade dos pacientes, permitindo uma indução mais suave e uma recuperação pós-cirúrgica mais rápida.

Esta dissertação teve como objetivo comparar a qualidade da sedação intramuscular em cães, quando administrada em grupos musculares diferentes, usando uma combinação de metadona e dexmedetomidina, avaliando o seu impacto hemodinâmico.

Os animais foram alocados, de forma randomizada, em três grupos diferentes, epaxial cervical (C), supraespinhoso (SE) e epaxial lombar (L), tendo em conta o local onde era realizada a administração.

As variáveis cardiovasculares e o *score* de sedação foram registadas e analisadas em três momentos diferentes, aos cinco, 10 e 15 minutos após a administração.

Os grupos C e SE apresentaram melhores valores de sedação em todos os momentos.

Todos os grupos apresentaram uma boa estabilidade hemodinâmica.

Não se detetou uma relação entre dor, temperamento ou condição corporal, quando comparados aos diferentes grupos musculares.

Palavras-chave: cervical, dexmedetomidina, metadona, sedação intramuscular, supraespinhoso;

Abstract

Comparison of quality of intramuscular sedation, with methadone and dexmedetomidine, in three different muscle groups, in dogs.

Pre-anaesthetic medication allows a decrease in the patient anxiety levels, allowing a smoother induction and a faster post-surgical recovery.

This dissertation had the objective of comparing the onset and quality of intramuscular sedation, when administered in different muscle groups, using a combination of methadone and dexmedetomidine and to evaluate its hemodynamic impact.

The animals were randomly allocated in three groups, between the cervical epaxial muscles (C), *supraspinatus* (SE) and lumbar epaxial muscles (L), regarding the muscle group where the drugs were administered.

The cardiovascular variables and sedation score were registered and analysed in three different moments, at 5, 10 and 15 minutes after administration.

Groups C and SE presented better sedation scores in all evaluated moments.

Every muscle group presented good hemodynamic stability.

There was no relation between pain, behaviour, or body score condition, when compared with the different muscle groups.

Keywords: cervical, dexmedetomidine, intramuscular sedation, methadone, *supraspinatus*;

Índice

| | |
|---|-------------|
| Agradecimentos | i |
| Resumo | iii |
| Abstract | iv |
| Índice | v |
| Índice de figuras | vi |
| Índice de tabelas | viii |
| Lista de abreviaturas e símbolos | ix |
| Prefácio | xi |
| | |
| I. Revisão Bibliográfica | 12 |
| 1. Revisão Anatômica | 12 |
| 1.1. Anatomia da região cervical | 12 |
| 1.2. Anatomia da cintura escapular | 18 |
| 1.3. Anatomia da região lombar | 22 |
| 2. Pré-medicação Anestésica | 27 |
| 2.1. Agonistas dos recetores α 2-adrenérgicos | 29 |
| 2.2. Opioides | 31 |
| 2.3. Sinergismo entre agonistas dos recetores α 2-adrenérgicos e opioides | 32 |
| 2.4. Vias de administração | 33 |
| II. Comparação da qualidade de sedação intramuscular, com dexmedetomidina e metadona, em três grupos musculares, em cães | 34 |
| 1. Introdução e objetivos | 34 |
| 2. Materiais e Métodos | 34 |
| 2.1. Estudo clínico | 34 |
| 2.2. Análise Estatística | 38 |
| 3. Resultados | 38 |
| 3.1. Caracterização da população | 38 |
| 3.2. Avaliação das variáveis cardiovasculares | 42 |
| 3.3. Dor | 46 |
| 3.4. Sedação | 46 |
| 4. Discussão | 47 |
| 5. Conclusão | 50 |
| Bibliografia | 52 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Disposição da musculatura epaxial | 13 |
| Figura 2 - Esquema dos músculos cervicais semiespinais | 13 |
| Figura 3 - Representação esquemática dos músculos epaxiais cervicais e torácicos. | 14 |
| Figura 4 - Vista lateral esquerda da musculatura superficial do pescoço. 1 – porção cervical do músculo braquiocefálico; 2 – porção cervical do músculo trapézio; 4 – músculo omotransverso..... | 14 |
| Figura 5 - Vista lateral esquerda da musculatura do pescoço. 1 – músculo esternocéfálico; 2 – músculo omotransverso; 3 – músculo cleidocéfálico; 4 – músculo serrátil ventral do pescoço; 5 – músculo esplénio; 6 – músculo escaleno; 7- músculos intertransversos ventrais; 10 – músculo supraespinhoso; d- ramos ventrais dos nervos cervicais. | 15 |
| Figura 6 - Vista lateral esquerda da região cervical, após disseção do músculo esplénio. 2. músculo longuíssimo do pescoço; 2' – músculo longuíssimo da cabeça; 3 – músculo digástrico do pescoço; 4 – músculo complexo do pescoço; 5 – músculos escalenos; 6 – músculo longo da cabeça; 7 – músculo esplénio (seccionado) | 16 |
| Figura 7 - Esquema da irrigação sanguínea da região cervical..... | 17 |
| Figura 8 - Drenagem linfática cervical..... | 17 |
| Figura 9 - Representação gráfica da entrada do ducto torácico na veia cava cranial..... | 18 |
| Figura 10 - Porção proximal da musculatura do antebraço canino, vista lateral | 19 |
| Figura 11 - Vista lateral do ombro esquerdo. 1 - músculo supraespinhoso; a - espinha escapular; c - fossa infraespinhosa..... | 20 |
| Figura 12 - Representação esquemática de um corte transversal da região escapular esquerda do cão | 20 |
| Figura 13 - Representação das artérias da região da cintura escapular do cão, em vista medial | 21 |
| Figura 14 - Drenagem linfática do membro anterior | 22 |
| Figura 15 - Vista lateral esquerda de um cão. 4 - fáscia glútea superficial | 22 |
| Figura 16- Vista lateral esquerda de cão. 4 - fáscia toracolombar. | 23 |
| Figura 17 – Vista dorsal superficial após remoção das fâscias. 1 – músculo sacrocaudal dorsal medial; 2 – músculos multifídeos lombares; 3 – músculo sacrocaudal dorsal lateral; 4 – músculo longuíssimo lombar; 5 – músculo intertransversário dorsal caudal; a – sétima vértebra lombar; d – tuberosidade isquiática; e – acetábulo | 23 |
| Figura 18 - Topografia esquemática da musculatura epaxial | 24 |
| Figura 19 - Esquema da musculatura epaxial profunda a nível lombar | 24 |
| Figura 20 - Secção transversal ao nível da sétima vértebra lombar de uma cadela. 1 – músculo multifídeo lombar; 2 – músculo sacrocaudal dorsolateral; 3 – músculo longuíssimo dorsal; a – sétima vértebra lombar..... | 25 |

| | |
|---|----|
| Figura 21 - Representação esquemática da irrigação sanguínea da musculatura epaxial, ao nível da região torácica de um canino. | 26 |
| Figura 22 - Representação esquemática do sistema linfático do cão | 27 |
| Figura 23 - Fluxograma do estudo. | 35 |
| Figura 24 - Medidor SunTech Vet20. | 36 |
| Figura 25 - Idade dos animais da amostra..... | 39 |
| Figura 26 - Raça dos animais presentes na amostra. | 40 |
| Figura 27 - Condição corporal dos animais constituintes da amostra. | 41 |
| Figura 28 - Temperamento dos animais constituintes da amostra. | 41 |
| Figura 29 – Frequências cardíacas médias por grupo muscular, nos quatro momentos de avaliação (0, 5, 10 e 15 min). t1 – valor basal; t2 – FC aos 5 minutos; t3 - FC aos 10 minutos; t4 – FC aos 15 minutos..... | 42 |
| Figura 30 - Pressão Arterial Sistólica por grupo muscular, nos quatro momentos de avaliação (0, 5, 10 e 15 min). t1 – PAS basal; t2 – PAS aos 5 minutos; t3 - PAS aos 10 minutos; t4 – PAS aos 15 minutos. | 43 |
| Figura 31 - Pressão Arterial Diastólica por grupo muscular, nos quatro momentos de avaliação (0, 5, 10 e 15 min). t1 – PAD basal; t2 – PAD aos 5 minutos; t3 - PAD aos 10 minutos; t4 – PAD aos 15 minutos..... | 44 |
| Figura 32 - Pressão Arterial Média por grupo muscular, nos quatro momentos de avaliação (0, 5, 10 e 15 min). t1 – PAM basal; t2 – PAM aos 5 minutos; t3 - PAM aos 10 minutos; t4 – PAM aos 15 minutos. | 45 |
| Figura 33 – Sedação média, em cada grupo muscular, para cada momento de avaliação..... | 47 |

Índice de tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Vantagens e Desvantagens das várias vias de administração, adaptado de Murrell, (2016). | 33 |
| Tabela 2 - Avaliação do temperamento dos animais, com base em Kenny et al., (2009). | 36 |
| Tabela 3 - Avaliação da dor à administração IM. | 37 |
| Tabela 4 - Escala de sedação utilizada, adaptada de Grint et al., (2009). | 37 |
| Tabela 5 - Número de animais que demonstraram dor à administração IM, em cada um dos três grupos musculares. | 46 |

Lista de abreviaturas e símbolos

AC: Adenilato Ciclase

AMPc monofosfato cíclico de adenosina

ASA: *American Society of Anesthesiologists*

Bpm: Batimentos por minuto

CC: Condição Corporal

CYP'S: Isoenzimas do citocromo P450

CYP3A: Isoenzimas do citocromo P450 família 3 subfamília A

DP: Desvio padrão

EDDP: 2-Etil-1,5-Dimetil-3,3-Difenilpirrolidina

FC: Frequência Cardíaca

FC0: Frequência Cardíaca Inicial

FC5: Frequência Cardíaca aos 5 minutos pós administração IM

FC10: Frequência Cardíaca aos 10 minutos pós administração IM

FC15: Frequência Cardíaca aos 15 minutos pós administração IM

G: *Gauges*

IM: Intramuscular

IV: Intravenosa

Lc: Linfocentro

Ln: Linfonodo

m: Músculo

mm: Músculos

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

PA: Pressão Arterial

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PAD0: Pressão Arterial Diastólica Inicial

PAD5: Pressão Arterial Diastólica aos 5 minutos pós administração IM

PAD10: Pressão Arterial Diastólica aos 10 minutos pós administração IM

PAD15: Pressão Arterial Diastólica aos 15 minutos pós administração IM

PAM: Pressão Arterial Média

PAM0: Pressão Arterial Média Inicial

PAM5: Pressão Arterial Média aos 5 minutos pós administração IM

PAM10: Pressão Arterial Média aos 10 minutos pós administração IM

PAM15: Pressão Arterial Média aos 15 minutos pós administração IM

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAS0: Pressão Arterial Sistólica Inicial

PAS5: Pressão Arterial Sistólica aos 5 minutos pós administração IM

PAS10: Pressão Arterial Sistólica aos 10 minutos pós administração IM

PAS15: Pressão Arterial Sistólica aos 15 minutos pós administração IM

PMA: Pré-medicação anestésica.

Prefácio

Esta dissertação foi realizada no âmbito da conclusão do mestrado integrado em medicina veterinária pela Universidade de Évora.

O autor realizou o seu estágio curricular, com a duração de cinco meses, no Hospital Veterinário VetOeiras, localizado em Oeiras, Portugal.

Durante este estágio foi possível acompanhar a clínica diária dos vários serviços do hospital, nos quais se incluem a anestesia e analgesia, cirurgia de tecidos moles, ortopedia, estomatologia, oftalmologia, neurologia, dermatologia, cardiologia, oncologia, medicina interna, medicina preventiva, medicina de urgências e imagiologia, onde se incluem o raio-x, a ecografia e a tomografia computadorizada.

O estágio foi realizado em regime rotativo, com turnos alternados entre manhãs, tardes, noites, fins-de-semana e feriados, de modo a permitir que os estagiários fizessem um acompanhamento de todos os serviços, divididos entre cirurgia, anestesia e analgesia, consultas, imagiologia e internamento.

Na sequência deste estágio e por especial interesse pela área de anestesia, surgiu a ideia de comparar o local de aplicação da pré-medicação anestésica, por via intramuscular, na qualidade de sedação. Dentro do nosso conhecimento, não há até à data estudos recentes, em cães, com o mesmo tema.

Esta dissertação estará assim organizada em duas partes. A primeira parte inclui uma revisão bibliográfica da anatomia das regiões cervical, cintura escapular e lombar, assim como anatomia dos sistemas linfático, arterial e venoso.

A revisão bibliográfica incluirá revisões relativas à pré-medicação anestésica, as suas principais vantagens e indicações, os principais fármacos utilizados e, mais detalhadamente, a utilização de dexmedetomidina e metadona e as vantagens desta combinação.

A segunda parte incluirá o estudo que visa comparar a qualidade da sedação, em cães, com a administração intramuscular de metadona e dexmedetomidina, em três grupos musculares diferentes. Este estudo passará por uma descrição dos materiais e métodos utilizados, os resultados obtidos quanto à avaliação das variáveis cardiovasculares, a dor à administração e a qualidade da sedação. Em seguida, será efetuada a discussão e conclusões dos resultados obtidos.

I. Revisão Bibliográfica

1. Revisão Anatômica

1.1. Anatomia da região cervical

1.1.1. Miologia cervical

A nível superficial a região cervical é constituída pela fáscia cervical (*fascia cervicalis*).

As fáscias correspondem a lâminas de tecido conjuntivo que envolvem ou passam por entre grupos musculares. As fáscias podem, também, ser responsáveis por fornecer rotas de passagem para nervos e vasos sanguíneos e linfáticos (König & Liebich, 2016; Constantinescu et al., 2017).

A fáscia cervical (*fascia cervicalis*), que se divide em duas porções (*lamina superficialis* e *lamina profunda*) cobre toda a região cervical e corresponde à continuação da fáscia da cabeça (Hermanson, 2013b; Constantinescu et al., 2017).

A porção superficial (*lamina superficialis*) estende-se desde as fáscias temporal superficial, parotídea e massetérica até à fáscia braquial, caudalmente até à fáscia escapular superficial e ventralmente até às fáscias superficial do tronco e axila. Esta porção contém os músculos esfíncter superficial do pescoço (*m. sphincter colli superficialis*) e platisma (*m. platysma*) cobrindo, também, os músculos trapézio (*m. trapezius*), omotransverso (*m. omotransversarius*), cleidocefálico (*m. cleidocephalicus*) e esternocefálico (*m. sternocephalicus*) (Hermanson, 2013b; Constantinescu et al., 2017).

A fáscia profunda do pescoço (*lamina profunda*) estende-se profundamente até ao músculo esternocefálico (*m. sternocephalicus*), cleidocefálico (*m. cleidocephalicus*) e omotransverso (*m. omotransversarius*). Além disso envolve a traqueia, tiroide, laringe e esófago, cobrindo também os grandes vasos e nervos cervicais, até à superfície dos músculos escaleno (*m. scalenus*) e longo do pescoço (*m. longus colli*) (Hermanson, 2013b; Constantinescu et al., 2017).

A musculatura epaxial (Figura 1) localiza-se dorsalmente aos processos transversos vertebrais ocupando, a nível cervical, o espaço entre os processos espinhosos e transversos das vértebras cervicais. Estes músculos são responsáveis por fornecer apoio à coluna vertebral face às forças produzidas pelos membros (Ritter et al., 2001), podendo atuar como músculos extensores da coluna vertebral ou de movimentos laterais do tronco, quando a sua contração é unilateral (Evans & de Lahunta, 2017c).

Devido à sua posição anatômica, a musculatura epaxial corresponde ao local onde são usualmente realizadas as administrações IM, a nível cervical.

As três massas musculares que constituem este sistema são: o sistema iliocostal lateral (*mm. iliocostalis*), o sistema longuíssimo intermediário (*mm. longissimus*) e o sistema transversoespinal medial (*mm. transversospinalis*), que se dispõem de forma paralela bilateralmente, cada uma composta por fascículos musculares sobrepostos (Constantinescu et al., 2017; Evans & de Lahunta, 2017c).

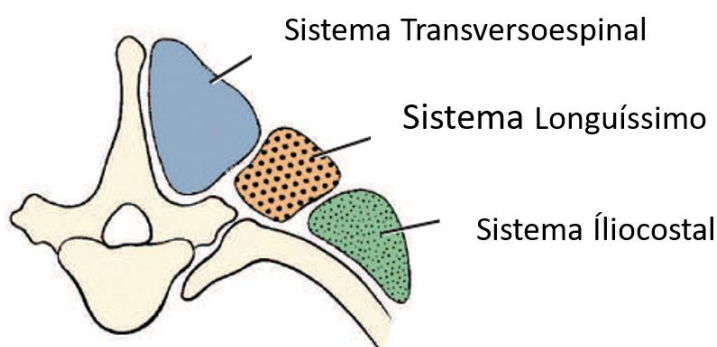


Figura 1 - Disposição da musculatura epaxial. Retirado de Evans & de Lahunta, (2017a).

A nível cervical apenas se encontram os sistemas transversoespinal e longuíssimo.

O sistema transversoespinal corresponde à porção mais profunda e medial e inclui os músculos espinal (*m. spinalis*), semiespinal (*m. semispinalis*), que se subdivide (Figura 2) em músculo digástrico (*m. biventer cervicis*) e músculo complexo (*m. complexus*), rotadores (*m. rotatores*), interespinais (*m. interspinales*) e intertransversário (*m. intertransversarius*) (Constantinescu et al., 2017; Evans & de Lahunta, 2017a)

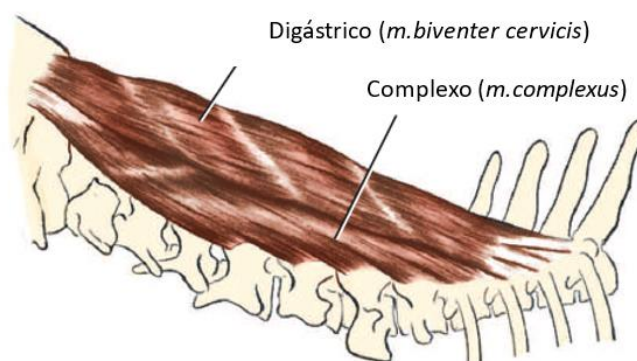


Figura 2 - Esquema dos músculos cervicais semiespinais. Retirado de Hermanson, (2013a).

O sistema longuíssimo inclui o músculo longuíssimo do pescoço (*m. longissimus cervicis*), constituído por quatro fascículos que se dispõem de forma sobreposta na sua porção caudal, com inserção nos processos transversos das últimas vértebras cervicais e com ligação às vértebras torácicas (Figura3) (Evans & de Lahunta, 2017c).

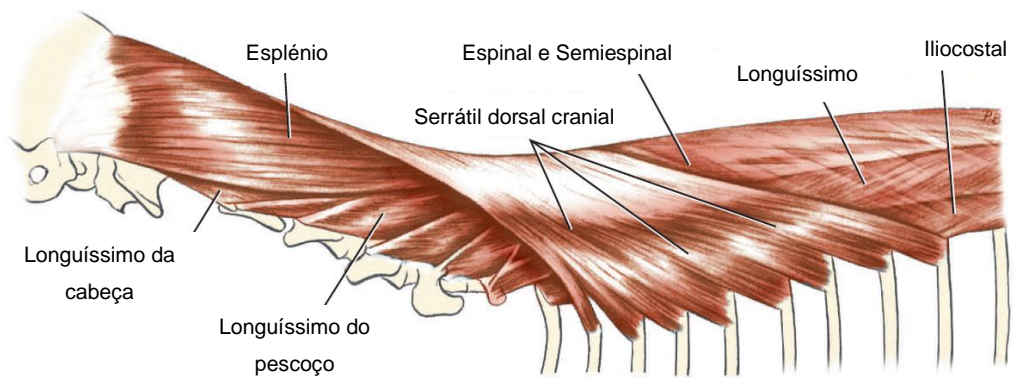


Figura 3 - Representação esquemática dos músculos epaxiais cervicais e torácicos. Retirado de Evans & de Lahunta, (2017a).

A musculatura cervical mais superficial, como se pode observar pelas Figuras 4, 5 e 6, inclui os músculos braquiocefálico (*m. brachiocephalicus*), esternocefálico (*m. sternocephalicus*), omotransverso (*m. omotransversarius*), esplénio (*m. splenius*), longo da cabeça (*m. longus capitis*), longo do pescoço (*m. longus colli*) e escaleno (*m. scalenus*) (Hermanson, 2013b; Constantinescu et al., 2017).

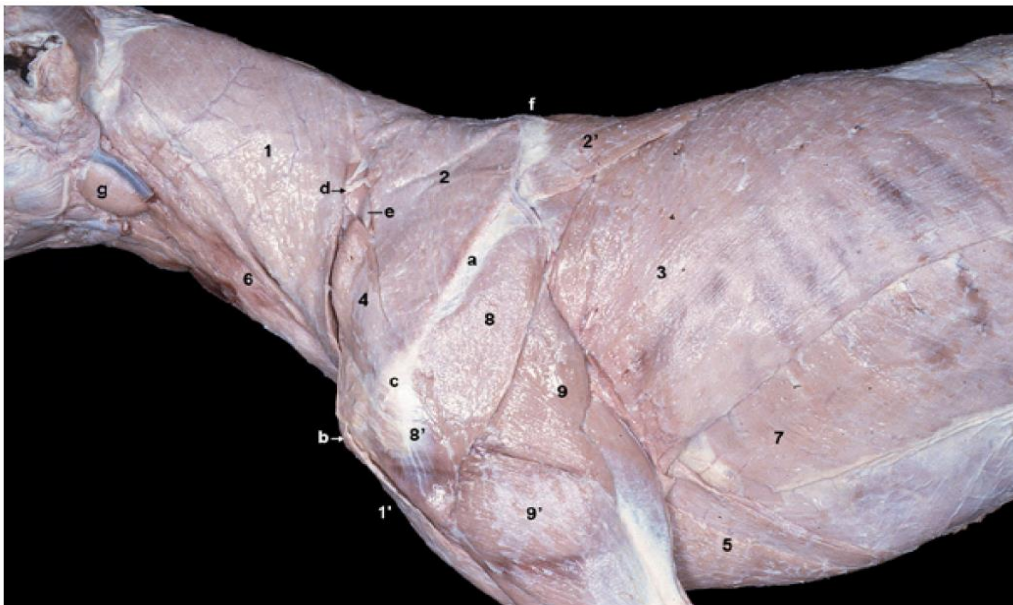


Figura 4 - Vista lateral esquerda da musculatura superficial do pescoço. 1 – porção cervical do músculo braquiocefálico; 2 – porção cervical do músculo trapézio; 4 – músculo omotransverso; Retirado de Plana et al., (2018b).

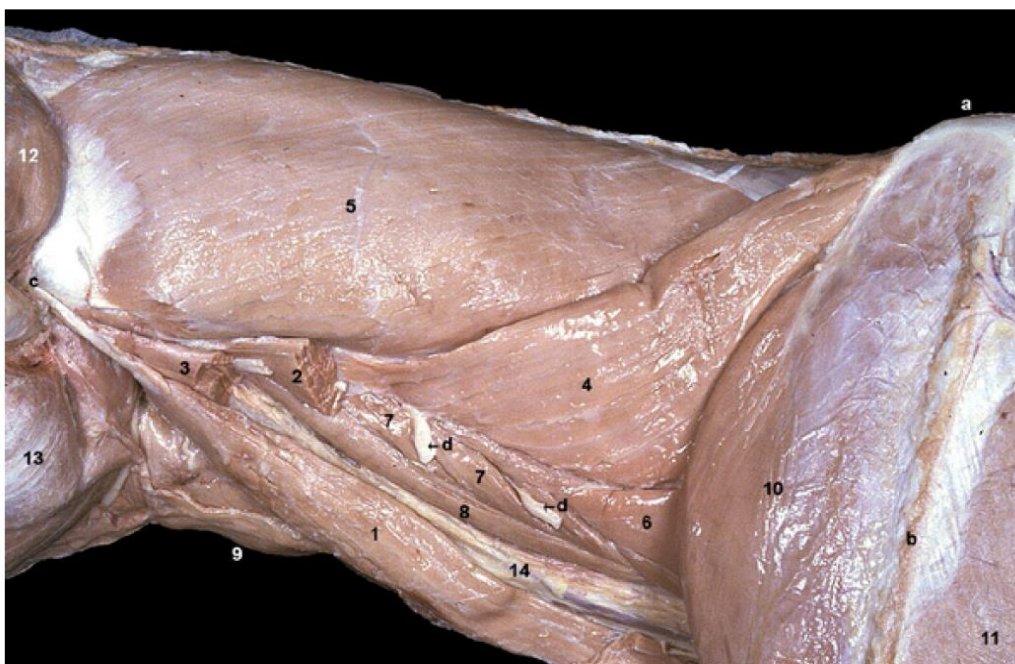


Figura 5 - Vista lateral esquerda da musculatura do pescoço. 1 – músculo esternocleidomastoideo; 2 – músculo omotransverso; 3 – músculo cleidocefálico; 4 – músculo serrátil ventral do pescoço; 5 – músculo esplênio; 6 – músculo escaleno; 7- músculos intertransversos ventrais; 10 – músculo supraespinhoso; d- ramos ventrais dos nervos cervicais; Retirado de Plana et al., (2018b).

O músculo braquiocefálico (*m. brachiocephalicus*), coberto superficialmente pelos músculos esfíncter superficial do pescoço (*m. sphincter colli superficialis*) e platisma (*m. platysma*), tem como funções a retração da cabeça e pescoço e/ou movimentação lateral dos mesmos. Este músculo divide-se em três porções: o músculo cleidobraquial (*m. cleidobrachialis*), o músculo cleidocefálico (*m. cleidocephalicus*), que se subdivide em porção mastoidea (*pars mastoidea*) e cervical (*pars cervicalis*) e a interseção clavicular (*intersectio clavicularis*) (Liebich et al., 2016; Constantinescu et al., 2017).

O músculo esternocleidomastoideo insere-se caudalmente no manúbrio esternal e subdivide-se em porção mastoidea (*pars mastoidea*), que se insere no processo mastoide do osso temporal, e porção occipital (*pars occipitalis*), que se insere na crista nugal do osso occipital. Este músculo é responsável pelo movimento de flexão lateral da cabeça e pescoço (Hermanson, 2013b; Constantinescu et al., 2017).

O músculo omotransverso (*m. omotransversarius*), inserido cranialmente na asa do atlas e processo transverso do eixo e, caudalmente, junto ao acrómio e espinha escapular, é responsável pelo movimento cranial do membro torácico (Hermanson, 2013b; Constantinescu et al., 2017).

O músculo esplênio (*m. splenius*) tem como ações a extensão ou lateralização da cabeça e pescoço e, ainda, a fixação da primeira vértebra torácica. A sua inserção a nível cranial é a crista nugal do osso occipital e, a nível caudal, a fáscia espinocostotransversal e ligamento nugal (König & Liebich, 2016).

O músculo longo da cabeça (*m. longus capitis*) encontra-se localizado entre a base do crânio e os processos transversos da segunda à sexta vértebras cervicais e tem como ações a flexão da articulação atlantooccipital e flexão ventrolateral cabeça e porção cranial do pescoço (König & Liebich, 2016; Constantinescu et al., 2017).

O músculo longo do pescoço (*m. longus colli*) é composto por múltiplos feixes e insere-se entre a primeira vértebra cervical e a quinta e sexta vértebras torácicas, tendo como função a flexão do pescoço (Hermanson, 2013b; Constantinescu et al., 2017).

O músculo escaleno (*m. scalenus*) possui dois componentes: o músculo escaleno médio (*m. scalenus medius*) e o músculo escaleno dorsal (*m. scalenus dorsalis*). O músculo escaleno médio tem origem nos processos transversos da sexta e sétima vértebras cervicais e insere-se na porção lateral da terceira e quarta costelas. O músculo escaleno dorsal, por outro lado, tem origem nos processos transversos da quarta à sexta vértebras cervicais e insere-se no meio da quarta à oitava costelas, sendo coberto pelo músculo oblíquo abdominal externo (*m. obliquus abdominis externus*). Os músculos escalenos, quando em ação bilateral, têm por função a flexão do pescoço. A nível unilateral têm função de ventroflexão e, quando o pescoço se encontra fixo, a sua porção dorsal atua na inspiração (König & Liebich, 2016; Constantinescu et al., 2017).

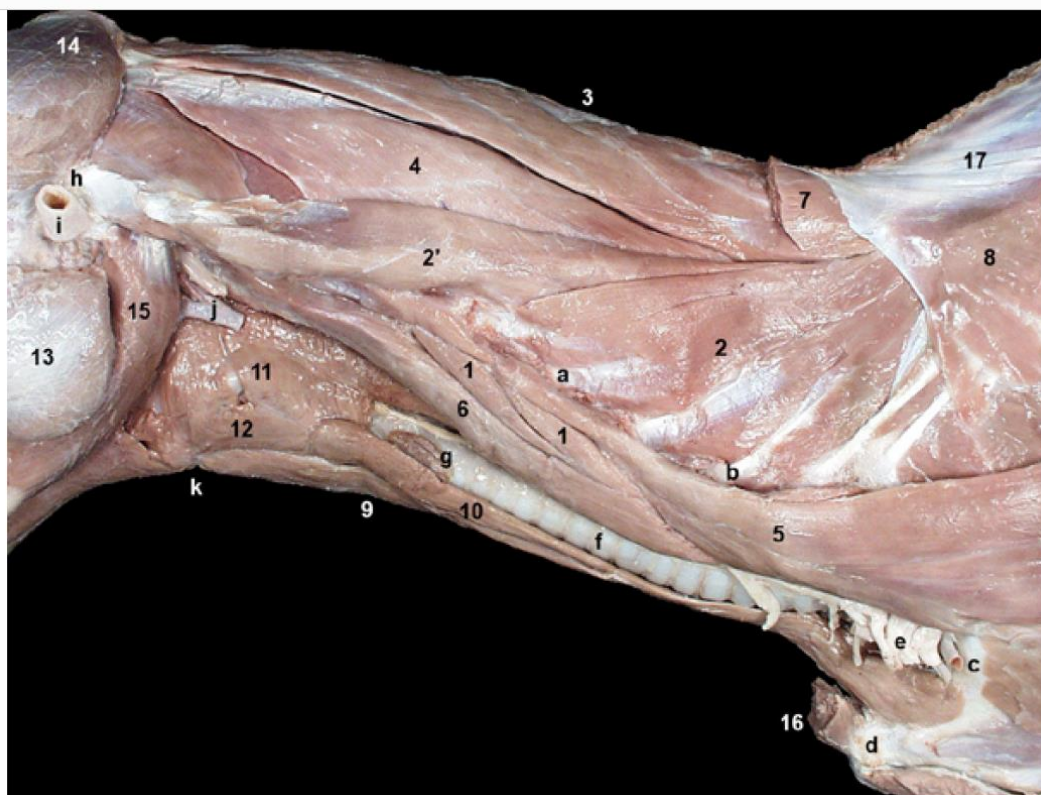


Figura 6 - Vista lateral esquerda da região cervical, após disseção do músculo esplénio. 2. músculo longuíssimo do pescoço; 2' – músculo longuíssimo da cabeça; 3 – músculo digástrico do pescoço; 4 – músculo complexo do pescoço; 5 – músculos escalenos; 6 – músculo longo da cabeça; 7 – músculo esplénio (seccionado). Retirado de Plana et al., (2018b).

1.1.2. Irrigação da região cervical

A irrigação da musculatura epaxial da região cervical é feita pelas artérias cervical profunda e artéria vertebral, que derivam do tronco braquiocefálico (Figura 7) (Evans & de Lahunta, 2017b).

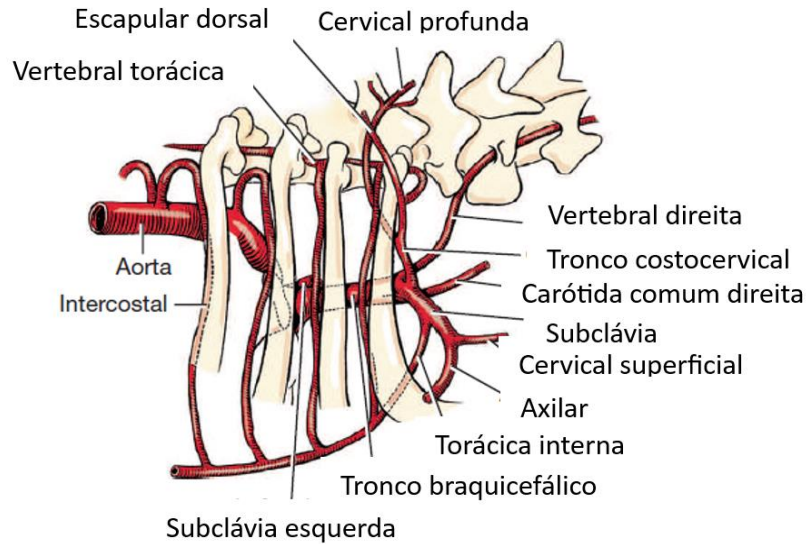


Figura 7 - Esquema da irrigação sanguínea da região cervical. Retirado de Evans & de Lahunta, (2017b).

1.1.3. Drenagem linfática e venosa da região cervical

A drenagem linfática da zona cervical (Figura 8) é feita pelos linfocentros cervical superficial (*lymphocentrum. cervicale superficiale*) e cervical profundo (*lymphocentrum cervicale profundum*) (König et al., 2016; Simoens et al., 2017).

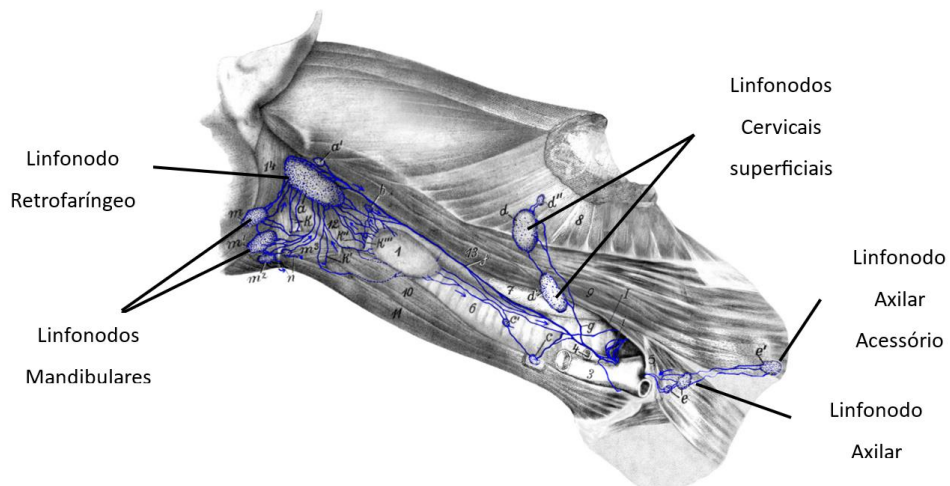


Figura 8 - Drenagem linfática cervical. Retirado de Baum, (1918b).

O linfocentro cervical superficial inclui os linfonodos cervicais superficiais dorsal, médio e ventral e localiza-se cranialmente à articulação escapulo-umeral, encontrando-se coberto pelos músculos braquiocefálico e omotransverso. Este centro é responsável pela drenagem da pele e estruturas subjacentes das regiões cervical, torácica e proximais ao membro anterior. Os vasos eferentes destes linfonodos drenam para os linfonodos cervicais profundos caudais e para a veia jugular externa (Liebich et al., 2016).

O linfocentro cervical profundo compreende os linfonodos cervicais profundos craniais, médios e caudais e é responsável por drenar as estruturas profundas da região cervical, além do esófago, traqueia e tireoide (Bezuidenhout, 2013).

Os vasos eferentes deste linfocentro unem-se ao ducto linfático e drenam para o ducto torácico e veia cava cranial (Figura 9). O ponto de junção entre os vasos do sistema linfático e o sistema venoso é, normalmente, designado por “ângulo venoso”, que corresponde ao ponto de confluência entre as veias jugulares internas e externas ou à junção entre as veias jugulares e subclávias (Bezuidenhout, 2013).

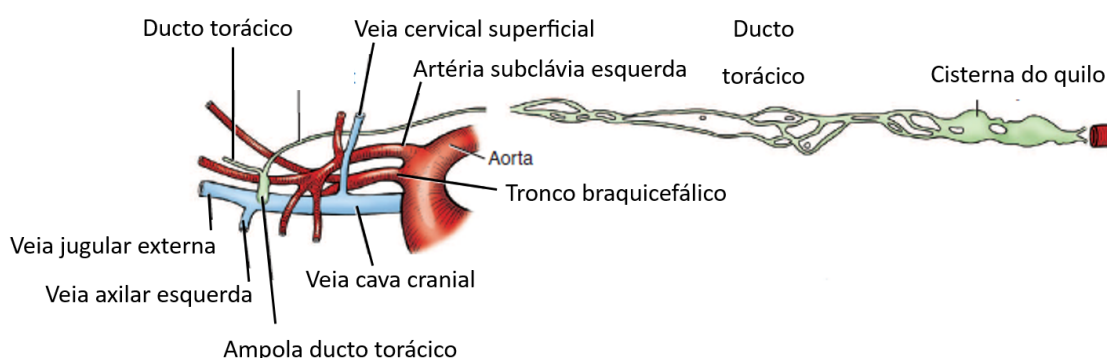


Figura 9 - Representação gráfica da entrada do ducto torácico na veia cava cranial. Retirado de Evans & de Lahunta, (2017b).

1.2. Anatomia da cintura escapular

1.2.1. Miologia da cintura escapular

A sustentação da musculatura do membro torácico é feita pelas fáscias profunda do pescoço (*fascia cervicalis profunda*) e profunda do tronco (*fascia trunci profunda*) que dão origem às fáscias profundas do membro torácico (Liebich et al., 2016; Constantinescu et al., 2017).

A face lateral do membro torácico encontra-se coberta pela fáscia braquial (*fascia brachii*) que envolve os músculos deltoide, braquial, bicípite e tricípite. Esta fáscia encontra-se fixa à escápula e úmero através de septos intermusculares (Liebich et al., 2016).

A camada superficial da musculatura extrínseca do membro torácico inclui os músculos trapézio (*m. trapezius*), esternocleidomastoideu (*m. sternocleidomastoideus*), esternocefálico (*m. sternocephalicus*), braquiocefálico (*m. brachiocephalicus*), omotransverso (*m.*

omotransversarius), grande dorsal (*m. latissimus dorsi*) e peitoral superficial (*m. pectoralis superficialis*) (Liebich et al., 2016; Constantinescu et al., 2017)

A nível mais interno, na porção lateral do ombro, encontram-se os músculos supraespinhoso (*m. supraspinatus*), infra-espinhoso (*m. infraspinatus*), deltoide (*m. deltoideus*) e redondo menor (*m. teres minor*) (Liebich et al., 2016; Constantinescu et al., 2017).

O músculo supraespinhoso (*m. supraspinatus*), demonstrado nas Figuras 10, 11 e 12, encontra-se coberto pelos músculos trapézio cervical (*m. trapezius cervicis*) e omotransverso (*m. omotransversarius*), ocupando a fossa supraespinhosa escapular. Este músculo tem origem na superfície da fossa supraespinhosa da escápula e, a nível distal, curva-se sobre a porção extensora da articulação escapulo-umeral, terminando com um tendão a nível do túberculo maior do úmero (Hermanson, 2013c; Liebich et al., 2016; Constantinescu et al., 2017).

Este músculo é responsável pela extensão do ombro e pelo avanço do membro torácico, estando ativo durante cerca de 65-80% da estação do membro (Hermanson, 2013c) correspondendo, portanto, a um músculo postural.

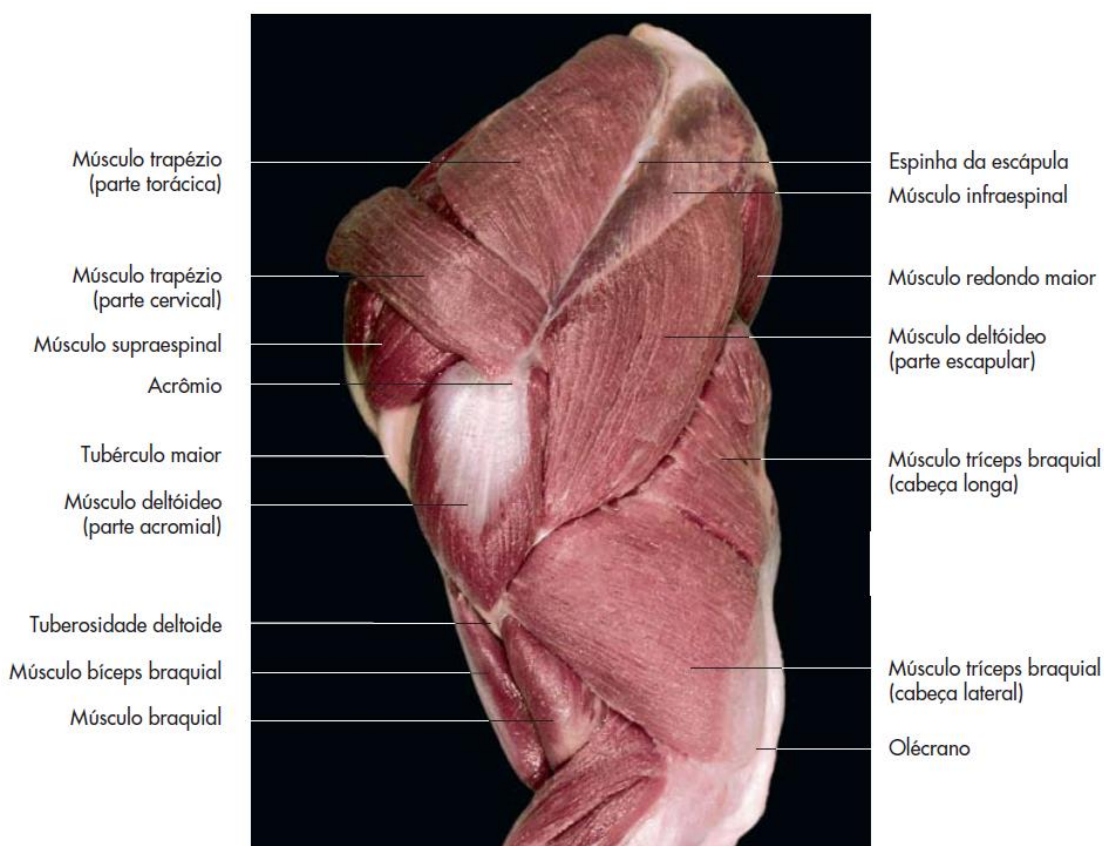


Figura 10 - Porção proximal da musculatura do antebraço canino, vista lateral. Retirado de Liebich et al., (2016).

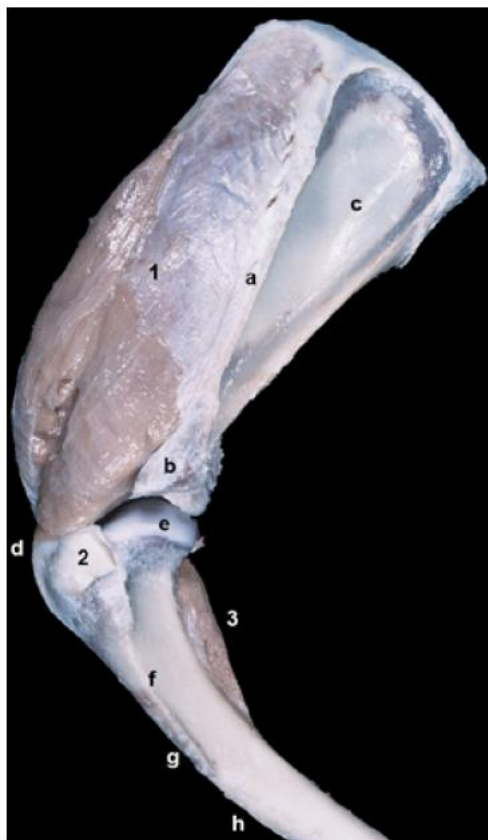


Figura 11 - Vista lateral do ombro esquerdo. 1 - músculo supraespinhoso; a - espinha escapular; c - fossa infraespinhosa. Retirado de Plana et al., (2018).

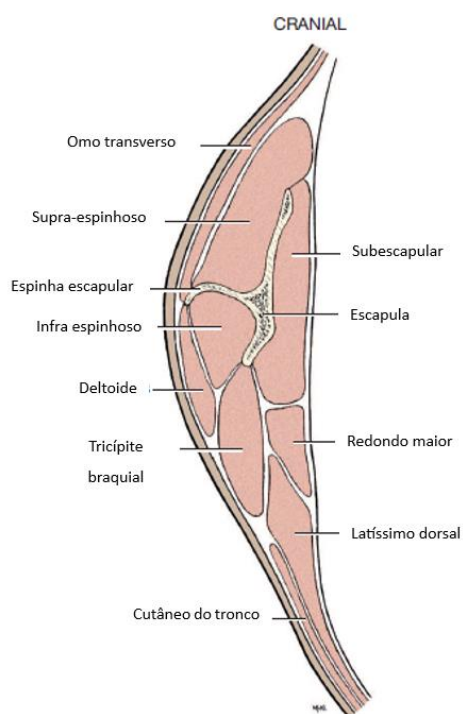


Figura 12 - Representação esquemática de um corte transversal da região escapular esquerda do cão. Retirado de Evans & de Lahunta, (2017b).

1.2.2. Irrigação da região da cintura escapular

A irrigação do músculo supraespinhoso (*m. supraspinatus*) é feita pela artéria supraescapular, que é tributária da artéria cervical superficial, e divide-se em duas porções: a porção lateral, de maior diâmetro, e a porção medial, de menor tamanho (Figura 13). O ramo lateral passa profundamente ao músculo supraespinhoso (*m. supraspinatus*) e ramifica-se, emitindo ramos que irrigam o músculo supraespinhoso (*m. supraspinatus*) e outros que nutrem o osso (Evans & de Lahunta, 2017b).

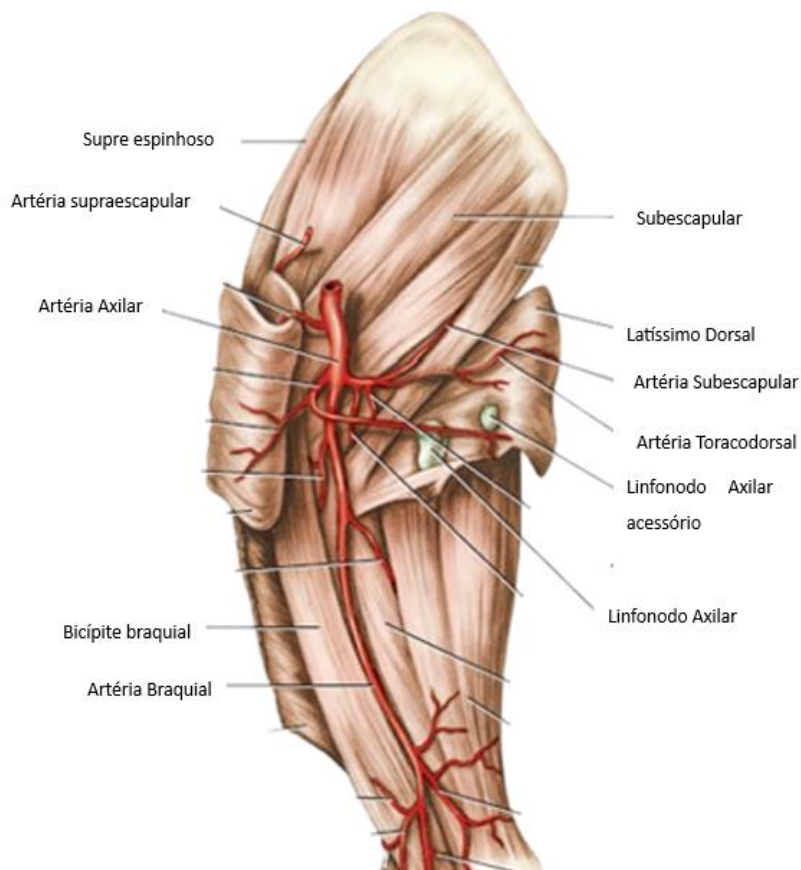


Figura 13 - Representação das artérias da região da cintura escapular do cão, em vista medial. Retirado de Evans & de Lahunta, (2017b).

1.2.3. Drenagem venosa e linfática da cintura escapular

As porções mais proximais e superficiais do membro torácico drenam para o linfocentro cervical superficial e as restantes porções drenam para o linfocentro axilar. O linfocentro axilar (Figura 14), localiza-se medialmente à articulação escapulo umeral, próximo à bifurcação da artéria axilar, e é constituído pelo linfonodo axilar próprio (*In. axillaris proprius*), podendo existir também o linfonodo axilar acessório (*In. axillaris acessorius*), como se encontra representado na Figura 14 (Baum, 1918a, 1918b; Liebich et al., 2016; Simoens et al., 2017).

Este linfocentro drena as estruturas mais profundas do membro torácico e, ainda, as estruturas superficiais da porção caudal do membro, drenando para a porção terminal do ducto linfático ou diretamente para as veias na abertura torácica (König et al., 2016).

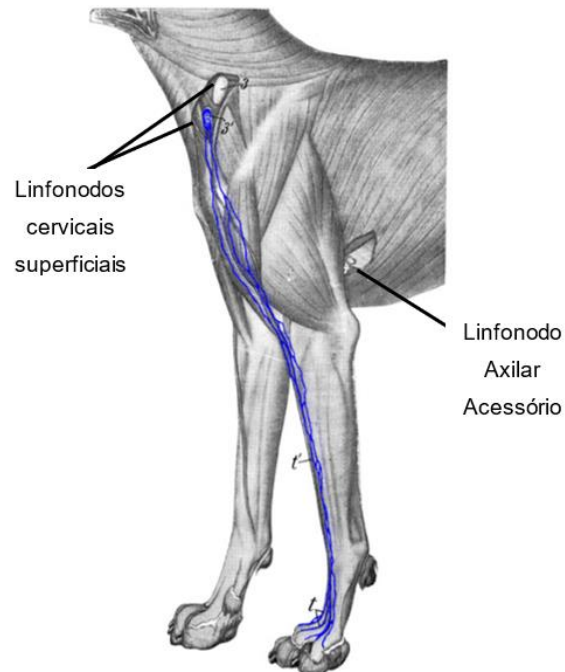


Figura 14 - Drenagem linfática do membro anterior. Adaptado de Baum, (1918a).

1.3. Anatomia da região lombar

1.3.1. Miologia Lombar

A nível superficial a zona lombar é coberta pela fáscia glútea superficial e pela fáscia toracolombar (Figuras 15 e 16).



Figura 15 - Vista lateral esquerda de um cão. 4 - fáscia glútea superficial. Retirado de Plana et al., (2018).

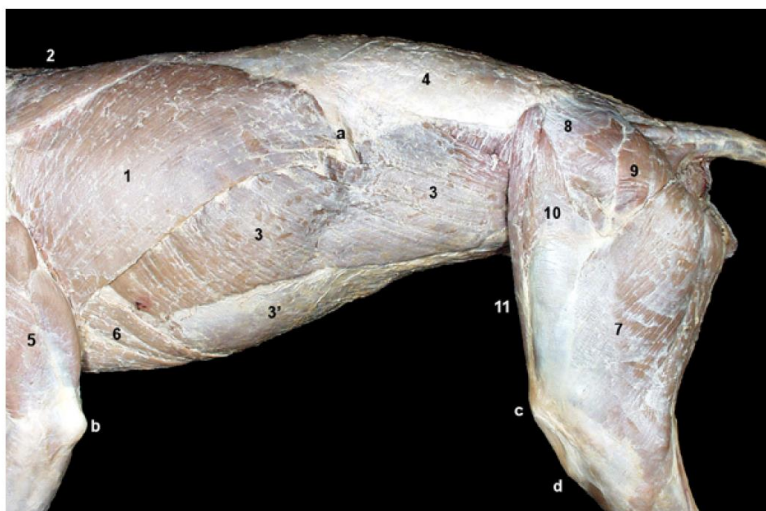


Figura 16- Vista lateral esquerda de cão. 4 - fáscia toracolombar. Retirado de Plana et al., (2018).

Como referido anteriormente, os músculos epaxiais situam-se dorsolateralmente, entre os processos espinhosos e transversos das vértebras lombares (Figuras 17 e 18), e possuem uma função essencialmente estabilizadora da coluna vertebral. As administrações via IM a nível lombar são, também, geralmente realizadas nestes músculos (Hermanson, 2013a).

Nesta região encontram-se os músculos longuíssimo lombar (*m. longissimus lumborum*), iliocostal lombar (*m. iliocostalis lumborum*), multífido lombar (*m. multifidus lumborum*), sacrocaudais (*mm. sacrocaudalis*), interespinais (*m. interspinales*), intertransversários (*mm. intertransversarii lumborum*), e rotadores (*mm. rotatores*) (Hermanson, 2013a; Constantinescu et al., 2017).

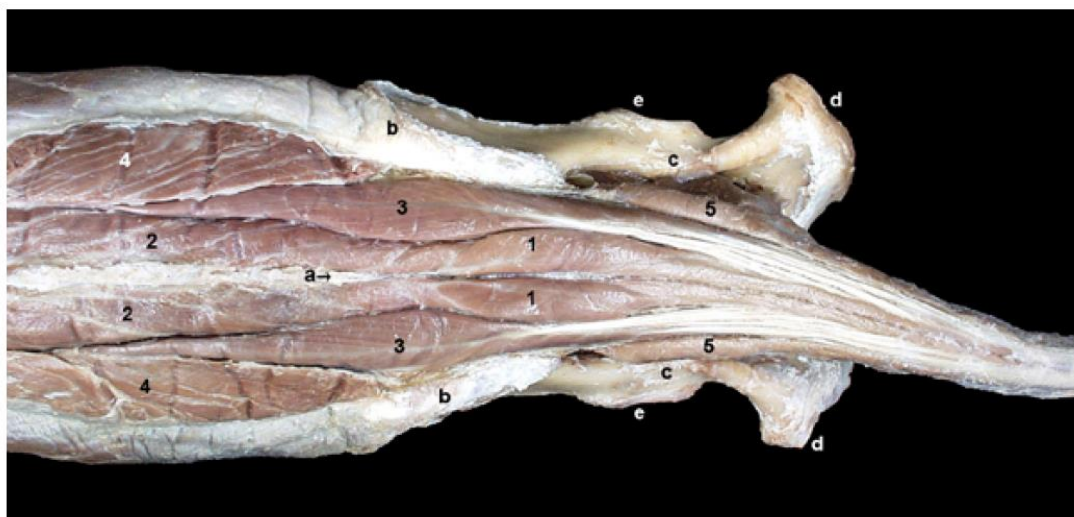


Figura 17 – Vista dorsal superficial após remoção das fâscias. 1 – músculo sacrocaudal dorsal medial; 2 – músculos multífidos lombares; 3 – músculo sacrocaudal dorsal lateral; 4 – músculo longuíssimo lombar; 5 – músculo intertransversário dorsal caudal; a – sétima vértebra lombar; d – tuberosidade isquiática; e – acetábulo. Retirado de Plana et al., (2018b).

O músculo longuíssimo lombar (*m. longissimus lumborum*) é constituído por vários feixes e cobre os processos transversos das vértebras lombares. Este músculo encontra-se coberto por uma aponeurose muito densa, que se encontra separada da fáscia toracolombar por uma camada de gordura (Hermanson, 2013a; Constantinescu et al., 2017).

O músculo iliocostal lombar (*m. iliocostalis lumborum*) localiza-se entre a face pélvica da asa do ílio, a crista ílíaca, o septo intermuscular e entre os músculos iliocostais e longuíssimos (Hermanson, 2013a; Constantinescu et al., 2017).

O septo intermuscular, por sua vez, encontra-se conectado à porção profunda da fáscia toracolombar e ao ílio. Além da sua função de fixação da coluna vertebral, auxilia também durante a expiração, promovendo o deslocamento caudal das costelas (Hermanson, 2013a; Constantinescu et al., 2017).

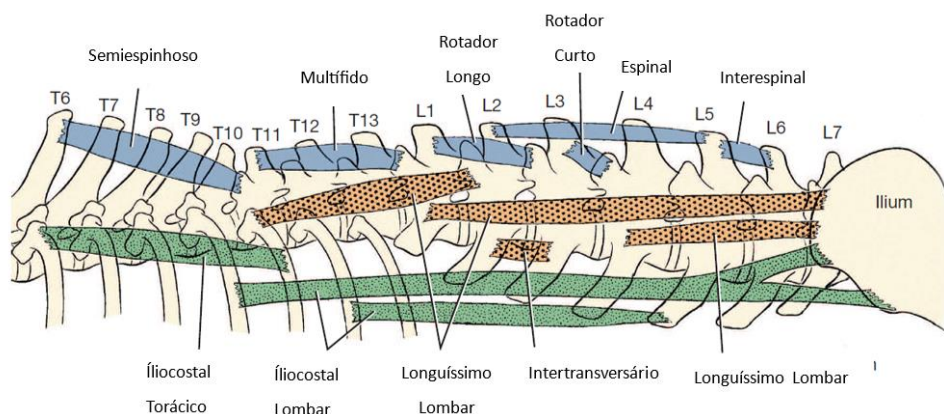


Figura 18 - Topografia esquemática da musculatura epaxial. Retirado de Hermanson, (2013b).

Os músculos multífidos lombares (*mm. multifidus lumborum*), observáveis nas Figuras 18 e 19, localizam-se desde o sacro até ao processo espinhoso da oitava e nona vértebras torácicas, tendo uma função estabilizadora da coluna vertebral (Hermanson, 2013a; Constantinescu et al., 2017).

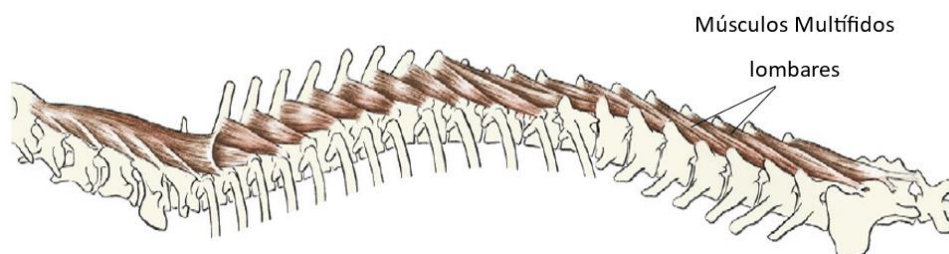


Figura 19 - Esquema da musculatura epaxial profunda a nível lombar. Adaptado de Hermanson, (2013a).

Os músculos sacrocaudais dorsais (*mm. sacrocaudalis dorsalis*), dividem-se em sacrocaudal dorsal medial e dorsal lateral (Figura 20). O músculo sacrocaudal dorsal medial (*m. sacrocaudalis dorsalis medialis*) corresponde à continuação caudal dos músculos multífidos, sendo formado por diversos feixes que surgem dos processos espinhosos das vértebras sacrais e caudais, a partir da sétima vértebra lombar. Têm como função o movimento da cauda. O músculo sacrocaudal dorsal lateral (*m. sacrocaudalis dorsalis lateralis*) corresponde à continuação caudal do músculo longuíssimo e tem origem nos processos mamilares das vértebras lombares, desde a quinta à última vértebra caudal (Constantinescu et al., 2017; Plana et al., 2018b).

O músculo interespinal (*m. interspinales*), encontra-se coberto dorsalmente pelo músculo multífido (Figura 18) e possui, também, uma função estabilizadora da coluna vertebral (Hermanson, 2013a; Constantinescu et al., 2017).

Os músculos intertransversários (*mm. intertransversarii lumborum*) correspondem aos segmentos profundos que derivam do sistema longuíssimo e localizam-se entre os processos transversos das vértebras lombares (Hermanson, 2013a; Constantinescu et al., 2017).

Os músculos rotadores (*mm. rotatores*) localizam-se entre os processos transversos e espinhosos de duas vértebras adjacentes e dividem-se em rotadores curtos e longos (Hermanson, 2013a; Constantinescu et al., 2017).

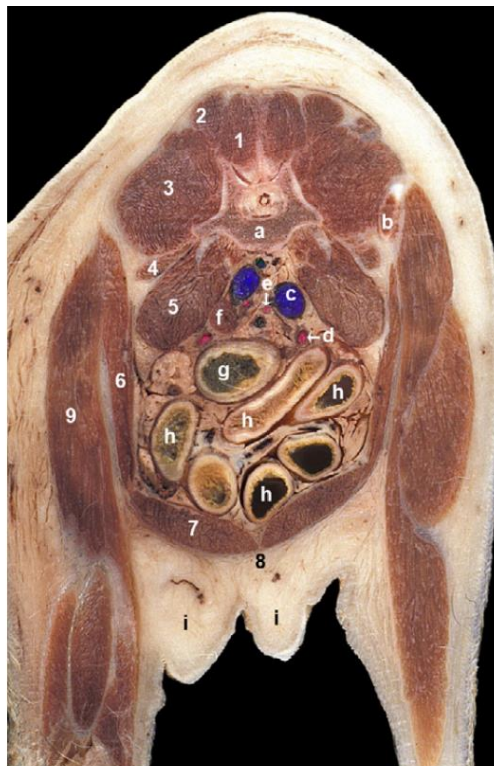


Figura 20 - Secção transversal ao nível da sétima vértebra lombar de uma cadela. 1 – músculo multífido lombar; 2 – músculo sacrocaudal dorsolateral; 3 – músculo longuíssimo dorsal; a – sétima vértebra lombar. Retirado de Plana et al., (2018b).

1.3.2. Irrigação da região lombar

A irrigação da musculatura epaxial da região lombar é feita pelos ramos cutâneos e intercostais dorsais e laterais, emitidos da artéria aorta (Figura 21) (Bezuidenhout, 2013).

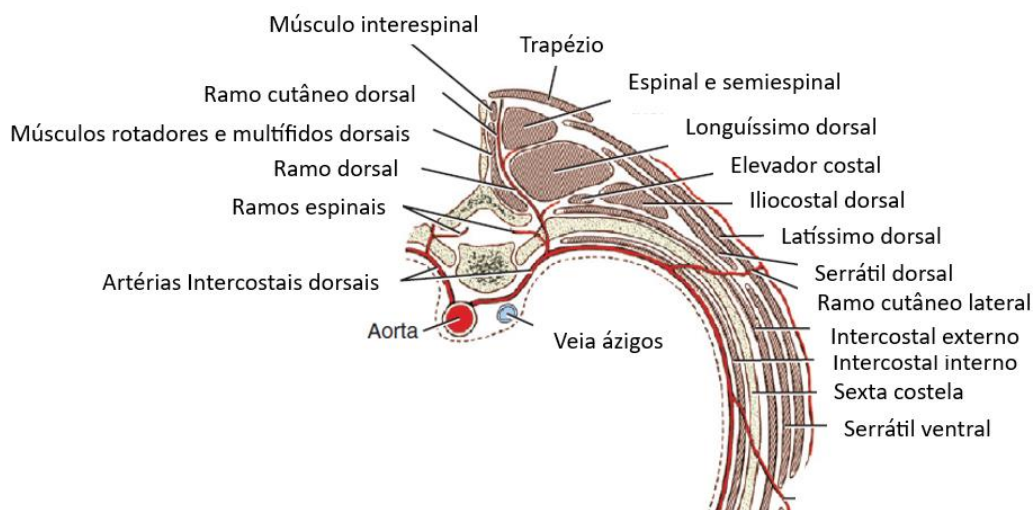


Figura 21 - Representação esquemática da irrigação sanguínea da musculatura epaxial, ao nível da região torácica de um canino. Retirado de Evans & de Lahunta, (2017b).

1.3.3. Drenagem venosa e linfática da região lombar

A drenagem linfática da região lombar é realizada, essencialmente, pelos linfocentros lombar e iliosacral (Bezuidenhout, 2013).

O linfocentro lombar inclui os linfonodos aórticos lombares (*lymphonodi lumbales aortici*) e linfonodos renais (*lymphonodi renales*) (Bezuidenhout, 2013; Simoens et al., 2017).

Os linfonodos aórticos lombares são responsáveis por receber os vasos aferentes provenientes das vértebras lombares, últimas costelas, músculos abdominais, intercostais e lombares, assim como de outras regiões do sistema urogenital (Bezuidenhout, 2013).

O linfocentro iliosacral (*lymphocentrum iliosacrale*) inclui os linfonodos ilíacos mediais (*lymphonodi iliaci mediales*), os linfonodos ilíacos internos (*lymphonodi iliaci interni*) e os linfonodos sacrais (*lymphonodi sacrales*) (Bezuidenhout, 2013; Simoens et al., 2017).

Os linfonodos ilíacos mediais recebem os vasos linfáticos provenientes da pele da região dorsal da parede abdominal caudal à última costela, região da pélvis, raiz da cauda, aspeto cranial da coxa, músculos abdominais, músculos e ossos do membro pélvico, assim como dos músculos lombares e pélvicos. Os vasos eferentes destes linfonodos drenam cranialmente e originam o tronco lombar ou drenam caudalmente para os linfonodos aórticos lombares (Bezuidenhout, 2013).

Os linfonodos ilíacos internos recebem os vasos linfáticos aferentes provenientes dos músculos psoas menores, quadrado lombar, glúteo, bicípite femoral, semitendinoso e

semimembranoso. Além disso recebem, ainda, a linfa proveniente dos linfonodos iliofemoral e sacral e os seus vasos eferentes drenam para o linfonodo íliaco medial (Bezuidenhout, 2013).

Os linfonodos sacrais nem sempre se encontram presentes, mas quando estão, são responsáveis também pela drenagem dos músculos da cauda, vértebras caudais, sacro e ossos pélvicos. Os seus vasos eferentes drenam para os linfonodos íliaco e íliaco medial (Bezuidenhout, 2013).

Na Figura 22 é possível observar a organização do sistema linfático do cão.

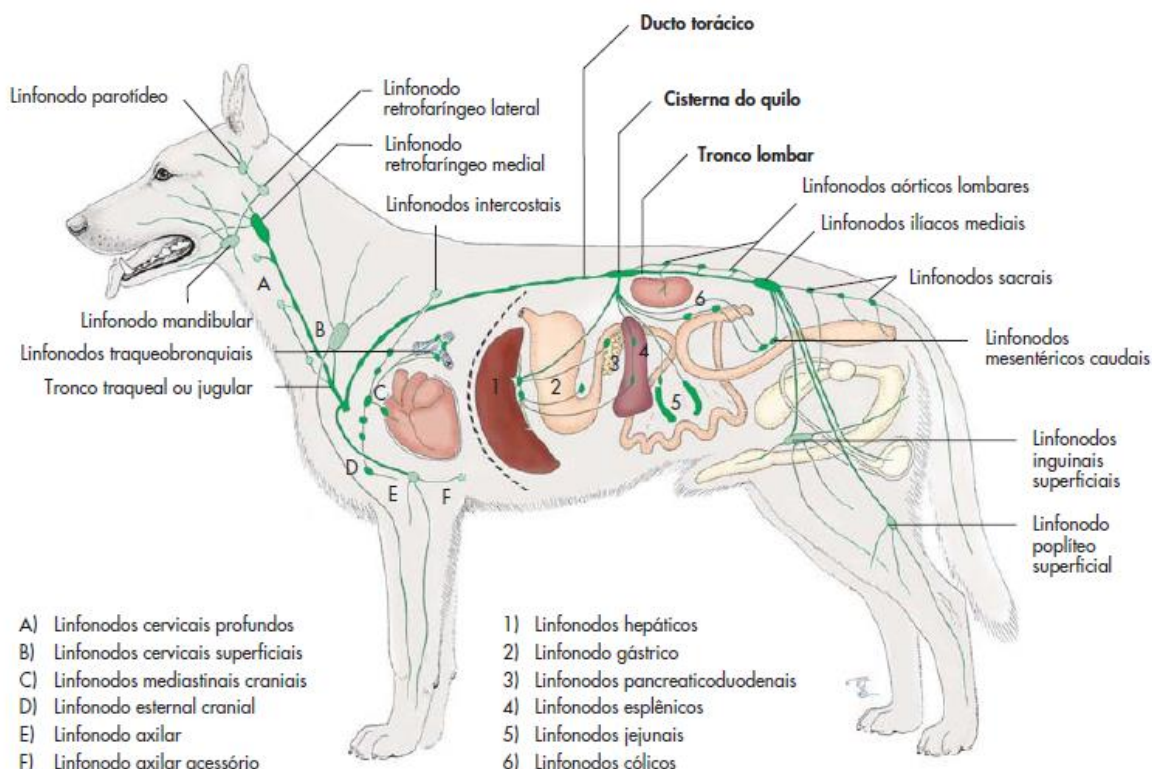


Figura 22 - Representação esquemática do sistema linfático do cão. Retirado de Liebich et al., (2016).

2. Pré-medicação Anestésica

A pré-medicação anestésica corresponde à primeira de quatro fases cronologicamente consecutivas de um processo anestésico, podendo ou não ser seguida de um processo de indução, manutenção e recuperação. Esta fase anestésica consiste na administração de fármacos sedativos, analgésicos, ansiolíticos, tranquilizantes ou relaxantes musculares, que podem ser administrados através de diferentes vias (Grubb et al., 2020; Nussio, 2022).

A tranquilização consiste numa alteração comportamental onde se observa uma diminuição da ansiedade e o paciente fica mais relaxado, permanecendo consciente face ao que o rodeia. A ansiólise ocorre quando, além da diminuição da ansiedade, ocorre também relaxamento. (Grimm & Tranquilli, 2015).

A sedação, por outro lado, consiste num estado de depressão central, sonolência e relaxamento em que o paciente, não tendo consciência do que o rodeia, tem capacidade de despertar e reagir a estímulos externos fortes e dolorosos (Grimm & Tranquilli, 2015).

De acordo com Murrell, (2016), os objetivos da pré-medicação anestésica são:

- A redução dos níveis de ansiedade e *stress* dos pacientes, evitando também a consequente libertação de catecolaminas e todos os efeitos sistémicos que essa libertação implica;
- A produção de um nível de sedação suficiente para garantir um maneio mais calmo e seguro, quer para o paciente quer para o corpo clínico;
- A redução das doses de agentes indutores e anestésicos inalatórios e, assim, os seus efeitos secundários;
- Permitir uma analgesia pré e pós-operatória;
- Produzir relaxamento muscular;
- Contribuir para uma recuperação anestésica com maior qualidade e suavidade.

O fármaco pré-anestésico ideal deve permitir a diminuição do medo e da ansiedade do paciente, ser seguro e eficiente, previsível e confiável. Além disso deve ter um início de ação e duração razoáveis, ser facilmente administrável e, de preferência, por várias vias. Deve, também, ter um volume razoável e não ser irritante ou desconfortável para o animal. Aliado a isto deve ter efeitos adversos mínimos sobre os sistemas orgânicos, ter possibilidade de promover analgesia, relaxamento muscular e amnesia e, ainda, ser miscível com outros fármacos e reversível (Murrell, 2016; Dugdale et al., 2020b).

Nenhum fármaco possui, por si só, todas as propriedades desejadas pelo que, normalmente, se recorre a combinações farmacológicas para que as ações dos vários fármacos se potenciem, quer por adição quer por sinergia, permitindo também reduzir as doses de cada um e, conseqüentemente, os efeitos indesejados (Nussio, 2022), aumentando a segurança de todo o processo anestésico.

Os fármacos mais comumente utilizados na pré-medicação anestésica de animais de companhia incluem os agonistas dos recetores α_2 -adrenérgicos, as benzodiazepinas, as fenotiazinas e os opioides, podendo ser usados como agentes únicos ou em combinação (Grubb et al., 2020; Nussio, 2022).

2.1. Agonistas dos recetores α 2-adrenérgicos

Considera-se que os recetores adrenérgicos são os locais de ligação das membranas celulares através dos quais as catecolaminas naturais, adrenalina e noradrenalina, exercem o seu efeito nos tecidos-alvo dos mamíferos. Estes neurotransmissores possuem vários mecanismos de ação no organismo, especialmente a nível do sistema cardiovascular, músculo liso e tecido adiposo, através da ativação de proteínas específicas na superfície da membrana plasmática (Badino et al., 2005).

Os recetores α 2-adrenérgicos são recetores transmembranares ligados à proteína-G que, ao serem estimulados, inibem especificamente a enzima adenilato-ciclase (AC), diminuindo a síntese de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e ativando os recetores da proteína-G, permitindo a entrada de iões potássio para o interior das células (Codd et al., 1995; Khan et al., 1999; Philipp et al., 2002; Pierce et al., 2002; Sonohata et al., 2004).

Estes recetores encontram-se espalhados ao longo do organismo, em tecidos neurais, na maioria dos órgãos e pós-sinápticamente no tecido vascular e nas plaquetas (Yaksh, 1985; Khan et al., 1999; Philipp et al., 2002).

Há quatro tipos subtipos de recetores α 2-adrenérgicos comumente descritos, nos quais se incluem os recetores α 2-a, α 2-b e α 2-c, e α 2-d. Estes recetores são descritos consoante a sua afinidade para determinados ligantes, a sua localização ou a espécie onde foram identificados, sendo que cada um deles está envolvido em ações anti nociceptivas (Stone et al., 1997; Fairbanks et al., 2002; Philipp et al., 2002).

Os recetores α 2-a estão localizados no córtex cerebral e no tronco encefálico e são os principais mediadores da atividade sedativa, antinociceptiva, neuroprotetora, simpaticolítica e de regulação de temperatura (Philipp et al., 2002; Ma et al., 2004; Giovannitti et al., 2015; Valverde & Skelding, 2019). A nível periférico são, também, responsáveis por inibir a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas e por causar vasoconstrição arterial (Fagerholm et al., 2008; Kanagy, 2005).

Os recetores α 2-b encontram-se localizados na medula espinal e no endotélio dos vasos e, quando estimulados, produzem analgesia espinal, vasoconstrição e bradicardia de origem periférica (Philipp et al., 2002; Kanagy, 2005; Giovannitti et al., 2015).

Os recetores α 2-c encontram-se, também, localizados no córtex cerebral e medula espinal e são responsáveis por modular a analgesia visceral e, possivelmente, a termorregulação (Fairbanks et al., 2002; Philipp et al., 2002; Giovannitti et al., 2015).

O recetor α 2-d pensa-se que sejam similares, em função e distribuição, aos recetores α 2-a (Rankin, 2015).

2.1.1. Farmacocinética e farmacodinâmica da dexmedetomidina

A dexmedetomidina corresponde ao enantiómero dextrorrotatório farmacologicamente ativo da medetomidina e é o agonista dos recetores α 2-adrenérgicos mais forte e seletivo, com um rácio de 1.620:1, entre adrenorreceptores α 2 e α 1, respetivamente. (Granholm et al., 2007).

Este fármaco é comumente utilizado na clínica de animais de companhia para promover sedação, analgesia e relaxamento muscular, permitindo reduzir as doses dos agentes indutores necessários para anestesia geral (Dugdale et al., 2020b).

Os efeitos antinociceptivos da dexmedetomidina são mediados no corno dorsal da medula espinal, onde reduz a atividade dos neurónios que atuam nas vias nociceptivas ascendentes (Bao & Tang, 2020). A nível central, a dexmedetomidina atua no *locus coeruleus*, localizado no mesencéfalo, inibindo a libertação de neurotransmissores nos terminais sinápticos, diminuindo, assim, a propagação de impulsos nervosos e o estado de consciência (Bao & Tang, 2020; Gruen et al., 2022). A atividade da dexmedetomidina pode também ocorrer a nível local, decorrente da ativação direta dos adrenorreceptores localizados nos recetores nociceptivos (Hao et al., 2022).

De acordo com um estudo experimental realizado em cães, onde se avaliaram os potenciais de ação, concluiu-se que se observavam sinais clínicos correspondentes com sedação a partir de doses de 1 µg/kg/h. No entanto, só a partir de doses de 3 µg/kg/h, é que houve realmente analgesia pelo que os sinais clínicos de sedação nem sempre são concordantes com os de analgesia (van Oostrom et al., 2011).

A nível cardiovascular, esta molécula está associada a alterações dose-dependentes, tais como, vasoconstrição periférica transitória forte, bradicardia, hipertensão, e diminuição do débito cardíaco. Esta vasoconstrição periférica e transitória provoca um aumento da pressão arterial (PA) e, conseqüentemente, uma resposta barorreceptora secundária responsável pela diminuição da frequência cardíaca. Após este efeito vasoconstritor, a PA normaliza até valores iguais ou inferiores aos seus valores basais. (Murrell & Hellebrekers, 2005).

Em pacientes com certas cardiopatias, a utilização de dexmedetomidina pode apresentar vantagens como, por exemplo, a diminuição da resposta simpática, promovendo uma melhor estabilização hemodinâmica no período perioperatório através da redução dos níveis de *stress* (Di Franco et al., 2023).

Em animais de companhia a dexmedetomidina pode ser administrada pelas vias intravenosa (IV), intramuscular (IM) ou subcutânea (SC) (Leriquier et al., 2023).

A administração de dexmedetomidina, via IM, está associada a uma rápida absorção e semivida curta, apresentando uma sedação e efeitos cardiorrespiratórios previsíveis, apesar de poder apresentar concentrações plasmáticas erráticas. (Aarnes et al., 2023).

De acordo com o estudo conduzido por Aarnes et al., (2023), quando administrada numa dose de 10 µg/kg, via IM em cães, nos músculos epaxiais do membro posterior, observou-se uma rápida absorção e uma semivida curta. Neste estudo foi detetada, em média, uma concentração máxima de 109,2 ng/mL aos 20,5 minutos após a administração, sendo que quatro horas após a administração se detetaram apenas 5,5 ng/mL no plasma. Este fármaco é metabolizado a nível hepático e excretado a nível renal (Murrell & Hellebrekers, 2005).

De acordo com os dados recolhidos numa revisão sistemática realizada em 2021, as doses utilizadas de dexmedetomidina variam entre um e 10 µg/kg via IV ou IM (Pan et al., 2021).

A dexmedetomidina apresenta, então, um papel bastante importante na anestesia multimodal devido às suas propriedades analgésicas, ausência de impacto respiratório, estabilização hemodinâmica e efeitos vasculoprotetores (Di Franco et al., 2023).

2.2. Opioides

Os opioides são moléculas que atuam de forma semelhante à morfina, exercendo o seu efeito quando se ligam aos recetores opioides localizados quer a nível central, no sistema nervoso central, quer a nível periférico, no trato gastrointestinal e nas articulações (Dugdale et al., 2020).

Algumas das vantagens da utilização de opioides são o seu forte poder analgésico, estarem associados a uma depressão cardiovascular mínima, permitirem a redução das doses de outros fármacos e poderem ser revertidos (Wagner et al., 2003).

Apesar de poderem estar associados a alguma depressão respiratória, quando utilizados em doses adequadas, raramente estão associados a efeitos adversos graves no período perioperatório (Wagner et al., 2003; Gruen et al., 2022).

2.2.1. Farmacocinética e farmacodinâmica da metadona

A metadona é um opioide sintético, agonista puro dos recetores-µ, com características semelhantes à morfina, mas com menos efeitos secundários como náusea, vômitos e disforia. (Trimble et al., 2018).

Além disso, a metadona atua, também, como antagonista não competitivo do glutamato, ligando-se aos recetores N-Metil-D-aspartato (NMDA) (Gorman et al., 1997) e ainda como inibidor da recaptção de serotonina e norepinefrina, promovendo o bloqueio dos recetores nicotínicos, o que contribui para a sua atividade analgésica. (Codd et al., 1995).

Em humanos, a metadona é metabolizada essencialmente por enzimas do citocromo P-450 3A (CYP3A), localizadas nos hepatócitos e enterócitos, apesar de haver a participação de outras CYP's. O principal metabolito em humanos corresponde ao 2-etil-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP), que é inativo e é posteriormente excretado (Wang & Devane, 2003; Gerber et al., 2004). Segundo Garrett' et al., (1985), em cães, o EDDP não é um dos principais metabolitos formados, não sendo detetadas concentrações plasmáticas do mesmo ou de outros conjugados, após uma administração de 2,3 mg/kg de cloridrato de metadona, prevendo que as reações de conjugação não são as principais vias de metabolização, sugerindo que a metadona é metabolizada através de CYP's não identificadas.

As reações de biotransformação deste fármaco podem ser descritas em duas fases: as biotransformações de fase I consistem na conversão de substâncias lipofílicas em hidrofílicas,

(para que possam ser excretadas a nível renal) ou na adição de centros quimicamente ativos que permitam que moléculas inertes reajam quimicamente e permitam outros processos de biotransformação. Biotransformações de fase II são, por outro lado, reações de conjugação ou uma continuação das reações de fase I (Whittem et al., 2015).

A maioria das reações de biotransformação de fase I são realizadas por isoenzimas do citocromo P450 (CYP's), que se encontram maioritariamente no fígado, mas, também, ao longo do trato gastrointestinal e, ainda, no cérebro, pele, rins, pulmões e outros tecidos (Whittem et al., 2015). As CYP's localizam-se principalmente no retículo endoplasmático das células metabolicamente ativas e são responsáveis por reações de oxidação, redução, hidrólise e hidratação, que preparam os xenobióticos para as reações de conjugação da fase II (Whittem et al., 2015).

Os produtos resultantes da conjugação são então excretados através das vias biliares ou, caso tenham baixo peso molecular e potencial hidrofílico, pela via urinária (Whittem et al., 2015).

2.3. Sinergismo entre agonistas dos recetores α 2-adrenérgicos e opioides

Na medicina veterinária, os agonistas dos recetores α 2-adrenérgicos são comumente utilizados em combinação com fármacos opioides, tal como a metadona, por exemplo. Estes fármacos podem atuar em sinergismo, potenciando os efeitos analgésicos e sedativos, sem alterações significativas nas variáveis cardiorrespiratórias. (Monteiro et al., 2008; Cardoso et al., 2014; Puighibet et al., 2015).

O sinergismo entre os agonistas dos recetores α 2-adrenérgicos e os opioides é reconhecido, uma vez que utilizam o mesmo sistema de transdução de sinal (ativação da proteína-G) e tem uma localização parcialmente coincidente dos recetores centrais. (Jordan et al., 2003; Murrell & Hellebrekers, 2005).

A combinação de dexmedetomidina e metadona causa uma diminuição da PA sem causar hipotensão (Cardoso et al., 2014) e pode, também, diminuir a bradicardia induzida pelos agonistas dos recetores α 2-adrenérgicos quando são administrados como fármacos únicos (Canfrán et al., 2016). Além disso está geralmente associada a melhores scores de sedação e efeitos antinocetivos mais fortes constituindo, assim, uma combinação segura e eficaz (Nishimura et al., 2018; Di Cesare et al., 2019; Gioeni et al., 2020; Lazzarini et al., 2021a; Di Franco et al., 2023).

De acordo com o estudo de Di Cesare et al., (2019), a combinação de dexmedetomidina e metadona na mesma seringa, quando administradas via IM, pode afetar a concentração da dexmedetomidina assim como outras propriedades como o pH e a tonicidade, podendo afetar a sua absorção. Não se conhecem, até à data, estudos que comparem a farmacocinética da dexmedetomidina como fármaco único e em combinação com metadona. Deste modo não é

possível averiguar se os efeitos da concentração, pH e tonicidade são alterados e apresentam diferenças significativas, aquando da administração IM.

2.4. Vias de administração

A combinação de metadona e dexmedetomidina pode ser administrada via IV ou via IM.

A via de administração mais frequentemente utilizada na pré-medicação anestésica (PMA) é a via IM, uma vez que o início do pico de sedação é mais lento, evitando uma menor intensidade de efeitos secundários dos fármacos utilizados e a duração pode ser superior, devido a uma menor e mais prolongada taxa de absorção do local de administração (Sams & Muir, 2008; Murrell, 2016).

A taxa de absorção de fármacos através da via IM depende da natureza da formulação farmacológica utilizada, das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos utilizados, da natureza dos tecidos envolventes e, ainda, do fluxo sanguíneo no local de administração (Sams & Muir, 2008).

Outras vias alternativas de administração da PMA são as vias subcutânea (SC), transmucosa oral (TMO), oral (PO) e transdérmica (TD).

Na Tabela 1 estão descritas as vantagens e desvantagens de cada uma delas.

Tabela 1 - Vantagens e Desvantagens das várias vias de administração, adaptado de Murrell, (2016).

| Vias de administração | Vantagens | Desvantagens |
|-----------------------|--|--|
| IV | Absorção rápida e eficaz; utilização de doses menores. | O animal não está sedado antes do maneo (aumento do stress do animal e da equipa). |
| IM | Requer maneo mínimo para administração; a absorção é mais eficaz do que a via SC. | Mais doloroso quando o volume administrado é alto; administração pode ser difícil em animais agressivos; Início do pico de sedação pode ser mais demorado. |
| SC | Fácil de administrar e a administração de grandes volumes não é doloroso. | Início do pico de ação é mais demorado e imprevisível do que a via IM. |
| TMO | Não-invasivo e de fácil administração, pelo que é associado a menor stress durante a administração; a absorção é boa em alguns fármacos. | Difícil de assegurar que todo o volume administrado foi absorvido; o volume farmacológico total que é prático de administrar é limitado; a eficácia de absorção depende do pH da saliva; há poucos dados a suportar a administração da PMA por esta via. |
| PO | Possibilidade de ser administrado pelos tutores. | Início e duração de ação variáveis; a sedação obtida é imprevisível. |
| TD | Não-invasivo e de fácil aplicação. | Eficácia limitada; requer precauções para evitar contacto com a solução durante a aplicação. |

II. Comparação da qualidade de sedação intramuscular, com dexmedetomidina e metadona, em três grupos musculares, em cães

1. Introdução e objetivos

A pré-medicação anestésica é um passo anestésico fulcral e necessário na clínica médico-cirúrgica de um médico veterinário de animais de companhia. Através dela, é possível diminuir os níveis de ansiedade dos pacientes, obter uma maior segurança na realização de procedimentos e, ainda, reduzir as doses de agentes indutores e ter uma melhor recuperação pós-cirúrgica.

Pretendeu-se com o presente estudo comparar a qualidade da sedação IM em cães, com metadona e dexmedetomidina, em três grupos musculares diferentes e avaliar o seu impacto hemodinâmico em três momentos diferentes (cinco, 10 e 15 minutos após a administração IM).

2. Materiais e Métodos

2.1. Estudo clínico

O presente estudo prospetivo decorreu durante o período de 5 de setembro de 2022 a 5 de fevereiro de 2023, no Hospital Veterinário VetOeiras, localizado em Oeiras, Portugal.

Este estudo obteve aprovação pelo Órgão Responsável pelo Bem-Estar dos Animais da Universidade de Évora (ORBEA-UÉ), com o número GD/18443/2023, de acordo com o disposto no decreto-lei nº113/2013, de 7 de agosto (Decreto-Lei nº113/2013 de 7 de agosto, 2013).

Os critérios de inclusão dos animais incluíram todos os cães, independentemente do sexo, raça ou idade, admitidos ao Hospital Veterinário VetOeiras que, por motivos não relacionados com o estudo, tivessem de ser sujeitos a uma sedação, sendo necessário que o médico veterinário anestesista indicasse que esta combinação era a desejada para sedação no procedimento em questão. Ademais, os animais tinham de apresentar um risco anestésico mínimo a ligeiro, grau I ou II, de acordo com a classificação *American Society of Anesthesiologists* (ASA), condição corporal (CC) compreendida entre três e oito, numa escala de um a nove (Laflamee, 1997) e um temperamento que permitisse a manipulação, avaliação física e administração IM.

Animais que não cumprissem os critérios mencionados e/ou em que não fosse permitido/possível realizar as avaliações necessárias nos diferentes pontos temporais, foram excluídos do estudo.

Posteriormente os animais foram alocados, aleatoriamente, em três grupos, de acordo com o grupo muscular onde foi feita a administração da PMA, entre os músculos epaxiais cervicais (grupo C), músculo supraespinhoso (grupo SE) ou músculos epaxiais lombares (grupo L) (Figura 23).

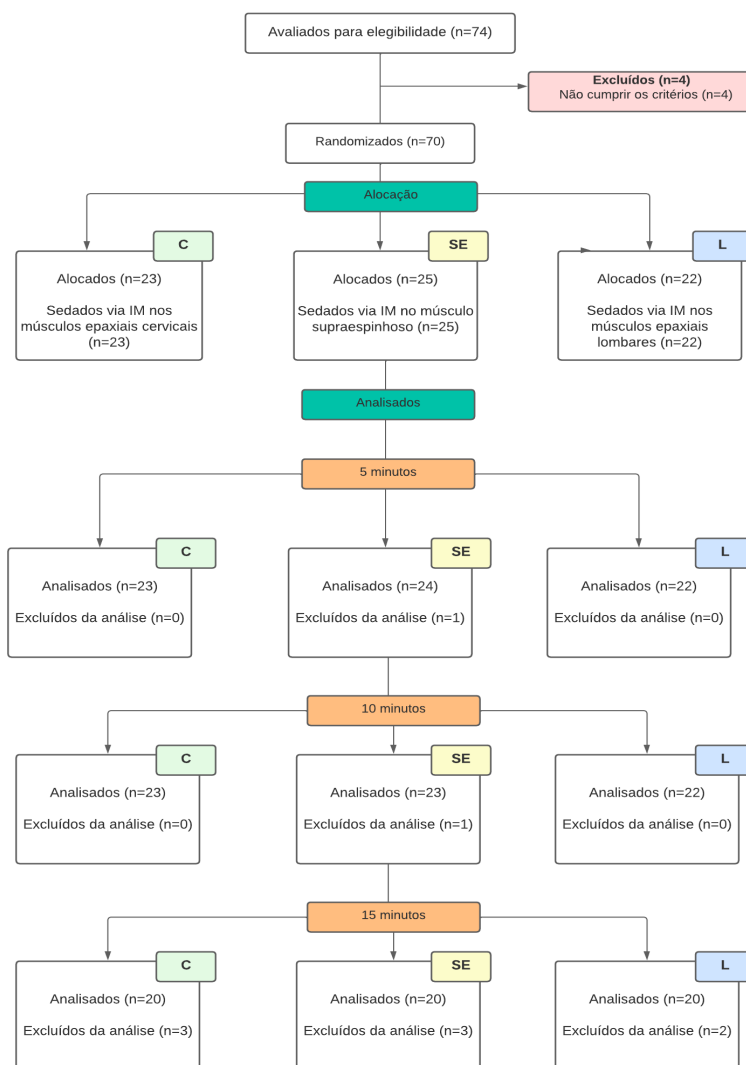


Figura 23 - Fluxograma do estudo.

Os animais foram sujeitos a uma resenha onde foi apurado o nome, idade, raça, CC e temperamento.

Em relação à CC os animais foram classificados de um a nove (Laflamee, 1997) e em relação ao temperamento, foram classificados com base numa escala numérica entre 1 “Calmo”, 2 “Ansioso”, 3 “Excitado” ou 4 “Agressivo” (Kenny et al., 2009) (Tabela 2).

Tabela 2 - Avaliação do temperamento dos animais, com base em Kenny et al., (2009).

| | |
|---|-----------|
| 1 | Calmo |
| 2 | Ansioso |
| 3 | Excitado |
| 4 | Agressivo |

Em seguida foi realizado um exame físico pré-anestésico onde se avaliou a frequência cardíaca (FC), com recurso a auscultação cardíaca com o auxílio de um estetoscópio, e as pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), de forma não invasiva. A avaliação da PA foi realizada por método oscilométrico, com auxílio do medidor de pressões SunTech Vet20 (SunTech Vet20, B. Braun Medical ®, Alemanha) (Figura 24).



Figura 24 - Medidor SunTech Vet20.

Na seleção do tamanho do manguito, foi utilizada como referência 40% da circunferência da região do membro anterior direito, a nível da artéria radial. As medições eram confirmadas com auxílio do pulso femoral. Foram realizadas cinco medições, com concordância da frequência de pulso em cada momento de avaliação (Acierno et al., 2018).

Após a avaliação pré-anestésica, os animais foram então sedados, via IM, com uma combinação de metadona (Semfortan® 10 mg/kg, Eurovet Animal Health B.V., Bladel, Países Baixos), na dose de 0,2 mg/kg, e dexmedetomidina (Dexdomitor® 0,5 mg/kg, Orion Pharma, Espoo, Finlândia), na dose de 2,5 µg/kg, de forma aleatória entre os grupos C, SE ou L.

Em todos os animais foram utilizadas agulhas estéreis hipodérmicas Sterican® (B.Braun, Melsungen, Alemanha), de tamanho 25 gauge (G) estéreis, com uma polegada de comprimento.

No momento da administração IM foi avaliada a resposta do animal face à inoculação, com base numa escala numérica entre 0 “Sem dor” ou 1 “Com dor”, caso o animal voltasse a cabeça em direção ao local de inoculação e/ou vocalizasse (Tabela 3).

Tabela 3 - Avaliação da dor à administração IM.

| 0 | 1 |
|------------|--|
| Sem dor | Com dor |
| Sem reação | Volteio da cabeça em direção ao local da inoculação e/ou vocalização |

Após a inoculação IM, os cães foram colocados dentro de uma *box*, sem distrações nem barulho. Aos cinco, 10 e 15 minutos após a administração, foi realizada a medição das FC e pressões arteriais não invasivas (PANI), assim como a avaliação do grau de sedação com base na escala de sedação (Tabela 4). A escala de sedação utilizada foi adaptada de Grint et al., (2009) e validada por Wagner et al., (2017). Esta escala apresenta um intervalo de *score* de sedação que varia entre zero e 21, sendo que classificações de zero a dois são classificadas como sedação ligeira, quatro a 11 moderada e superior a 13 como sedação forte.

Tabela 4 - Escala de sedação utilizada, adaptada de Grint et al., (2009).

| Postura Espontânea | Reflexo Palpebral | Posição do olho | Tónus mandibular e Reflexo de deglutição | Resposta ao barulho | Resistência ao decúbito lateral | Atitude Geral |
|--|---|--|--|---------------------|--|-----------------------|
| 0 = Em estação | 0 = Normal | 0 = Central | 0 = Tónus mandibular/Reflexo de deglutição normais | 0 = Resposta normal | 0 = Muita relutância e não aceita a posição | 0 = Em excitação |
| 1 = Em estação, mas cansado | 1 = Lento, mas com cobertura corneal completa | 1 = Rodado, mas sem estar coberto pela 3ª pálpebra | 1 = Tónus mandibular reduzido/Reflexo de deglutição moderado | 1 = Reação lenta | 1 = Alguma relutância, mas permite a posição | 1 = Desperto e normal |
| 2 = Deitado, mas com capacidade de se erguer | 2 = Lento, mas com cobertura corneal parcial | 2 = Rodado e coberto pela 3ª pálpebra | 2 = Tónus mandibular mínimo/Reflexo de deglutição mínimo | 2 = Reação mínima | 2 = Relutância mínima, permite a posição | 2 = Tranquilo |
| 3 = Deitado e com dificuldade em erguer-se | 3 = Sem reflexo | | 3 = Sem tónus mandibular/Sem reflexo de deglutição | 3 = Sem reação | 3 = Sem relutância | 3 = Em estupor |
| 4 = Incapaz de se erguer | | | | | | |

2.2. Análise Estatística

Os dados foram analisados recorrendo ao *software* estatístico IBM SPSS V24, versão *Windows*.

A dimensão da amostra foi calculada através do *software* *G*Power* 3.1.9.4, por forma a que com um nível de significância de 5%, se obtenha uma potência de 95% e um *effect size* baixo de 0.25. Os resultados foram considerados significativos ao nível de significância de 5%.

Para testar a normalidade dos dados, utilizou-se o teste de ajustamento *Shapiro-Wilk*.

Para a caracterização da amostra, recorreu-se à análise de frequências absoluta (n) e relativa em percentagem (%) para os dados qualitativos e ao cálculo do mínimo (min), máximo (máx), média (M) e desvio padrão (DP) para os dados quantitativos.

Para avaliar a evolução dos parâmetros fisiológicos aos longo do tempo, utilizou-se a ANOVA de medidas repetidas mista, considerando como fator o grupo muscular, uma vez que se verificou o pressuposto de normalidade.

De modo a determinar qual a estatística a utilizar, recorreu-se ao teste *Mauchly* para testar a esfericidade. Quando se verificou a esfericidade, a estatística utilizada foi a estatística F. Quando não se verificou a esfericidade, utilizou-se a estatística *Greenhouse-Geisser*. Sempre que foram detetadas diferenças estatisticamente significativas, utilizou-se o teste de comparações múltiplas emparelhadas.

Para estudar a relação entre os diferentes parâmetros fisiológicos, em cada momento de avaliação, utilizou-se o coeficiente de correlação de *Pearson*, dado que se verificou o pressuposto de normalidade. Para o estudo da relação entre o grupo muscular e o temperamento, CC e dor recorreu-se ao teste Qui-Quadrado por simulação de Monte Carlo, uma vez que os pressupostos de aplicabilidade do teste Qui-Quadrado não se verificaram.

Através da regressão linear múltipla avaliou-se a influência do temperamento e da condição corporal na sedação.

O modelo de regressão obtido obedece às condições de *Gauss-Markov* (resíduos com média zero, variância constante e com distribuição Normal).

3. Resultados

3.1. Caracterização da população

Um total de 74 cães, machos e fêmeas, com idade compreendida entre os sete meses e os 15 anos de idade, foram submetidos a sedação no Hospital Veterinário VetOeiras, no período de 5 de setembro de 2022 a 5 de fevereiro de 2023.

Dos animais utilizados, 14 animais foram excluídos deste estudo por não cumprir os critérios (n=4) ou por não permitirem a realização das avaliações aos cinco (n=1), 10 (n=1) ou aos 15 minutos (n=8) (Figura 23).

3.1.1. Idade

Relativamente à idade, os animais que integraram o estudo tinham uma idade compreendida entre os sete meses e os quinze anos de idade.

A idade dos grupos C, SE e L foi de $6,4 \pm 3,55$ anos, $6,8 \pm 3,49$ anos e $6,0 \pm 4,37$ anos, respetivamente ($M \pm DP$). A média de idade geral da população ($N=60$) foi de $6,08 \pm 3,77$ anos ($M \pm DP$) (Figura 25).

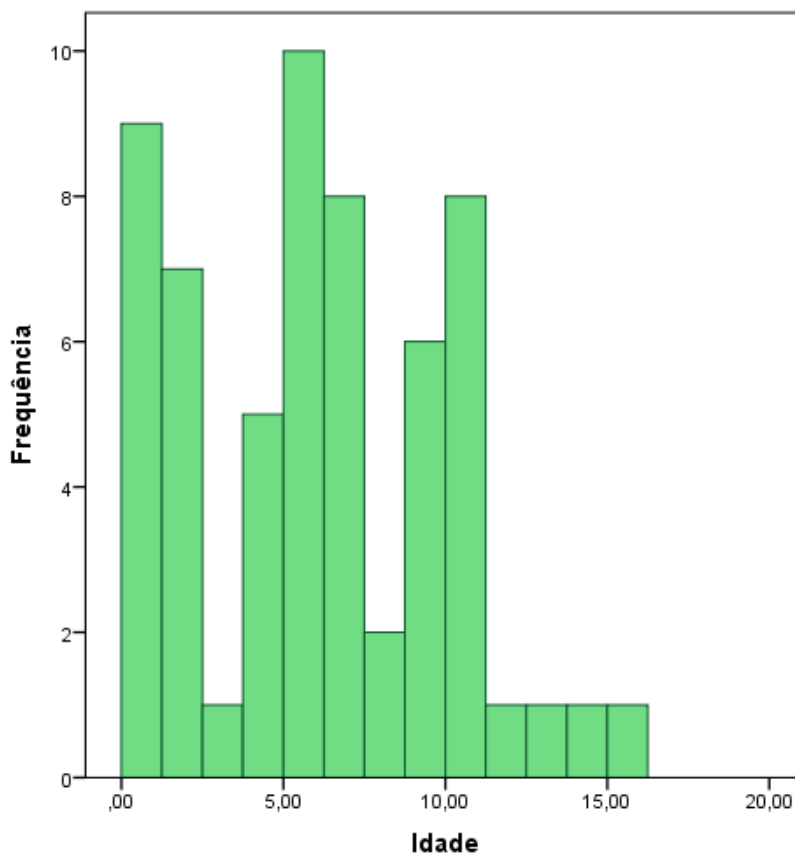


Figura 25 - Idade dos animais da amostra.

3.1.2. Raça

Relativamente à raça, a maioria dos animais integrantes do estudo eram de raça pura ($n=44$, 73%) e, em menor número, sem raça definida ($n=16$, 27%).

Dentro das raças puras, a mais frequente foi o Labrador ($n=8$, 13%), seguida do Yorkshire ($n=4$, 6%), Bulldog Francês ($n=3$, 5%) e Golden Retriever ($n=3$, 5%) (Figura 26).

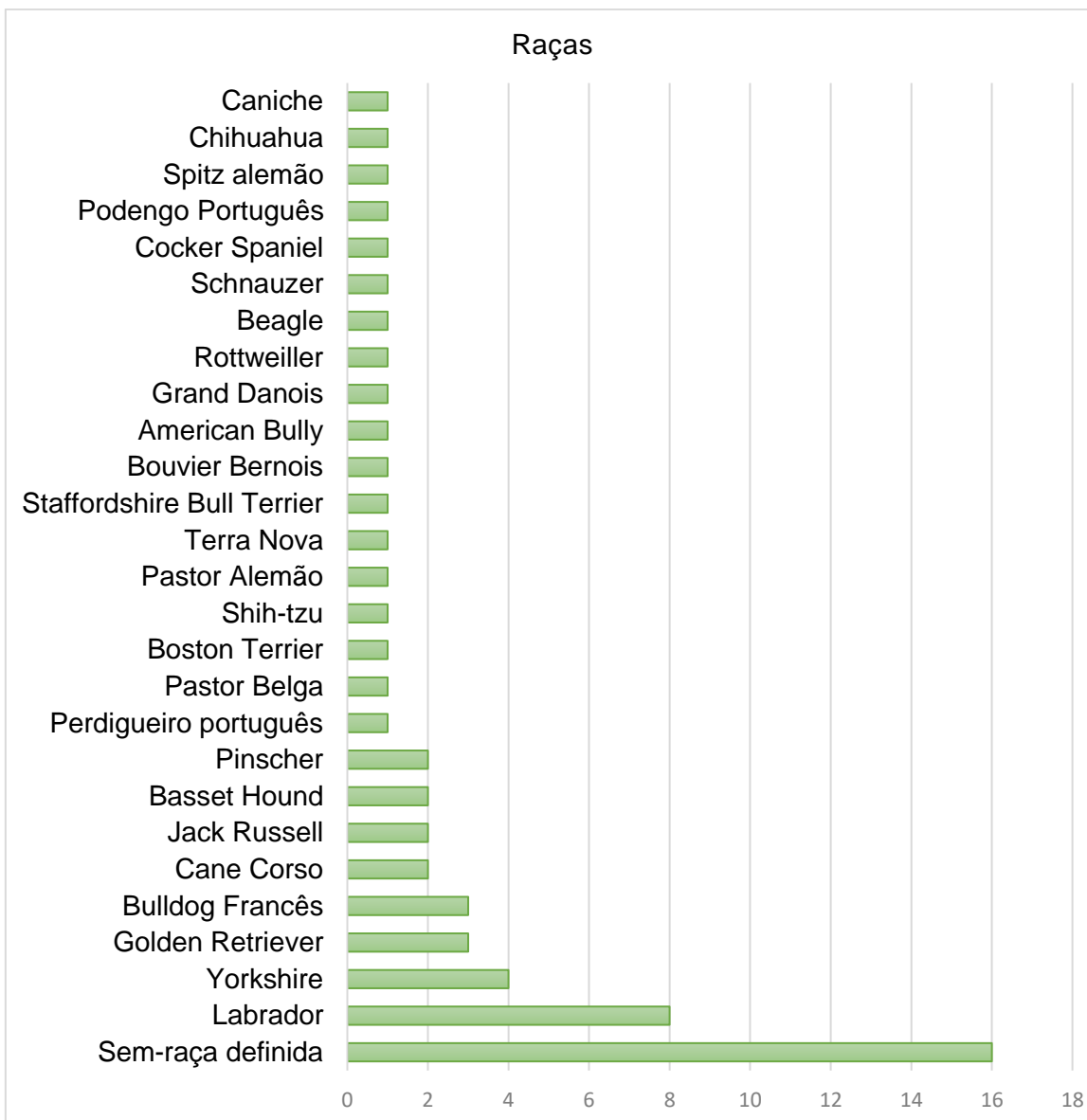


Figura 26 - Raça dos animais presentes na amostra.

3.1.3. Sexo

Em relação ao sexo dos animais, a maioria dos animais incluídos neste estudo eram fêmea (n=40, 66%), e em menor percentagem machos (n=20, 33%).

No grupo C houve uma proporção de cinco machos para 15 fêmeas, no grupo SE de 11 machos para nove fêmeas e no grupo L de quatro machos para 16 fêmeas.

3.1.4. Condição Corporal

Em relação à CC, esta foi avaliada com base numa escala de um a nove (Laflamee, 1997).

A maioria dos animais tinha uma condição corporal de sete em nove ($n=20$, 33%), sendo a média da amostra de $6,03/9 \pm 1,23$ ($M \pm DP$) (Figura 27).

A média da CC observada foi de $5,65 \pm 1,14$ no grupo C, $6,04 \pm 1,14$ no grupo SE e $6,05 \pm 1,36$ no grupo L ($M \pm DP$).

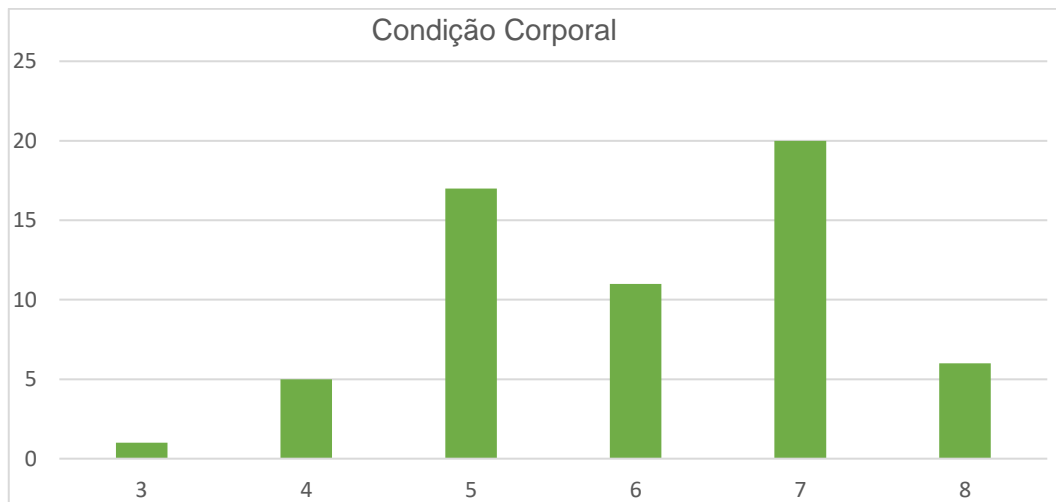


Figura 27 - Condição corporal dos animais constituintes da amostra.

3.1.5. Temperamento

Em relação ao temperamento, verificou-se que houve uma maior incidência de animais ansiosos, com especial destaque no grupo muscular L ($n=15$, 25%) (Figura 28).

Não se detetou uma associação com os diferentes grupos musculares [$p=0.075$, I.C.95%= (0.070, 0.080)], nem foi detetada influência no grau de sedação aos cinco minutos após a sedação IM (Sed5) ($p=0.540$).

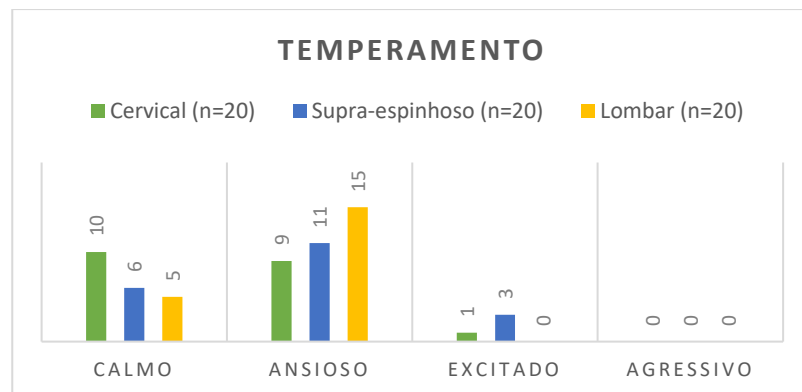


Figura 28 - Temperamento dos animais constituintes da amostra.

3.2. Avaliação das variáveis cardiovasculares

3.2.1. Frequência Cardíaca

De acordo com a ANOVA de medidas repetidas, observou-se uma diminuição da FC ao longo do tempo ($F=128,224$, $p=0.000$), mas sem interação significativa entre “tempo” e “grupo muscular” ($p=0.216$) (Figura 29).

Em relação à FC inicial (FC0), o valor mínimo foi de 88 bpm o valor máximo 170 bpm, com valores médios de 124 ± 20 bpm ($M \pm DP$).

No primeiro momento de avaliação, cinco minutos após a administração IM (FC5), o valor mínimo da FC foi de 35 bpm, o máximo de 194 bpm e a média de 88 ± 29 bpm ($M \pm DP$).

No segundo momento de avaliação (FC10), o valor mínimo foi de 31 bpm, o máximo 139 bpm, com valores médios de 72 ± 24 bpm ($M \pm DP$).

No terceiro e último momento de avaliação (FC15), o valor mínimo foi de 34 bpm e o máximo de 132 bpm, com uma média de 69 ± 25 bpm ($M \pm DP$).

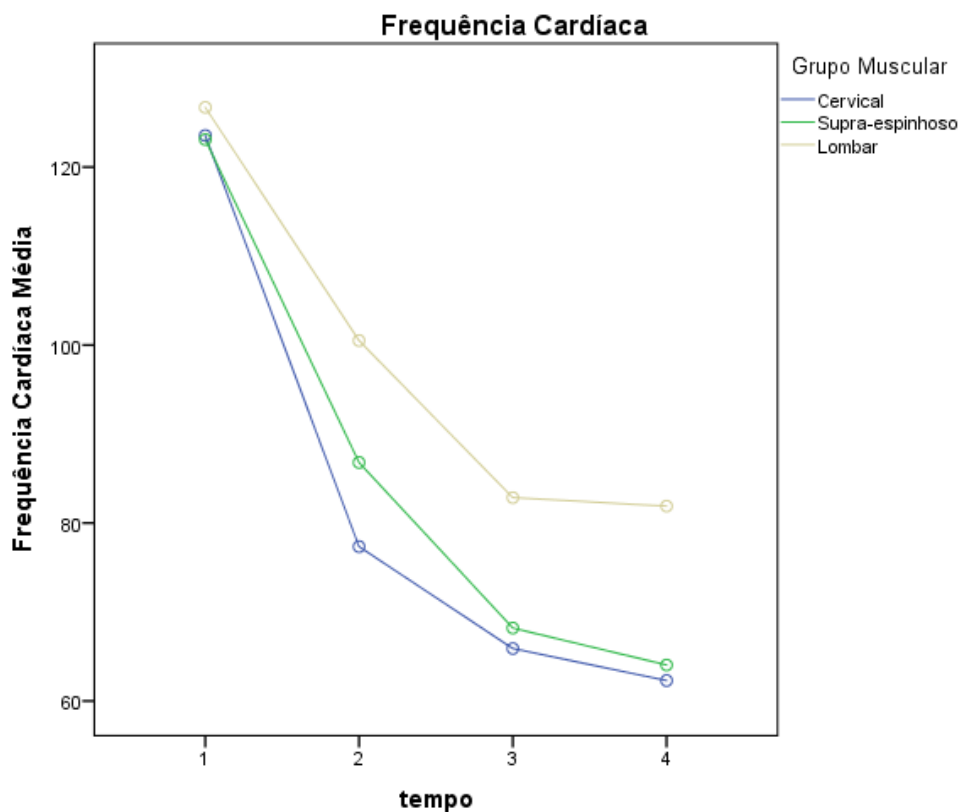


Figura 29 – Frequências cardíacas médias por grupo muscular, nos quatro momentos de avaliação (0, 5, 10 e 15 min). t1 – valor basal; t2 – FC aos 5 minutos; t3 - FC aos 10 minutos; t4 – FC aos 15 minutos.

3.2.2. Pressão Arterial Sistólica (PAS)

De acordo com o método *Greenhouse-Geisser*, não houve alteração significativa da PAS ao longo do tempo ($F= 1.842$, $p=0.159$), nem interação significativa entre “tempo” e “grupo muscular” ($F= 0.497$, $p=0.754$) (Figura 30).

Em relação à PAS inicial (PAS0), o valor mínimo foi de 93 mmHg, o valor máximo 204 mmHg, com valores médios de 143 ± 23 mmHg ($M\pm DP$).

No primeiro momento de avaliação, cinco minutos após a administração IM (PAS5), o valor mínimo da PAS foi de 101 mmHg, o máximo 177 mmHg, com uma média de 144 ± 17 mmHg ($M\pm DP$).

No segundo momento de avaliação (PAS10), o valor mínimo da PAS foi de 102 mmHg, e o máximo 184 mmHg, com uma média de 141 ± 18 mmHg ($M\pm DP$).

No terceiro e último momento de avaliação (PAS15), o valor mínimo da PAS foi de 94 mmHg, o máximo 180 mmHg e valores médios de 138 ± 17 mmHg ($M\pm DP$).

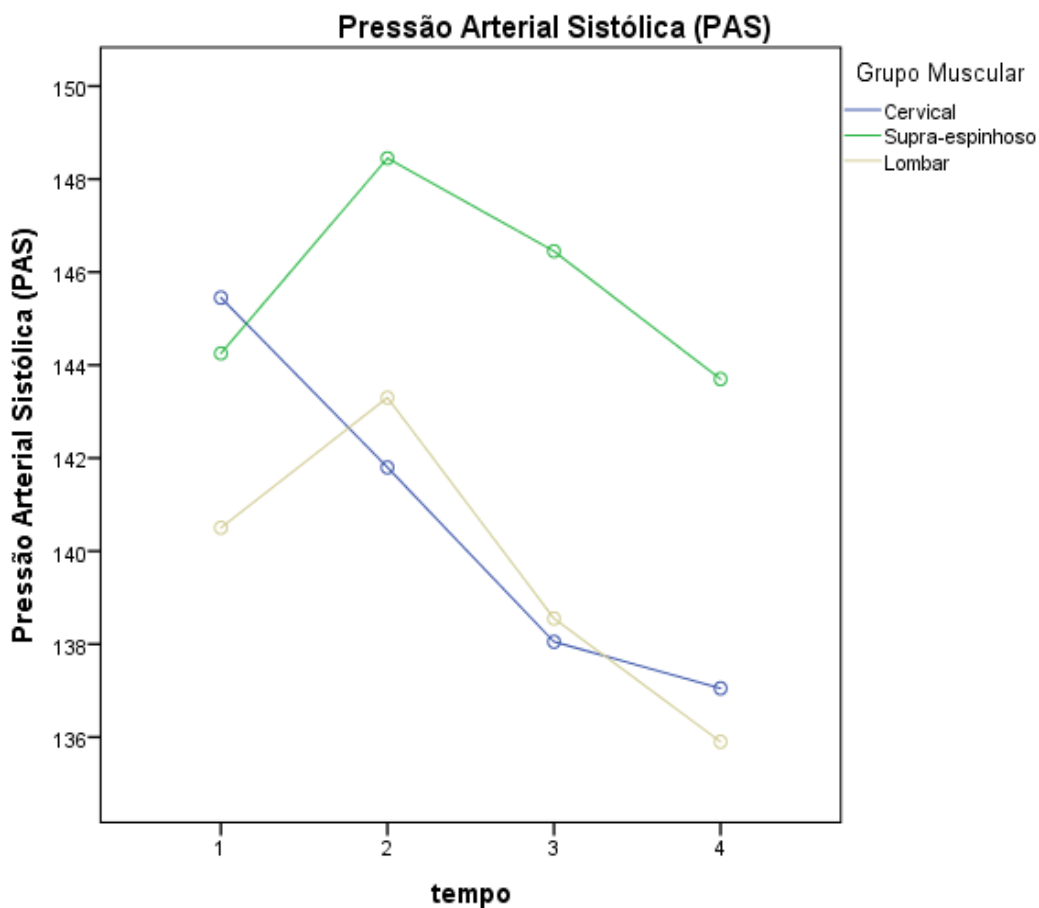


Figura 30 - Pressão Arterial Sistólica por grupo muscular, nos quatro momentos de avaliação (0, 5, 10 e 15 min). t1 – PAS basal; t2 – PAS aos 5 minutos; t3 - PAS aos 10 minutos; t4 – PAS aos 15 minutos.

3.2.3. Pressão Arterial Diastólica (PAD)

De acordo com o método de *Greenhouse-Geisser*, não houve alteração significativa da PAD ao longo do tempo ($F = 1.223$, $p=0.301$), nem interação significativa do “tempo” e “grupo muscular” ($p=0.862$) (Figura 31).

Em relação à PAD inicial (PAD0), o valor mínimo foi de 41 mmHg e o valor máximo de 136 mmHg, com valores médios de 91 ± 17 mmHg ($M \pm DP$).

No primeiro momento de avaliação, cinco minutos após a administração IM (PAD5), o valor mínimo da PAD foi de 53 mmHg, o máximo 126 mmHg e uma média de 92 ± 16 mmHg ($M \pm DP$).

No segundo momento de avaliação (PAD10), o valor mínimo da PAD foi de 48 mmHg e o máximo 125 mmHg, com uma média de 89 ± 15 mmHg ($M \pm DP$).

No terceiro e último momento de avaliação (PAD15), o valor mínimo da PAD foi de 55 mmHg e o máximo de 128 mmHg e valores médios de 88 ± 16 mmHg ($M \pm DP$).

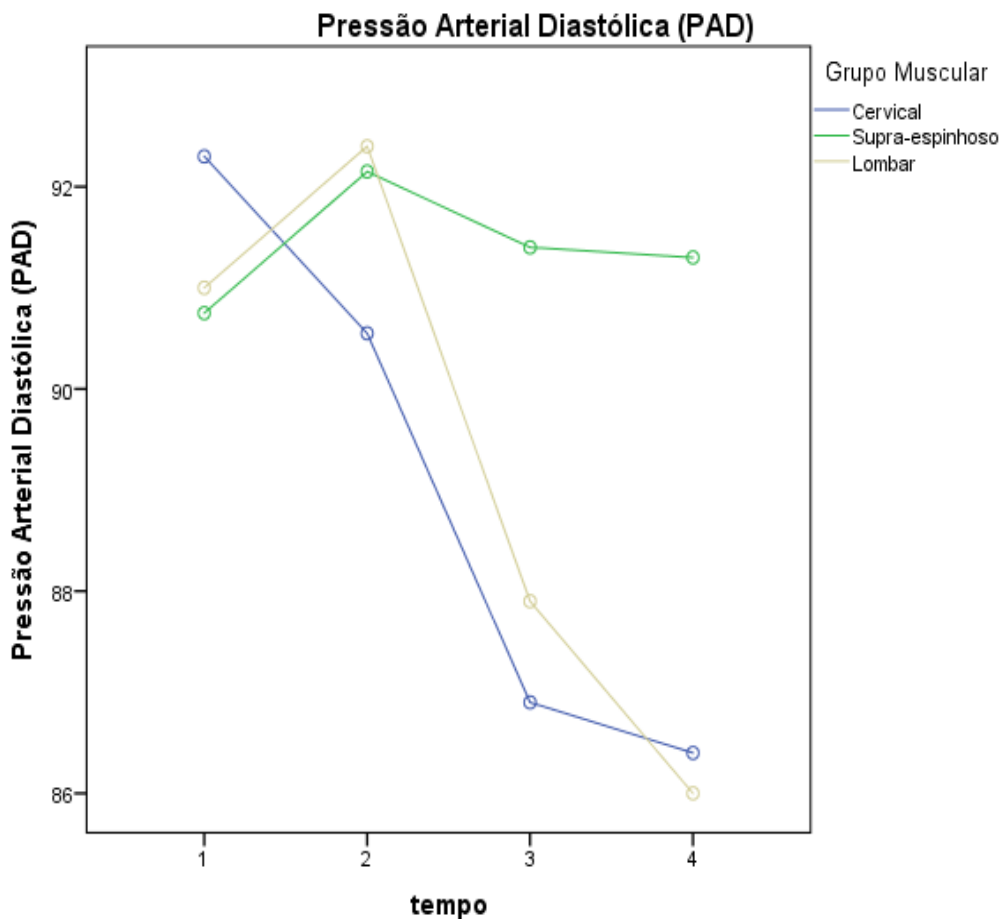


Figura 31 - Pressão Arterial Diastólica por grupo muscular, nos quatro momentos de avaliação (0, 5, 10 e 15 min). t1 – PAD basal; t2 – PAD aos 5 minutos; t3 - PAD aos 10 minutos; t4 – PAD aos 15 minutos.

3.2.4. Pressão Arterial Média (PAM)

De acordo com o método de *Greenhouse-Geisser*, não houve alteração significativa da PAM ao longo do tempo ($F=1.734$; $p=0.174$), nem interação significativa entre o “tempo” e “grupo muscular” ($F=0.747$; $p=0.583$) (Figura 32).

Em relação à PAM inicial (PAM0), o valor mínimo foi de 64 mmHg, o valor máximo de 150 mmHg, com valores médios de 104 ± 16 mmHg ($M \pm DP$).

No primeiro momento de avaliação, cinco minutos após a administração IM (PAM5), o valor mínimo da PAM foi de 77 mmHg e o máximo de 136 mmHg, com uma média de 105 ± 14 mmHg ($M \pm DP$).

No segundo momento de avaliação (PAM10), o valor mínimo da PAM foi de 68 mmHg, o máximo 136 mmHg e uma média de 102 ± 14 mmHg ($M \pm DP$).

No terceiro e último momento de avaliação (PAM15), o valor mínimo da PAM foi de 73 mmHg e o máximo de 138 mmHg, com valores médios de 100 ± 15 mmHg ($M \pm DP$).

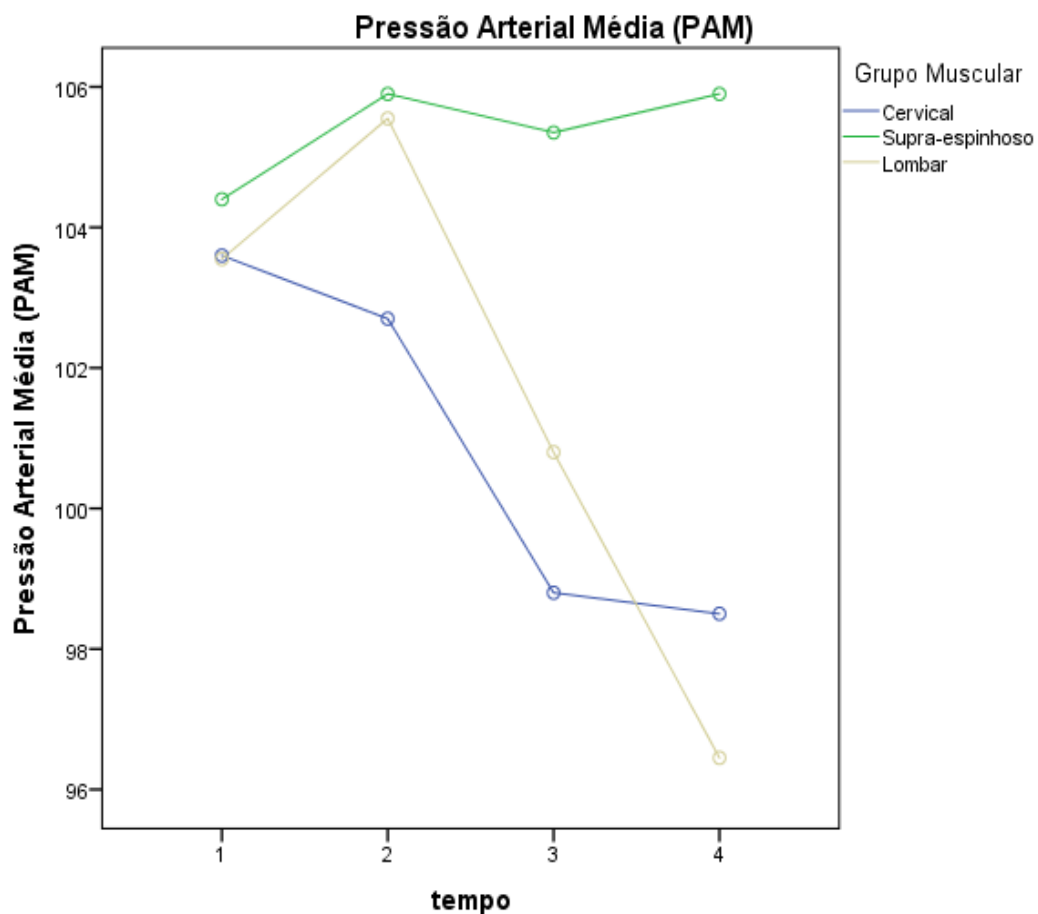


Figura 32 - Pressão Arterial Média por grupo muscular, nos quatro momentos de avaliação (0, 5, 10 e 15 min). t1 – PAM basal; t2 – PAM aos 5 minutos; t3 - PAM aos 10 minutos; t4 – PAM aos 15 minutos.

3.3. Dor

No grupo muscular C (n=20) três animais apresentaram dor à administração (n=3, 15%), no grupo muscular SE (n=20) quatro animais apresentaram dor à (n=4, 20%) e no grupo L (N=20), apenas um animal apresentou dor (n=1, 5%) (Tabela 5).

Não foi detetada qualquer associação entre a dor e diferentes grupos musculares [$p=0.9000$, I.C.95%= (0.894, 0.906)], apesar de alguns animais terem reagido dolorosamente à administração da PMA (15% C, 20% SE e 5% L).

Tabela 5 - Número de animais que demonstraram dor à administração IM, em cada um dos três grupos musculares.

| Grupo Muscular | 0 – Sem dor | 1 – Com dor |
|----------------|-------------|-------------|
| C | 17 (85%) | 3 (15%) |
| SE | 16 (80%) | 4 (20%) |
| L | 19 (95%) | 1 (5%) |

3.4. Sedação

De acordo com o teste de efeito dentro-sujeitos, verificou-se uma alteração significativa da Sedação ao longo do tempo ($p=0.000$) e interação significativa entre o “tempo” e o “grupo muscular” ($p=0.006$).

Das comparações múltiplas emparelhadas, de acordo com o método de comparação *Pairwise*, foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos musculares, tendo-se verificado que o grupo L diferiu dos grupos SE ($p=0.001$) e C ($p=0.001$) (Figura 33).

No primeiro momento de avaliação, cinco minutos após a administração da PMA via IM (Sed5), o valor de sedação mínimo obtido foi zero e o máximo 10, com uma média de 4 ± 2 ($M\pm DP$).

No segundo momento de avaliação (Sed10), o mínimo valor de sedação obtido foi um e o máximo 17, com uma média de 8 ± 3 ($M\pm DP$).

No último momento de avaliação (Sed15), o mínimo valor de sedação obtido foi um e o máximo 20, com um valor médio de 11 ± 5 ($M\pm DP$).

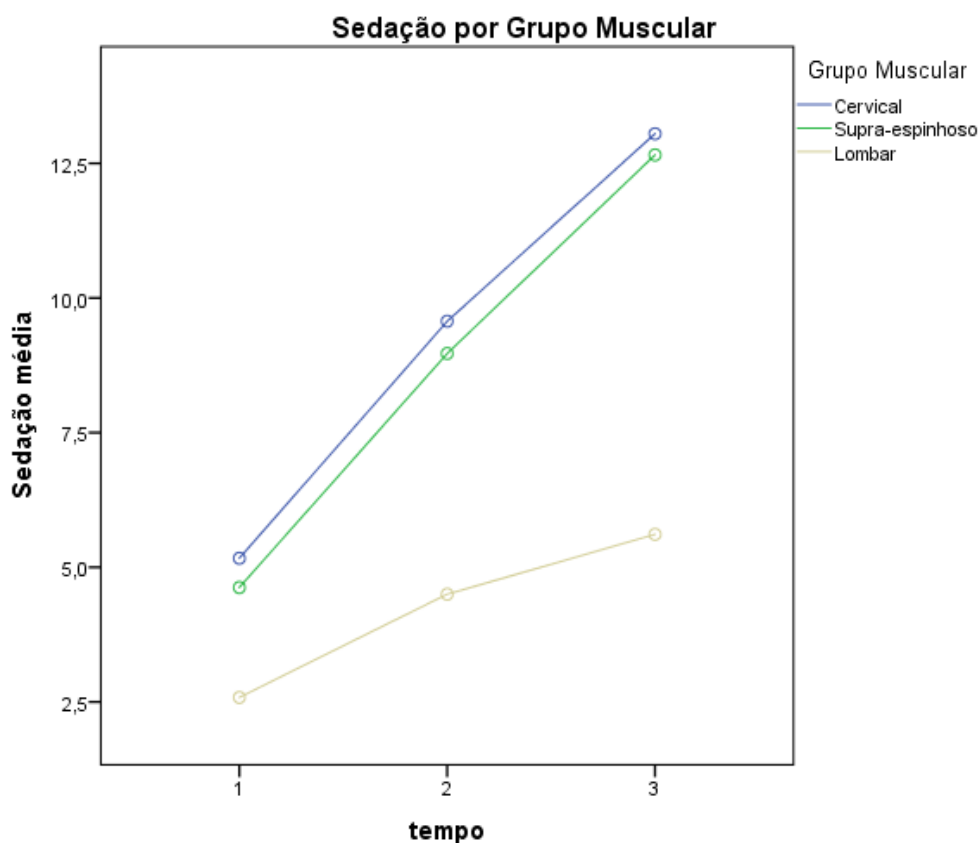


Figura 33 – Sedação média, em cada grupo muscular, para cada momento de avaliação.

4. Discussão

O efeito sedativo por via IM está reportado como podendo ter diferentes resultados clínicos uma vez que, de acordo com os estudos existentes, pode existir variabilidade entre o grupo muscular inoculado, fármacos utilizados (Kenny et al., 2009; Carter et al., 2013; Canfrán et al., 2016; Deutsch et al., 2017; Lazzarini et al., 2021b; López-Ramis et al., 2022; Skelding & Valverde, 2022) ou características da população estudada, como a espécie (Boyd, 1987; Barnhart et al., 2000; Hess et al., 2012; Deutsch et al., 2017; Skelding & Valverde, 2022; Aarnes et al., 2023) ou a raça (Arenillas et al., 2020).

Não se detetou uma associação entre a CC e os diferentes grupos musculares, nem influência no grau de sedação aos cinco minutos após a sedação IM (Sed5), porém, animais com CC mais elevadas apresentam uma maior acumulação de tecido adiposo perimuscular, o que pode resultar num maior risco de administração na gordura SC e, conseqüentemente, numa absorção mais lenta dos fármacos administrados (Boyd, 1987; Autefage et al., 1990).

Em relação ao temperamento dos animais, não se detetou uma associação com os diferentes grupos musculares, nem foi detetada influência no grau de sedação aos cinco minutos após a sedação IM, contudo, pacientes mais ansiosos requerem, geralmente, doses

mais elevadas do que pacientes mais calmos ou deprimidos (Grubb et al., 2020) e fatores como o *stress*, medo, excitação ou dor podem afetar a sedação e as doses dos fármacos sedativos e indutores utilizados (Clarke & England, 1989; Maddern et al., 2010; Raszplewicz et al., 2013). Não é possível estandardizar o grau de estímulo visual e auditório a que os animais estão sujeitos durante a sedação, contudo, procurou-se realizar a administração num ambiente o mais calmo possível.

A nível hemodinâmico, verificou-se uma bradicardia consequente à vasoconstrição periférica, característica da administração de fármacos agonistas dos recetores α 2-adrenérgicos (Murrell & Hellebrekers, 2005). Observaram-se, nos três momentos, diferenças estatisticamente significativas entre o grupo C e L ($p=0.012$) e SE e L ($p=0.045$), sendo que o grupo L apresentou FC significativamente mais altas nos três momentos de avaliação, o que se pode justificar com o facto dos animais deste grupo apresentarem um carácter mais ansioso (Figura 28).

Relativamente ao último momento de avaliação (t_4), as PAS, PAD e PAM apresentaram-se mais elevadas no grupo SE (Figuras 30, 31 e 32), demonstrando uma hipertensão transitória, característica da administração de fármacos agonistas dos recetores α 2-adrenérgicos (Murrell & Hellebrekers, 2005). O grupo L, por outro lado, apresentou valores médios mais baixos. Este fenómeno pode justificar-se pelo facto de poder existir alguma variedade individual na resposta à administração de fármacos agonistas dos recetores α 2-adrenérgicos (Sinclair, 2003), por uma menor metabolização dos fármacos administrados a nível lombar ou por eventuais erros na colheita das medições da PANI.

No que concerne à dor à administração IM, não foi detetada qualquer associação entre a dor e diferentes grupos musculares, apesar de alguns animais terem reagido dolorosamente à administração da PMA (15% C, 20% SE e 5% L). As administrações nos músculos posturais estão associadas a reações mais exacerbadas do que nos músculos não-posturais (Kenny et al., 2009). No estudo de Clutton et al., (1998), as administrações realizadas a nível cervical, em suínos, apresentaram menos reações sugestivas de dor, quando comparadas com as administrações a nível dos músculos tricipíte, glúteo médio e da fáscia lata.

Os fatores que podem afetar a dor à administração incluem as características da agulha, a irritabilidade tecidual local dos fármacos utilizados, a técnica utilizada e o local de inoculação (Clutton et al., 1998; Kenny et al., 2009). Para minimizar estes fatores, foram sempre utilizadas agulhas de 25G, estéreis e diferentes das utilizadas para remover os fármacos dos respetivos frascos, bem como uma técnica de administração o mais estandardizada possível, realizada sempre pelo mesmo operador. Além disso, todas as administrações foram realizadas com os animais em estação, para que não ocorressem diferenças no grau de distensão do músculo onde a administração foi realizada.

Outros fatores que podem ter influência na reação dos animais são a temperatura a que a mistura inoculada se encontra e o temperamento de cada animal. Clutton et al., (1998) compararam administrações com cetamina e azaperona em suínos, às temperaturas de 7, 20 e

39°C e não observaram diferença na reação dos suínos, apesar de os animais que foram inoculados com misturas a temperaturas superiores terem ficado sedados mais depressa. Todos os frascos de metadona e dexmedetomidina utilizados encontravam-se à temperatura ambiente pelo que, caso tenham ocorrido variações térmicas, estas seriam ligeiras.

A biodisponibilidade dos fármacos administrados via IM depende, essencialmente, do fluxo sanguíneo no local de administração. Neste âmbito, os músculos mais irrigados apresentam uma absorção mais rápida e eficaz dos fármacos administrados o que se traduz, conseqüentemente, num início de ação mais rápido. O fluxo sanguíneo de um grupo muscular depende da sua atividade muscular, sendo que, geralmente, grupos musculares posturais apresentam um maior fluxo sanguíneo do que os grupos musculares não-posturais, quando em repouso (Benet et al., 1966; Carter et al., 2013). O temperamento individual de cada animal, assim como o nível de excitação e conseqüente movimento, pode resultar num aumento do fluxo sanguíneo na região administrada (Carter et al., 2013). Também a utilização de fármacos agonistas dos recetores α_2 -adrenérgicos e conseqüente vasoconstrição periférica pode afetar o fluxo sanguíneo e a absorção dos fármacos administrados (Raszplewicz et al., 2013). Outros fatores, como a natureza da formulação farmacológica utilizada, as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos utilizados e a natureza dos tecidos envolventes podem também afetar a biodisponibilidade (Sams & Muir, 2008).

A nível de grau de sedação, verificou-se que os grupos musculares C e SE apresentaram melhores *scores* de sedação, em todos os momentos de avaliação, quando comparados com o grupo L. Neste estudo não se observou variabilidade entre grupos musculares posturais e não-posturais uma vez que, apesar dos grupos SE e C terem obtido resultados significativamente melhores do que o grupo L, os grupos C (não-postural) e SE (postural) não diferiram entre si. Apesar do grupo C não se tratar de um grupo muscular postural, a obtenção de tão bons resultados pode dever-se com o facto de dispor de uma irrigação sanguínea colateral significativa (Bezuidenbout, 2013).

O grupo SE apresentou *scores* de sedação elevados, o que está de acordo com o estudo de Giannettoni et al., (2022) que comparou, em gatos, a sedação IM, entre os músculos supraespinhoso e quadricípite femoral, tendo obtido um início de sedação mais rápido, nas administrações no músculo supraespinhoso.

O grupo L apresentou piores *scores* de sedação quando comparado com os restantes grupos musculares, o que se pode dever ao facto de corresponder a um grupo muscular menos irrigado ou, também, devido a uma deposição interfascial dos fármacos administrados. Os nossos resultados diferiram do estudo realizado por Autefage et al., (1990), onde foi comparada a dispersão e deposição de um marcador radiopaco administrado via IM, nos músculos cervicais, lombares e glúteo femoral. No estudo anteriormente referido, cerca de metade das administrações nos músculos cervicais dos cães seriam intermusculares, devido ao elevado número de pequenos músculos sendo que a solução administrada permaneceu, em

parte, nas bainhas fasciais ou apenas nos planos fasciais, apresentando melhores resultados quando administrada a nível lombar.

Existiram algumas limitações inerentes ao estudo realizado.

A escala de sedação utilizada foi baseada na escala de sedação referida no estudo de Grint et al., (2009) e validada por Wagner et al., (2017). Uma escala de sedação mais sensível e detalhada poderia evidenciar uma maior diferença no grau de sedação entre os diferentes grupos musculares.

As doses de metadona e dexmedetomidina utilizadas podem ter sido baixas, o que pode não ter permitido observar diferenças tão acentuadas no nível de sedação, nos diferentes grupos musculares. A utilização de doses mais elevadas destes fármacos, apesar de aumentar os efeitos secundários dos mesmos, poderia permitir atingir graus de sedação mais elevados de forma mais rápida e aumentar a diferença estatística entre os diferentes grupos.

Poderia ter sido utilizado um maior número de animais, com a mesma CC, idade, raça e sexo, de modo que o estudo fosse o mais padronizado possível e as possíveis diferenças anatómicas e metabólicas fossem mitigadas.

A concentração plasmática dos fármacos utilizados não foi avaliada neste estudo, uma vez que o objetivo da PMA é providenciar um ambiente o mais calmo possível ao animal. A realização de futuros estudos farmacocinéticos seria, contudo, interessante de modo avaliar e comparar o grau de sedação e a concentração plasmática dos fármacos utilizados.

Uma avaliação mais objetiva do temperamento de cada animal permitiria avaliar de forma mais adequada o seu impacto na pré-medicação anestésica e indução anestésico, permitindo ao médico veterinário anestesista formular melhor o seu protocolo anestésico.

5. Conclusão

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, podemos observar que os grupos musculares C e SE apresentaram melhores valores de sedação nos três momentos de avaliação (5, 10 e 15 minutos), quando comparados com o grupo L.

Não se observou uma correlação significativa entre o grupo muscular e a dor, temperamento ou CC, o que nos permite concluir que não houve interferência de fatores específicos da população.

Observou-se também, nos três grupos musculares, uma manutenção das variáveis cardiovasculares dentro dos valores médios normais esperados aquando da utilização de fármacos agonistas dos recetores α_2 -adrenérgicos, o que evidenciou a segurança da utilização da combinação de metadona e dexmedetomidina, como pré-medicação anestésica, nos três grupos musculares.

Os resultados do presente estudo sugerem que a combinação de metadona e dexmedetomidina, como pré-medicação anestésica, nas doses utilizadas e em condições

semelhantes às aqui reportadas, apresentam melhores resultados quando administradas nos grupos musculares cervical ou supraespinhoso.

Bibliografía

- Aarnes, T. K., Dent, B. T., Lakritz, J., KuKanich, B., Wavreille, V. A., Lerche, P., Ricco Pereira, C. H., & Bednarski, R. M. (2023). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intramuscular dexmedetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 1–5. <https://doi.org/10.2460/ajvr.22.10.0184>
- Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R. E., Papich, M., Stepien, R. L., & Syme, H. M. (2018). ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), 1803–1822. <https://doi.org/10.1111/jvim.15331>
- Arenillas, M., Aguado, D., Canfrán, S., Sánchez-López, A., & Gómez de Segura, I. A. (2020). Sedative effects of two doses of alfaxalone in combination with methadone and a low dose of dexmedetomidine in healthy Beagles. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 47(4), 463–471. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.12.010>
- Autefage, A., Fayolle, P., & Toutain, P. L. (1990). Distribution of material injected intramuscularly in dogs 1990. *American Journal of Veterinary Research*.
- Badino, P., Odore, R., & Re, G. (2005). Are so many adrenergic receptor subtypes really present in domestic animal tissues? A pharmacological perspective. *Veterinary Journal*, 170(2), 163–174. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.05.015>
- Bao, N., & Tang, B. (2020). Organ-Protective Effects and the Underlying Mechanism of Dexmedetomidine. In *Mediators of Inflammation* (Vol. 2020). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2020/6136105>
- Barnhart, M. D., Hubbell, J. A. E., Muir, W. W., Sams, R. A., & Bednarski, R. M. (2000). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs. In *24 AJVR* (Vol. 61, Issue 1).
- Baum, H. (1918a). Lymph Nodes of the Forelimb. In M. Mayer, L. Bettin, K. Bellamy, & I. Stamm (Eds.), *The Lymphatic System of the Dog* (pp. 46–49).
- Baum, H. (1918b). Lymph Nodes of the Neck. In M. Mayer, L. Bettin, K. Bellamy, & I. Stamm (Eds.), *The Lymphatic System of the Dog* (2023rd ed., pp. 38–42).
- Benet, L., Kroetz, D., & Sheiner, L. (1966). Chapter 2: Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination. In L. Benet, D. Kroetz, & L. Sheiner (Eds.), *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (9th Edition, pp. 3–27). McGraw Hill.
- Bezuidenbout, A. (2013). The Heart and Arteries. In H. E. Evans & A. de Lahunta (Eds.), *Miller's Anatomy of the Dog* (Fourth Edition, pp. 428–478). Elsevier Saunders.
- Bezuidenhout, A. J. (2013). The Lymphatic System. In H. E. Evans & A. de Lahunta (Eds.), *Miller's Anatomy of the Dog* (Fourth Edition, pp. 535–559). Elsevier Saunders.

- Boyd, J. S. (1987). Selection of sites for intramuscular injections in the neck of the horse. *The Veterinary Record*, 121(9), 197–200. <https://doi.org/10.1136/VR.121.9.197>
- C. Murrell, J. (2016). Premedication and Sedation. In T. Duke-Novakovski, C. Seymour, & M. Vries (Eds.), *BSAVA Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia* (Third Edition, pp. 170–189). British Small Animal Veterinary Association.
- Canfrán, S., Bustamante, R., González, P., Cediél, R., Re, M., & de Segura, I. A. G. (2016). Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular administration of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, midazolam, or methadone plus midazolam. *Veterinary Journal*, 210, 56–60. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.01.015>
- Cardoso, C. G., Marques, D. R., da Silva, T. H., & de Mattos-Junior, E. (2014). Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41(6), 636–643. <https://doi.org/10.1111/vaa.12172>
- Carter, J. E., Lewis, G., & Beths, T. (2013). Onset and quality of sedation of IM in different muscle groups in dogs 2013. *Journal of the American Veterinary Medicine Association (JAVMA)*.
- Clarke, K. W., & England, G. C. W. (1989). Medetomidine, a new sedative- analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *Journal of Small Animal Practice*, 343–348.
- Clutton, R. E., Bracken, J., & Ritchie, M. (1998). *Effect of muscle injection site and drug temperature on pre-anaesthetic sedation in pigs*. <http://veterinaryrecord.bmj.com/>
- Codd, E. E., Press, J. B., & Raffa, R. B. (1995). Alpha 2-adrenoceptors vs. imidazoline receptors: implications for alpha 2-mediated analgesia and other non-cardiovascular therapeutic uses. *Life Sciences*, 56(2), 63–74. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(94\)00415-0](https://doi.org/10.1016/0024-3205(94)00415-0)
- Codd, E. E., Shank, R. P., Schupsky, J. J., & Raffa, R. B. (1995). Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274(3).
- Constantinescu, G. M., Maierl, J. W., Sótónyi, P., & Staszyc, C. (2017). Myologia. In International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature (Ed.), *Nomina Anatomica Veterinaria* (Sixth Edition, pp. 39–49). Editorial Committee.
- Decreto-Lei n.º 113/2013 de 7 de agosto*. (n.d.).
- Dent, B. T., Aarnes, T. K., Wavreille, V. A., Lakritz, J., Lerche, P., Kukanich, B., Pereira, C. H. R., & Bednarski, R. M. (2019). *Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral transmucosal and intravenous administration of dexmedetomidine in dogs* (Vol. 80, Issue 10).
- Deutsch, J., Jolliffe, C., Archer, E., & Leece, E. A. (2017). Intramuscular injection of alfaxalone in combination with butorphanol for sedation in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44(4), 794–802. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.05.014>

- Di Cesare, F., Gioeni, D., Ravasio, G., Pellegrini, A., Lucatello, L., Bisutti, V., Villa, R., & Cagnardi, P. (2019). Clinical pharmacokinetics of a dexmedetomidine–methadone combination in dogs undergoing routine anaesthesia after buccal or intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 42(4), 392–400. <https://doi.org/10.1111/jvp.12771>
- Di Franco, C., Evangelista, F., & Briganti, A. (2023). Multiple uses of dexmedetomidine in small animals: a mini review. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1135124>
- Dugdale, A. H. A., Beaumont, G., Bradbrook, C., & Gurney, M. (2020a). Pain. In *Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice* (Second Edition, pp. 27–31). John Wiley & Sons Ltd.
- Dugdale, A. H. A., Beaumont, G., Bradbrook, C., & Gurney, M. (2020b). Sedation and Premedication. In *Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice* (Second edition, pp. 55–75). John Wiley & Sons Ltd.
- Evans, H. E., & de Lahunta, A. (2017a). The Neck, Thorax and Thoracic Limb. In *Guide to the Dissection of the Dog* (Eighth Edition, pp. 97–147). Elsevier.
- Evans, H. E., & de Lahunta, A. (2017b). The Neck, Thorax, and Thoracic Limb. In H. E. Evans & A. de Lahunta (Eds.), *Guide to the Dissection of the Dog* (Eighth Edition, pp. 96–125). Elsevier.
- Evans, H. E., & de Lahunta, A. (2017c). The Skeletal and Muscular Systems. In H. E. Evans & A. de Lahunta (Eds.), *Guide to the Dissection of the Dog* (Eighth Edition, pp. 6–94). Elsevier.
- Fagerholm, V., Scheinin, M., & Haaparanta, M. (2008). α 2A-Adrenoceptor antagonism increases insulin secretion and synergistically augments the insulinotropic effect of glibenclamide in mice. *British Journal of Pharmacology*, 154(6), 1287–1296. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.186>
- Fairbanks, C. A., Stone, L. S., Kitto, K. F., Nguyen, H. O., Posthumus, I. J., & Wilcox, G. L. (2002). Alpha2C-Adrenergic Receptors Mediate Spinal Analgesia and Adrenergic-Opioid Synergy. *THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS*. <http://jpet.aspetjournals.org>
- Garrett', E. R., Derendorf, H., & Maitha, A. G. (1985). Pharmacokinetics of Morphine and Its Surrogates VII: High-Performance Liquid Chromatographic Analyses and Pharmacokinetics of Methadone and Its Derived Metabolites in Dogs. *Association Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(7).
- Gerber, J. G., Rhodes, R. J., & Gal, J. (2004). *Stereoselective Metabolism of Methadone N-Demethylation by Cytochrome P4502B6 and 2C19*.
- Giannettoni, G., Moretti, G., Menchetti, L., Pepe, A., Bellocchi, F., Bufalari, A., & Nannarone, S. (2022). Sedation quality of alfaxalone associated with butorphanol, methadone or pethidine in cats injected into the supraspinatus or the quadriceps muscle. *Journal of*

- Gioeni, D., Brioschi, F. A., Di Cesare, F., Rabbogliatti, V., Amari, M., Zanzani, S., Cagnardi, P., & Ravasio, G. (2020). Oral transmucosal or intramuscular administration of dexmedetomidine–methadone combination in dogs: Sedative and physiological effects. *Animals*, 10(11), 1–11. <https://doi.org/10.3390/ani10112057>
- Giovannitti, J. A., Thoms, S. M., & Crawford, J. J. (2015). *Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications*.
- Gorman, A. L., Elliott, K. J., & Inturrisi, C. E. (1997). The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. In *Neuroscience Letters* (Vol. 223).
- Granhölm, M., McKusick, B. C., Westerholm, F. C., & Aspegrén, J. C. (2007). *Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole*.
- Grimm, K. A., & Tranquilli, W. J. (2015). Introduction: Use, Definitions, History, Concepts, Classification, and Considerations for Anesthesia and Analgesia. In K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Eds.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones* (Fifth Edition, pp. 3–10). John Wiley & Sons, Inc.
- Grint, N. J., Burford, J., & Dugdale, A. H. A. (2009). Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs?: PAPER. *Journal of Small Animal Practice*, 50(2), 62–66. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00670.x>
- Grubb, T., Sager, J., Gaynor, J. S., Montgomery, E., Parker, J. A., Shafford, H., & Tearney, C. (2020). 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats*. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 56(2), 59–82. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7055>
- Gruen, M. E., Lascelles, B. D. X., Colleran, E., Gottlieb, A., Johnson, J., Lotsikas, P., Marcellin-Littl, D., & Wright, B. (2022). 2022 AAHA Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 58(2), 55–76. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7292>
- Hao, J. W., Qiao, W. L., Li, Q., Wei, S., Liu, T. T., Qiu, C. Y., & Hu, W. P. (2022). Suppression of P2X3 receptor-mediated currents by the activation of α 2A-adrenergic receptors in rat dorsal root ganglion neurons. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 28(2), 289–297. <https://doi.org/10.1111/cns.13774>
- Hermanson, J. W. (2013a). Muscles of the Dorsum. In H. E. Evans & A. de Lahunta (Eds.), *Miller's Anatomy of the Dog* (Fourth Edition, pp. 214–219). Elsevier Saunders.
- Hermanson, J. W. (2013b). Muscles of the Neck. In H. E. Evans & A. de Lahunta (Eds.), *Miller's Anatomy of the Dog* (Fourth Edition, pp. 210–213). Elsevier Saunders.

- Hermanson, J. W. (2013c). Muscles of the Thoracic Limb. In H. E. Evans & A. de Lahunta (Eds.), *Miller's Anatomy of the Dog* (Fourth Edition, pp. 233–253). Elsevier Saunders.
- Hess, L., Málek, J., Kurzová, A., & Votava, M. (2012). The effect of site (deltoid or gluteus muscle) of intramuscular administration of anaesthetic drugs on the course of immobilisation in macaque monkeys (*Macaca mulatta*). *Acta Veterinaria Brno*, 81(2), 207–210. <https://doi.org/10.2754/avb201281020207>
- Jordan, B. A., Gomes, I., Rios, C., Filipovska, J., & Devi, L. A. (2003). *Functional Interactions between Opioid and 2A-Adrenergic Receptors*. <http://molpharm.aspetjournals.org>
- Kanagy, N. L. (2005). α 2-adrenergic receptor signalling in hypertension. In *Clinical Science* (Vol. 109, Issue 5, pp. 431–437). <https://doi.org/10.1042/CS20050101>
- Kenny, D. A., Self, I. A., Hughes, J. M. L., & Clutton, R. E. (2009). Effect of muscle injection site on preanaesthetic sedation in dogs. *Veterinary Record*, 164, 323–326. <http://veterinaryrecord.bmj.com/>
- Khan, Z. P., Ferguson, C. N., & Jones, R. M. (1999). Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. In *Anaesthesia* (Vol. 54, Issue 2, pp. 146–165). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1999.00659.x>
- König, H. E., Fries, R., Paulsen, P., & Liebich, H.-G. (2016). Sistema Imune e Sistema Linfático (Systema Immune e Systema Lymphoideum). In H. E. König & H.-G. Liebich (Eds.), *Anatomia dos Animais Domésticos* (6ª edição, pp. 481–495). Artmed Editora LTDA.
- König, H. E., & Liebich, H.-G. (2016). Fáscia e Músculos da Cabeça, do Pescoço e do Tronco. In *Anatomia dos Animais Domésticos* (6ª edição, pp. 117–150). Artmed Editora.
- Kuusela, E., Raekallio, M., Antilla, M., Falck, I., Mölsä, S., & Vainio, O. (2000). Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*.
- Laflamee, D. (1997). Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine Practice*, 22(4), 10–15.
- Lazzarini, E., Gioeni, D., Del Prete, G., Brioschi, F., Agostinetto, G., & Carotenuto, A. (2021a). Sedative Effects of Intramuscular Dexmedetomidine and Ketamine at Sub-Anesthetic Dose Alone or in Combination with Methadone in Healthy Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 45. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100579>
- Lazzarini, E., Gioeni, D., Del Prete, G., Brioschi, F., Agostinetto, G., & Carotenuto, A. (2021b). Sedative Effects of Intramuscular Dexmedetomidine and Ketamine at Sub-Anesthetic Dose Alone or in Combination with Methadone in Healthy Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 45. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100579>
- Leriquier, C., Freire, M., Llido, M., Beauchamp, G., Montasell, X., Gagnon, D., & Benito, J. (2023). Comparison of sedation with dexmedetomidine/atipamezole administered subcutaneously at GV20 acupuncture point with usual routes of administration in dogs presented for orthopaedic radiographs. *Journal of Small Animal Practice*. <https://doi.org/10.1111/jsap.13668>

- Liebich, H.-G., Maierl, J., & König, H. E. (2016). Membros Torácicos ou Anteriores (Membra Thoracica). In *Anatomia dos Animais Domésticos* (6ª edição, pp. 190–207). Artmed Editora.
- Liebich, H.-G., Paulsen, P., Fries, R., & König, H. E. (2016). Sistema Imune e Linfático. In *Anatomia dos Animais Domésticos* (6ª edição, pp. 482–494). Artmed Editora.
- López-Ramis, V., Canfrán, S., & Gómez de Segura, I. A. (2022). Comparison of the sedative effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine at low doses in healthy dogs: a randomized clinical trial. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 49(6), 572–579. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2022.08.003>
- Ma, D., Hossain, M., Rajakumaraswamy, N., Arshad, M., Sanders, R. D., Franks, N. P., & Maze, M. (2004). Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the α 2A-adrenoceptor subtype. *European Journal of Pharmacology*, 502(1–2), 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.08.044>
- Maddern, K., Adams, V. J., Hill, N. A. T., & Leece, E. A. (2010). Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37(1), 7–13. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00503.x>
- Martinez-Taboada, F., & Redondo, J. I. (2020). The SIESTA (SEAAV Integrated evaluation sedation tool for anaesthesia) project: Initial development of a multifactorial sedation assessment tool for dogs. *PLoS ONE*, 15(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230799>
- Monteiro, E. R., Figueroa, C. D. N., Choma, J. C., Campagnol, D., & Bettini, C. M. (2008). Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(6), 519–527. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00412.x>
- Murrell, J. C., & Hellebrekers, L. J. (2005). *Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog*.
- Nishimura, L. T., Auckburally, A., Santilli, J., Vieira, B., Garcia, D., Honsho, C., & Mattos-Junior, E. (2018). Effects of dexmedetomidine combined with commonly administered opioids on clinical variables in dogs. *American Journal of Veterinary Research*.
- Nussio, V. S. (2022). Premedicación. In E. R. Garcia, V. S. Nussio, M. M. Fernández, & F. M. Taboada (Eds.), *Manual de Anestesia y Analgesia de Pequeños Animales* (Segunda Edición, pp. 15–29). Grupo Asís Biomedica SL.
- Pan, S. Y., Liu, G., Lin, J. H., & Jin, Y. P. (2021). Efficacy and safety of dexmedetomidine premedication in balanced anesthesia: A systematic review and meta-analysis in dogs. *Animals Journal*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/ani11113254>
- Philipp, M., Brede, M., & Hein, L. (2002). invited review Physiological significance of 2-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 283, 287–295. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00123.2002.-2-Adrenergic>

- Pierce, K. L., Premont, R. T., & Lefkowitz, R. J. (2002). Seven-transmembrane receptors. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 3, Issue 9, pp. 639–650). <https://doi.org/10.1038/nrm908>
- Plana, C. L., Aparicio, P. M., Labeaga, J. R., & Béjar, M. L. (2018a). Músculos do Membro Torácico. In C. Coelho, I. Libonati, & A. Pinto (Eds.), *Atlas dos músculos do cão* (pp. 133–143). Edufra.
- Plana, C. L., Aparicio, P. M., Labeaga, J. R., & Béjar, M. L. (2018b). Músculos do Pescoço, Tronco e Cauda. In C. Coelho, I. Libonati, & A. Pinto (Eds.), *Atlas dos músculos do cão* (pp. 55–125). Edufra.
- Puighibet, Z., Costa-Farré, C., Santos, L., Canfrán, S., & Gómez de Segura, I. A. (2015). The sedative effects of intramuscular low-dose medetomidine in combination with butorphanol or methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42(6), 590–596. <https://doi.org/10.1111/vaa.12256>
- Pypendop, B. H., Barter, L. S., Stanley, S. D., & Ilkiw, J. E. (2011). Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38(6), 555–567. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00663.x>
- Rankin, D. C. (2015). Sedatives and Tranquilizers. In K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Eds.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones* (Fifth Edition, pp. 196–206). John Wiley & Sons, Inc.
- Raszplewicz, J., Macfarlane, P., & West, E. (2013). Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular premedication with butorphanol and either dexmedetomidine or medetomidine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40(6), 584–589. <https://doi.org/10.1111/vaa.12072>
- Ritter, D. A., Nassar, P. N., Fife, M., & Carrier, D. R. (2001). *Epaxial Muscle Function in trotting dogs*.
- Sams, R. A., & Muir, W. W. (2008). Principles of Drug Disposition and Drug Interaction in Horses. In *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy: Second Edition* (pp. 171–184). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-2326-5.00009-2>
- Simoens, P., Breit, S., & Vodenicharov, A. (2017). Angiologia. In International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature (I.C.V.G.A.N.) (Ed.), *Nomina Anatomica Veterinaria* (Sixth Edition, pp. 73–105). Editorial Committee.
- Sinclair, M. D. (2003). A review of the physiological effects of α 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. In *Can Vet J* (Vol. 44).
- Skelding, A. M., & Valverde, A. (2022). Comparison of the effect of three intramuscular sedation protocols on packed cell volume and total protein in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(12), 1173–1180. <https://doi.org/10.1177/1098612X211064702>
- Sonohata, M., Furue, H., Katafuchi, T., Yasaka, T., Doi, A., Kumamoto, E., & Yoshimura, M. (2004). Actions of noradrenaline on substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord

- revealed by in vivo patch recording. *Journal of Physiology*, 555(2), 515–526.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.054932>
- Stone, L. S., Macmillan, L. B., Kitto, K. F., Limbird, L. E., & Wilcox, G. L. (1997). *The 2a Adrenergic Receptor Subtype Mediates Spinal Analgesia Evoked by 2 Agonists and Is Necessary for Spinal Adrenergic-Opioid Synergy*.
- Trimble, T., Bhalla, R. J., & Leece, E. A. (2018). Comparison of sedation in dogs: methadone or butorphanol in combination with dexmedetomidine intravenously. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45(5), 597–603. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.03.008>
- Valverde, A., & Skelding, A. M. (2019). Alternatives to Opioid Analgesia in Small Animal Anesthesia: Alpha-2 Agonists. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 49, Issue 6, pp. 1013–1027). W.B. Saunders.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.07.010>
- van Oostrom, H., Doornenbal, A., Schot, A., Stienen, P. J., & Hellebrekers, L. J. (2011). Neurophysiological assessment of the sedative and analgesic effects of a constant rate infusion of dexmedetomidine in the dog. *Veterinary Journal*, 190(3), 338–344.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.11.025>
- Wagner, A. E., Wright, B. D., & Hellyer, P. W. (2003). Myths and misconceptions in small animal anesthesia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.
- Wagner, M. C., Hecker, K. G., & Pang, D. S. J. (2017). Sedation levels in dogs: A validation study. *BMC Veterinary Research*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1027-2>
- Wang, J.-S., & Devane, A. C. L. (2003). INVOLVEMENT OF CYP3A4, CYP2C8, AND CYP2D6 IN THE METABOLISM OF (R)-AND (S)-METHADONE IN VITRO. *DRUG METABOLISM AND DISPOSITION*, 31(6).
- Whittem, T., Beths, T., & Bauquier, S. H. (2015). General Pharmacology of Anesthetic and Analgesic Drugs. In K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Eds.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones* (Fifth Edition, pp. 146–174). John Wiley & Sons, Inc.
- Yaksh, T. L. (1985). Pharmacology of Spinal Adrenergic Systems Which Modulate Spinal Nociceptive Processing. In *Pharmacology Biochemistry & Behavior* (Vol. 22).