



Infusión continua de fentanil, dexmedetomidina o maropitant en perros sometidos a ovariectomía. Continuous infusion of fentanyl, dexmedetomidine or maropitant in dogs undergoing to ovariectomia.

[Omar Gutierrez Velasquez](#)^{1*}, [André Vasconcelos Soares](#)^{1*}, [Leticia Reginato Martins](#)¹, [Bernardo Nascimento Antunes](#)¹, [Paula Ivanir Schimites](#)¹, [Daniel D. Guerra Segundo](#)¹, [Vanessa Milech](#)¹, [Charline Vaccarin](#)¹

^{1*} Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (PPGMV), Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

*Autor correspondiente: Av. Roraima, 1000, prédio 97, Santa Maria, RS, CEP: 97105-900. E-mail: sedavetufsm@hotmail.com, otaly12345@gmail.com.

Resumo

El objetivo de este estudio fue comparar los efectos analgésicos de la infusión continua de fentanil, dexmedetomidina o maropitant. Los animales recibieron medicación preanestésica e inducción anestésica. Posteriormente se instituyó la infusión continua de fármacos, distribuidos en los siguientes grupos: fentanil, dexmedetomidina y maropitant. Durante el procedimiento quirúrgico se evaluaron los efectos analgésicos registrando los parámetros cardiorrespiratorios en los momentos de mayor estímulo doloroso. Al evaluar los efectos analgésicos, el grupo maropitant mostró mayor estabilidad en los parámetros cardiorrespiratorios en comparación con el grupo fentanil y dexmedetomidina. A partir de este estudio, se sugiere que la infusión continua de maropitant tiene efectos analgésicos similares al fentanil y mayores que la dexmedetomidina.

Palabras-clave: Analgesia. Anestesia. Dolor. Parámetros cardiorrespiratorios.

Abstract

The aim of this study was to compare the analgesic effects of continuous infusion of fentanyl, dexmedetomidine, or maropitant. The animals received pre-anesthetic medication and anesthetic induction. Subsequently, continuous infusion of drugs was instituted, distributed in the following groups: fentanyl, dexmedetomidine, and maropitant. During the surgical procedure, the analgesic effects were evaluated by recording the cardiorespiratory parameters at the moments of greatest pain stimulus. When evaluating analgesic effects, the maropitant group showed greater stability in cardiorespiratory parameters compared to the fentanyl and dexmedetomidine group. From this study, it is suggested that continuous infusion of maropitant has analgesic effects similar to fentanyl and greater than dexmedetomidine.

Keywords: Analgesia. Anesthesia. Pain. Cardiorespiratory parameters.

Introducción

En medicina, el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial (GUNATILAKE, 2018). De esta forma, la administración de analgésicos previene la percepción del dolor, ayuda a reducir el estrés quirúrgico y evita alteraciones hemodinámicas por liberación de catecolaminas (SRITHUNYARAT et al., 2016). En vista de esto, la administración de analgésicos en procedimientos quirúrgicos veterinarios se puede realizar mediante infusión continua y su eficacia puede evaluarse mediante la monitorización de los parámetros cardiorrespiratorios (WILLIAMSON et al., 2018). Entre los analgésicos comúnmente utilizados para la infusión continua en perros se encuentran los medicamentos opioides, como el fentanil (KEATING et al., 2013). Sin embargo, se cree que medicamentos como el maropitant (antiemético) (BOSCAN et al., 2011a) y la dexmedetomidina (relajante muscular – sedante) (CONGDON et al., 2013) pueden contribuir a la analgesia debido a su mecanismo de acción en las vías del dolor.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar y comparar los efectos analgésicos transquirúrgicos de la infusión continua de fentanil, dexmedetomidina o maropitant en perros sometidos a ovariectomía por laparotomía convencional.

Material y métodos

Animales y alojamiento

Este estudio fue aprobado por la Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) en la Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), protocolo n° 9120211118 y realizado en el hospital veterinario de la UFSM, Rio Grande do Sul, Santa Maria, Brasil. Se evaluaron 30 perros (hembras) saludables, de raza sin definir, de 2 a 5 años y con un peso corporal de 10 a 15 kg. El estado de salud se confirmó por la ausencia de cambios en el examen físico, el hemograma y el análisis bioquímico en plasma sanguíneo. Los animales fueron internados en una sala silenciosa 24 horas antes del inicio del estudio y alojados individualmente en caniles, recibiendo comida y agua *ad libitum*. El día del procedimiento, se sometieron a ayuno sólido y líquido durante 12 y 8 horas, respectivamente.

Grupos experimentales

Los animales se asignaron aleatoriamente a tres grupos de 10 animales cada uno, a saber: el grupo fentanil (GF=10), el grupo maropitant (GM=10) y el grupo dexmedetomidina (GD=10).

Metodología

Cada animal recibió 0.05 mg/kg de acepromacina (Syntec, SP, Brasil) por vía intramuscular (IM) como medicación preanestésica (MPA). Después de 10 minutos de la MPA, se realizó una tricotomía en el área quirúrgica y en la región de acceso a los vasos sanguíneos. Luego, la canulación de las venas cefálicas derecha e izquierda se realizó con una branula 22G (Poly Medicure Ltda, SC, Brasil) para la administración de 5 ml/kg/hora de solución isotónica (lactato de Ringer, Fresenius Kabi Ltda, SP, Brasil) y para la infusión continua de los fármacos evaluados, respectivamente. Se indujo anestesia general con la administración de 4.0-6.0 mg/kg de propofol (Cristália Produtos

Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil) por vía intravenosa (IV). Los animales fueron intubados con tubos endotraqueales de tamaño apropiado, conectados al circuito de reinhalación de gas parcial con un flujo de oxígeno de 100.0 ml/kg/min y mantenidos bajo anestesia por inhalación con isoflurano (Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil) diluido en oxígeno al 100%, bajo ventilación espontánea. Después de la intubación endotraqueal, los parámetros cardiorrespiratorios: frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (f), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial media (PAM), presión arterial diastólica (PAD), concentración expirada de dióxido de carbono (ETCO₂), saturación de oxígeno (SpO₂) y temperatura esofágica (T° C), junto con el plano anestésico (ausencia de reflejo del párpado, rotación del globo ocular y disminución del tono de la mandíbula) se estabilizaron mediante un monitor multiparamétrico (Vita 400e; Alfamed, MG, Brasil) y observación de la profundidad anestésica por un anestesista experimentado, respectivamente. Para obtener los datos de la presión arterial, la arteria femoral se canuló con una branula de 22G (Poly Medicure Ltda, SC, Brasil) conectada al transductor de presión en el monitor multiparamétrico para registrar la PAS, PAD y PAM. Diez minutos después de la estabilización de los parámetros cardiorrespiratorios y la profundidad anestésica, cada animal se sometió al procedimiento quirúrgico de ovariohisterectomía por laparatomía convencional (realizado por el mismo cirujano) y recibió una infusión continua de los siguientes fármacos según los grupos: fentanil (Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil) (GF) 3.0 µg/kg/hora (KEATING et al., 2013), dexmedetomidina (Pfizer, SP, Brasil) (GD) 1.0 µg/kg/hora (CONGDON et al., 2013) e maropitant (Zoetis, SP, Brasil) (GM) 150.0 µg/kg/hora (BOSCAN et al., 2011b), precedido por una dosis inicial de 2.0 µg/kg IV. (GF), 0.5 µg/kg IV. (GD) y 1.0 mg/kg IV. (GM), respectivamente, y administrado durante 5 minutos manualmente. En todos los grupos, el volumen de la dosis de infusión continua se diluyó con solución salina al 0.9% para completar un volumen total de 10 ml y se administró a través de un dispositivo de jeringa de infusión (Bomba de seringa, fornecimentos médicos, Brasil).

Evaluaciones

Para la evaluación analgésica transquirúrgica, los valores de los parámetros cardiorrespiratorios (FC, PAS, PAD, PAM y f) fueron registrados por un anestesista que desconocía los grupos después de la estabilización de los parámetros cardiorrespiratorios y la profundidad anestésica (M₀) y, en los momentos en que hubo un mayor estímulo doloroso durante el procedimiento quirúrgico: después a la incisión en el tejido de la piel (M₁), después a la pinzamiento del ovario derecho (M₂), después del pinzamiento del ovario izquierdo (M₃) y después del pinzamiento del cuello uterino (M₄). Todos los valores de momentos (M₁, M₂, M₃ y M₄) registrados se compararon con (M₀) y entre los grupos en cada momento para el análisis estadístico.

Analgesia de rescate

La analgesia transquirúrgica de rescate se realizó con 2.5 mcg/kg de fentanil IV cuando los valores de los parámetros cardiorrespiratorios mencionados anteriormente fueron $\geq 20\%$ en comparación con el valor (M₀).

Fármacos de apoyo

Los animales recibieron Cefalotina (BioChimico, RJ, Brasil) 30.0 mg/kg IV (al comienzo de la cirugía), dipirona (Agro Veterinária, SP, Brasil) 25.0 mg/kg IV y meloxicam (Ourofino, SP, Brasil) 0.2 mg/kg por vía subcutánea (al final de la cirugía).

Análisis estadístico

Para la evaluación estadística de los cambios en las variables en relación con los momentos, se sometieron a un análisis de varianza (ANOVA) seguido de la prueba de Dunnett. Mientras que para la comparación entre grupos, se realizó ANOVA, seguido de la prueba de Tukey. Las diferencias se consideraron significativas cuando ($p < 0.05$).

Resultados

En este estudio, todas las cirugías se realizaron sin complicaciones y todos los animales fueron dados de alta al final de las evaluaciones. La edad de los animales en años fue de 3 ± 0.74 ; 3 ± 0.89 e 3 ± 0.99 para GF, GD e GM, respectivamente. El peso de los perros fue de 10 ± 2.10 kg (GF); 11 ± 1.45 kg (GD) e 11 ± 1.79 kg (GM). Mientras que la dosis de propofol para la inducción anestésica fue de 5.58 ± 0.67 mg/kg; 5.47 ± 0.55 mg/kg e 5.50 ± 0.79 mg/kg para GF, GD e GM, respectivamente. En la evaluación estadística de edad, peso y dosis de propofol, no hubo diferencias significativas entre los grupos.

En los grupos, las variables cardiorrespiratorias (FC, PAS, PAD, PAM y f) registradas para la evaluación analgésica transquirúrgica se muestran en la (tabla 1).

Al evaluar la frecuencia cardíaca (FC), el GF y el GD en comparación con el M_0 y al GM mostraron una FC significativamente menor en todo momento. Mientras que el GM en relación con el M_0 y los grupos no presentó diferencias en los momentos evaluados.

Con respecto a la evaluación de la presión arterial en relación con el M_0 . El GD aumentó significativamente la PAS, PAD y PAM en M_1 , M_2 y M_3 . Mientras tanto, el GF mostró un aumento significativo en la PAS, PAD y PAM en M_2 y M_3 . Del mismo modo, el GF mostró un aumento significativo en la PAD en M_4 . Entre tanto, el GM mostró un aumento significativo en la PAM en M_2 . En relación con los grupos, el GD en comparación con el GM tuvo una PAS, PAD y PAM significativamente mayor en M_1 . Asimismo, el GD presentó una PAD y PAM significativamente mayor en M_2 , M_3 y M_4 en comparación con el GM. Mientras tanto, el GF en comparación con el GD tuvo una PAS, PAD y PAM significativamente menor en M_1 . Finalmente, el GM en comparación con el GF no mostró diferencias significativas.

En la evaluación de la frecuencia respiratoria (f), los datos registrados no mostraron diferencias significativas en relación con el M_0 y los grupos en los momentos evaluados.

Con respecto a los rescates analgésicos, ningún animal en el GF y GM requirió analgesia complementaria. Sin embargo, dos animales en el GD requirieron rescate analgésico durante el procedimiento quirúrgico después del pinzamiento del ovario izquierdo (M_2).

Tabla 1 - Valores medios y desviación estándar (\pm) de los parámetros cardiorrespiratorios registrados para la evaluación analgésica de los grupos fentanilo (GF), dexmedetomidina (GD) y maropitant (GM). FC (latidos/minuto), *f* (movimientos/minuto), PAS (mmHg), PAD (mmHg), PAM (mmHg).

Variables	Grupos	MOMENTOS				
		M ₀	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄
FC	GF	109±13.86	79±19.22 ^{*a}	83±20.44 ^{*a}	80±12.61 ^{*a}	83±11.85 ^{*a}
	GD	107±18.01	70±19.26 ^{*b}	85±12.88 ^{*b}	82±11.31 ^{*b}	78±17.14 ^{*b}
	GM	104±22.24	106±13.46	101±16.71	101±17.70	104±14.51
<i>F</i>	GF	9±4.10	8±2.50	9±5.38	9±2.88	6±1.91
	GD	8±2.38	9±2.10	11±5.02	10±4.42	8±3.73
	GM	8±4.35	10±4.74	9±3.59	8±2.91	8±2.47
PAS	GF	97±9.99	97±11.51 ^c	120±27.05 [*]	116±10.91 [*]	102±33.51
	GD	100±8.39	129±22.46 ^{*b}	137±27.20 [*]	129±23.62 [*]	122±18.43
	GM	103±14.06	94±8.10	110±19.78	109±17.40	99±8.97
PAD	GF	52±11.09	54±8.82 ^c	70±22.17 [*]	76±13.11 [*]	69±12.05 [*]
	GD	59±12.21	91±15.84 ^{*b}	95±23.26 ^{*b}	92±23.24 ^{*b}	77±17.13 ^b
	GM	53±9.27	50±11.22	67±23.02	60±17.24	56±12.49
PAM	GF	72±6.76	68±11.14 ^c	90±21.68 [*]	91±11.82 [*]	86±10.72
	GD	73±10.29	97±16.66 ^{*b}	110±21.37 ^{*b}	106±22.43 ^{*b}	92±17.75 ^b
	GM	69±9.73	71±9.50	84±16.15 [*]	78±17.19	73±11.07

* Significativamente diferente con M₀. a, b y c significativamente diferentes entre grupos: GF de GM, GD de GM y GF de GD, respectivamente. ($p \leq 0.05$). GF: Grupo fentanil. GD: Grupo Dexmedetomidina. GM: Grupo Maropitant. M₀: Después a la estabilización de los parámetros cardiorrespiratorios y la profundidad anestésica. M₁: Después a la incisión en el tejido de la piel. M₂: Después al pinzamiento del ovario derecho. M₃: Después al pinzamiento del ovario izquierdo. M₄: Después al pinzamiento del cuello uterino.

Discusión

En este estudio, los cambios en diferentes momentos y entre grupos en las variables de los parámetros cardiorrespiratorios registrados para evaluar los efectos analgésicos transquirúrgicos se pueden atribuir más al mecanismo de acción de cada fármaco y a las posibles propiedades analgésicas que tiene cada fármaco.

Con respecto a la frecuencia cardíaca menor en el GF, probablemente esté relacionada con un aumento del tono vagal producido por el fentanil (KEATING et al., 2013). Mientras que la frecuencia cardíaca menor en el GD puede atribuirse a un efecto hemodinámico compensatorio debido al aumento de la resistencia vascular producida por la dexmedetomidina (NUNES et al., 2007).

En cuanto a la presión arterial mayor en el GF, se puede atribuir a una compensación cardiovascular efectiva debido a la estimulación parasimpática en la frecuencia cardíaca (RESHEF; SCHIFF; BROWN, 2019). Mientras que la presión arterial mayor en el GD puede deberse al aumento de la poscarga en el corazón causada por la dexmedetomidina (PASCOE, 2015).

La respuesta neuroendocrina provocada por un control inadecuado del dolor durante un procedimiento quirúrgico puede provocar morbilidad e incluso mortalidad. (PARDO; MUÑOZ; CHAMORRO, 2006). La presencia de dolor puede estar asociada a hipertensión y taquicardia, signos inespecíficos y menos específicos en pacientes anestesiados, pero su control con analgésicos pueden ser indicadores de la presencia de dolor (PUNTILLO et al., 1997). Así, en este estudio, la ausencia de un aumento significativo $\geq 20\%$ en las variables de los parámetros cardiorrespiratorios en los grupos puede sugerir los efectos analgésicos de fentanil (CARROZZO; ALCORN; AMBROS, 2018), dexmedetomidina (LERVIK et al., 2018) y maropitant (HAY KRAUS, 2013) en la estimulación quirúrgica del dolor.

El efecto analgésico transquirúrgico del fentanil se debe probablemente a su efecto agonista sobre los receptores opioides μ (ROMANO et al., 2016). Mientras tanto, los efectos de la dexmedetomidina para poder contribuir a la analgesia se pueden atribuir a la unión a los receptores alfa-2 (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005). Finalmente, el efecto analgésico del maropitant se atribuye al mecanismo antagonista de la sustancia P en los receptores de neuroquinina (NK-1) (NIYOM et al., 2013).

En relación a analgesia de rescate realizada en los dos animales del grupo dexmedetomidina durante el procedimiento quirúrgico posterior al pinzamiento del ovario izquierdo (M_2), probablemente se deba a la sensibilidad nociceptiva de los animales y/o por causas idiosincrásicas (LIZARRAGA; CASTILLO-ALCALA; ROBINSON, 2017). Aunque no tienen influencia estadística, pero clínicamente importante.

Conclusión

A partir de los resultados presentados en este estudio, se sugiere que la infusión continua de maropitant tiene efectos analgésicos similares al fentanil y mayores que la dexmedetomidina, con pocos cambios en los parámetros cardiorrespiratorios en comparación con los medicamentos mencionados anteriormente en perros sometidos a ovariectomía.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses para la publicación del presente manuscrito.

Agradecimientos

Agradezco al Programa Estudantes-Convênio de Pós-Graduação – PEC-PG, da CAPES/CNPq – Brasil, por promover la investigación.

Referencias

BOSCAN, P. et al. A Dog Model to Study Ovary, Ovarian Ligament and Visceral Pain. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 3, p. 260–266, maio 2011a.

BOSCAN, P. et al. Effect of Maropitant, a Neurokinin 1 Receptor Antagonist, on Anesthetic Requirements during Noxious Visceral Stimulation of the Ovary in Dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 12, p. 1576–1579, dez. 2011b.

CARROZZO, M. V.; ALCORN, J.; AMBROS, B. Effects of Two Fentanyl Constant Rate Infusions on Thermal Thresholds and Plasma Fentanyl Concentrations in Awake Cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 6, p. 831–838, 1 nov. 2018.

CONGDON, J. M. et al. Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid–base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 5, p. 464–471, 1 set. 2013.

GUNATILAKE, M. Report on first certificate course on applied physiology of pain, analgesia, anesthesia, and euthanasia for laboratory animals held in Sri Lanka. **Advances in Physiology Education**, v. 42, n. 2, p. 263–266, 4 abr. 2018.

HAY KRAUS, B. L. Efficacy of Maropitant in Preventing Vomiting in Dogs Premedicated with Hydromorphone. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 1, p. 28–34, jan. 2013.

KEATING, S. C. J. et al. Cardiopulmonary Effects of Intravenous Fentanyl Infusion in Dogs during Isoflurane Anesthesia and with Concurrent Acepromazine or Dexmedetomidine Administration during Anesthetic Recovery. **American Journal of Veterinary Research**, v. 74, n. 5, p. 672–682, maio 2013.

LERVIK, A. et al. Dexmedetomidine or Fentanyl? Cardiovascular Stability and Analgesia during Propofol-Ketamine Total Intravenous Anaesthesia in Experimental Pigs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 3, p. 295–308, maio 2018.

LIZARRAGA, I.; CASTILLO-ALCALA, F.; ROBINSON, L. S. Comparison of Sedation and Mechanical Antinociception Induced by Intravenous Administration of Acepromazine and Four Dose Rates of Dexmedetomidine in Donkeys. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 3, p. 509–517, 1 maio 2017.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. Medetomidine and Dexmedetomidine: A Review of Cardiovascular Effects and Antinociceptive Properties in the Dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 3, p. 117–127, maio 2005.

NIYOM, S. et al. Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 4, p. 425–431, 1 jul. 2013.

- NUNES, S. et al. Deep Sedation with Dexmedetomidine in a Porcine Model Does Not Compromise the Viability of Free Microvascular Flap as Depicted by Microdialysis and Tissue Oxygen Tension. **Anesthesia and Analgesia**, v. 105, n. 3, p. 666–672, set. 2007.
- PARDO, C.; MUÑOZ, T.; CHAMORRO, C. Monitorización del dolor: Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. **Medicina Intensiva**, v. 30, n. 8, p. 379–385, nov. 2006.
- PASCOE, P. J. The Cardiopulmonary Effects of Dexmedetomidine Infusions in Dogs during Isoflurane Anesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 4, p. 360–368, 1 jul. 2015.
- PUNTILLO, K. A. et al. Relationship between Behavioral and Physiological Indicators of Pain, Critical Care Patients' Self-Reports of Pain, and Opioid Administration. **Critical Care Medicine**, v. 25, n. 7, p. 1159–1166, jul. 1997.
- RESHEF, E. R.; SCHIFF, N. D.; BROWN, E. N. A Neurologic Examination for Anesthesiologists: Assessing Arousal Level during Induction, Maintenance, and Emergence. **Anesthesiology**, v. 130, n. 3, p. 462–471, mar. 2019.
- ROMANO, M. et al. Stress-related biomarkers in dogs administered regional anaesthesia or fentanyl for analgesia during stifle surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 1, p. 44–54, 1 jan. 2016.
- SRITHUNYARAT, T. et al. Catestatin, vasostatin, cortisol, temperature, heart rate, respiratory rate, scores of the short form of the Glasgow composite measure pain scale and visual analog scale for stress and pain behavior in dogs before and after ovariohysterectomy. **BMC Research Notes**, v. 9, n. 1, p. 1–9, 2 ago. 2016.
- WILLIAMSON, A. J. et al. Cardiovascular and Respiratory Effects of Two Doses of Fentanyl in the Presence or Absence of Bradycardia in Isoflurane-Anesthetized Dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 4, p. 423–431, jul. 2018.

Recebido em 14 de março de 2021

Aceito em 23 de abril de 2021