

## Avaliação da analgesia pós-operatória da dexmedetomidina isolada e associada à morfina quando utilizada na medicação pré-anestésica em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva

Evaluation of Postoperative Analgesia of Dexmedetomidine Alone or Associated to Morphine as Premedicants in Bitches Undergoing Ovariosalpingohysterectomy

Tais Aroma Fernandes da Costa<sup>1</sup>, Lívia Caroline de Mascarenhas<sup>1</sup>, Wellington Monteiro da Anunciação Filho<sup>1</sup>, Dábila Araújo Sônego<sup>2</sup>, Giulia Maria Dilda Campos<sup>3</sup>, Alexandre Pinto Ribeiro<sup>3</sup>, Fabiola Niederauer Flores<sup>4</sup> & Luciana Dambrósio Guimarães<sup>3</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Elective ovariosalpingohysterectomy is a common surgery that causes mild to moderate pain. Aiming at the treatment of pain in these patients, analgesia should be balanced from pre-anesthetic, transoperative and postoperative medication, with  $\alpha$ -2-agonists and opioids being commonly used, especially dexmedetomidine that has sedation, relaxation muscle and analgesia. The aim of the present study was to evaluate the postoperative analgesic efficacy of dexmedetomidine alone and associated with morphine when used in the preanesthetic medication of bitches submitted to elective ovarian oysterectomy using the modified Glasgow pain scale and the Melbourne pain scale.

**Materials, Methods & Results:** Twenty bitches were used in this study, all of them submitted to ovarian oysterectomy, and were clinically healthy according to laboratory and clinical exams. During the experiment, bitches were randomly distributed into two groups, which received preanesthetic medication (MPA) with 5  $\mu$ g/kg dexmedetomidine alone (GD) or associated with 0.3 mg/kg morphine (GDM) intramuscularly (IM). In both groups, anesthetic induction with dose-effect propofol was performed and maintained with isoflurane diluted in 100% oxygen administered through a calibrated vaporizer and appropriate anesthetic system based on the weight of the animal and maintained on spontaneous ventilation. After stabilization of the patient the surgery was started, which lasted 45 min. The bitches were evaluated by the Modified Glasgow Scale (GSM), the Melbourne Scale (MS) and the Dobbins Sedation Scale (DS), previously administered MPA (T0) and the others performed in 1h (T1), 2h (T2), 4h (T3), 8h (T4), 12h (T5) and 24h (T6) after extubation. If the GSM score was greater than the value of 3.3 an analgesic rescue of 0.5 mg/kg of morphine intramuscularly would be administered. An increase in the scoring of pain scales in both groups can be observed from the T1, with significant difference only of the T1 in relation to the T0 in the GSM of the GDM. Two rescues were performed in T1 of GD and three rescues in T1 and a rescue in T3 of GDM. There was no significant difference between the groups in relation to this variable, as a result of  $P = 0.62$ .

**Discussion:** Based on the results of this study, dexmedetomidine does not have adequate analgesic effect for use in preemptive analgesia of bitches submitted to elective OSH due to the high number of analgesic rescues. A small increase in GSM and MS scores from T1 can be expected compared to values prior to the surgical procedure since there was no nociceptive stimulation. This increase was only significant in T1 of GDM, moment of greatest rescue number ( $n = 3$ ). The absence of significant difference between the groups proves that the analgesic effect of dexmedetomidine was not potentiated by the association with morphine at the dose and route used in this experiment. Although morphine is widely used and proven to be effective for the surgical procedure of ovariosalpingohysterectomy, both when used alone and in combination with other drugs, this fact has not been proven in the present study. This fact may have occurred due to the low dose of dexmedetomidine used or due to its short duration. Therefore, dexmedetomidine at the dose used as preanesthetic medication did not produce an adequate analgesic effect in the postoperative period of bitches submitted to elective ovariosalpingohysterectomy. The effects of the same were not potentiated by the association with morphine, at the dose used. Not being recommended for postoperative analgesic control of elective ovariosalpingohysterectomy in bitches. However, further studies are needed to better evaluate the analgesic effect of this  $\alpha$ -2-agonist.

**Keywords:** bitches, dexmedetomidine, morphine, ovariosalpingohysterectomy.

**Descritores:** cadelas, dexmedetomidina, morfina, ovariosalpingohisterectomia.

DOI: 10.22456/1679-9216.90827

Received: 29 October 2018

Accepted: 15 March 2019

Published: 27 March 2019

\*Article is based on a work submitted by the senior author in partial fulfillment of requirements for the Specialization's Degree in Anesthesiology and Emergency Medicine in Small Animals, Uniprofessional Residency Program in Veterinary Medicine, Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brazil. <sup>1</sup>Self-employed DVM, Cuiabá. <sup>2</sup>Postgraduate Program in Veterinary Sciences & <sup>3</sup>Faculty of Veterinary Medicine (FAVET), UFMT, Cuiabá. <sup>4</sup>Department of Veterinary Medicine, Centro de Ciências Agrárias Campus Cauame, Federal University of Roraima (UFRR), Boa Vista, RR, Brazil. CORRESPONDENCE: T.A.F. Costa [taisaroma@gmail.com - Tel.: +55 (65) 98116-0304]. Avenida General Mello, n.566. Bairro Dom Aquino. CEP 24 78015-300 Cuiabá, MT, Brazil.

## INTRODUÇÃO

A dor na ovariosalpingohisterectomia eletiva pode ser considerada de grau leve a moderada [12]. Para uma analgesia eficiente, recomenda-se uma abordagem multimodal, pela utilização de diferentes classes de fármacos, tais como os  $\alpha$ -2-agonistas e opioides [6].

A dexmedetomidina é um  $\alpha$ -2-agonista com ação sedativa e analgésica, e efeitos mediados pela ativação dos receptores  $\alpha$ -2-adrenérgicos do *locus ceruleus* e do corno dorsal da medula espinhal [9]. Os  $\alpha$ -2-agonistas causam efeitos adversos sob o sistema cardiovascular, o que restringe seu uso à pacientes sadios na rotina de pequenos animais [8]. A associação da dexmedetomidina a outros fármacos, como os opioides, pode minimizar tais efeitos, reduzir a dose e potencializar os efeitos analgésico e sedativo [4].

Os opioides são amplamente utilizados na anestesia balanceada e no tratamento da dor pós-operatória em cães e gatos [11], e ligam-se a receptores opioides no sistema nervoso, reduzindo a liberação de neurotransmissores excitatórios e hiperpolarizando a membrana neuronal, resultando na redução da dor proveniente do estímulo nociceptivo [18]. Dentre os fármacos desta classe, a morfina é um dos mais utilizados em pequenos animais [8].

Os efeitos cardiorrespiratórios, sedativos e antinociceptivos da dexmedetomidina associada à opioides, foram recentemente avaliados em cães [4], porém pouco se sabe sobre a eficácia da analgesia pós-operatória promovida por esses fármacos [2]. Deste modo, o objetivo deste estudo foi avaliar a analgesia pós-operatória da dexmedetomidina isolada ou associada à morfina, quando administrada na medicação pré-anestésica de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Animais*

Foram selecionadas após avaliação clínica e laboratorial (hemograma completo e bioquímico sérico renal e hepático) 20 cadelas adultas, classificadas como ASA I de acordo com a *American Society of Anesthesiology* (ASA), com média  $\pm$  desvio padrão, de peso de  $9,82 \pm 2,34$  kg e idade de  $2 \pm 1,07$  anos, provenientes da rotina do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), *Campus Cuiabá*, para a realização de ovariosalpingohisterectomia eletiva.

### *Delineamento experimental*

Previamente ao estudo os animais foram submetidos a um período de 24 h de adaptação ao ambiente e aos observadores, alocados em gaiolas individuais, tendo sido instituído jejum alimentar e hídrico de 12 e 3 h respectivamente, antes do procedimento cirúrgico, e foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, para que recebessem os tratamentos constituídos de 5  $\mu$ g/kg de dexmedetomidina<sup>1</sup> isolada (GD) ou associada à 0,3 mg/kg de morfina<sup>2</sup> (GDM) administrados como medicação pré-anestésica (MPA), pela via intramuscular (IM).

Após aproximadamente 35 min da MPA foi realizada a tricotomia da região abdominal e cateterização da veia cefálica com cateter apropriado para o tamanho do paciente, e iniciada a fluidoterapia trans-operatória com Ringer com Lactato<sup>3</sup> (10 mL/ Kg/h), bem como a administração de cefalotina<sup>4</sup> (25 mg/kg) por via intravenosa (IV) como antibioticoprofilaxia.

Em sequência realizou-se a indução anestésica com propofol<sup>6</sup> (administrado à dose-efeito) até que não houvesse resistência à intubação orotraqueal com sonda adequada para o tamanho do animal, seguida de manutenção da anestesia com isoflurano<sup>5</sup> administrado através de um vaporizador calibrado<sup>6</sup>, com fluxo diluente de oxigênio a 100% e sistema anestésico apropriado para o peso do animal. Os animais foram mantidos em plano anestésico cirúrgico como o proposto por Guedel, com ausência do reflexo palpebral, globo ocular rotacionado rostro medialmente e movimentos involuntários ausentes e parâmetros cardiovasculares dentro dos valores fisiológicos para a espécie.

Os procedimentos cirúrgicos tiveram duração de 45 min, tendo sido realizados pela mesma equipe cirúrgica e para evitar interferências nos resultados do estudo, os tratamentos foram administrados por pesquisador que desconhecia o(s) fármaco(s) que estavam sendo administrados, bem como os membros da equipe executaram a mesma função do início ao fim do experimento.

Ao término da anestesia, ao apresentarem reflexo de deglutição, os animais foram extubados, alocados em canis com ambiente silencioso e mantidos sob supervisão do anestesiológico até a completa recuperação da anestesia.

### *Avaliação pós-operatória*

Para avaliação da analgesia pós-operatória foram realizadas avaliações de dor empregando-se as escalas de Glasgow Modificada (EGM) [13] e de

Melbourne (EM), assim como a avaliação do escore de sedação de acordo com a escala de Dobbins (ED), com o objetivo de avaliar a interferência da sedação sobre a avaliação da dor.

As escalas descritas acima foram aplicadas inicialmente no período pré-operatório previamente à administração da MPA (0h - T0) e as demais foram realizadas em 6 tempos: uma (T1), duas (T2), quatro (T3), oito (T4), 12 (T5) e 24 h (T6) após a extubação orotraqueal do paciente, utilizando-se dois avaliadores distintos e cegos aos tratamentos. Animais que durante as avaliações atingissem pontuação igual ou superior a 3,3 na EGM receberiam o resgate analgésico com morfina<sup>2</sup> na dose de 0,5 mg/kg, por via intramuscular, e seriam excluídos das avaliações posteriores. Ao término do período de observação todos os animais receberam meloxicam<sup>7</sup> na dose de 0,2 mg/kg, por via subcutânea.

#### *Análise estatística*

A análise estatística foi realizada através do software GraphPad Prism versão 4.00 para Windows (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).

Primeiramente, os dados foram testados quanto a sua normalidade pelo teste de Kolgomorov Smirnov. Em seguida, as diferenças nos dados não-paramétricos entre os tempos, dentro de cada grupo, foram analisadas pelo teste de Friedman e entre os grupos, através do teste de Kruskal-Wallis, ambos seguidos do teste de Dunn quando apropriado. A incidência da falha do tratamento foi analisada pelo teste exato de Fisher e as diferenças foram consideradas significativas quando  $P < 0,05$ .

#### **RESULTADOS**

Não se observou diferença significativa entre os tratamentos nas escalas EGM (Figura1), EM (Figura 2) e Dobbins, nesta última, com pontuação igual a zero em todos os tempos. Observou-se aumento na pontuação das escalas de dor no GD e GDM a partir do T1, com diferença significativa apenas entre T1 e T0 na EGM do GDM (Figura1). Foram realizados dois resgates no T1 do GD e quatro resgates no GDM, dos quais três ocorreram no T1 e um no T3. Não se observou diferença significativa entre os grupos em relação a esta variável ( $P = 0,62$ ).

#### **DISCUSSÃO**

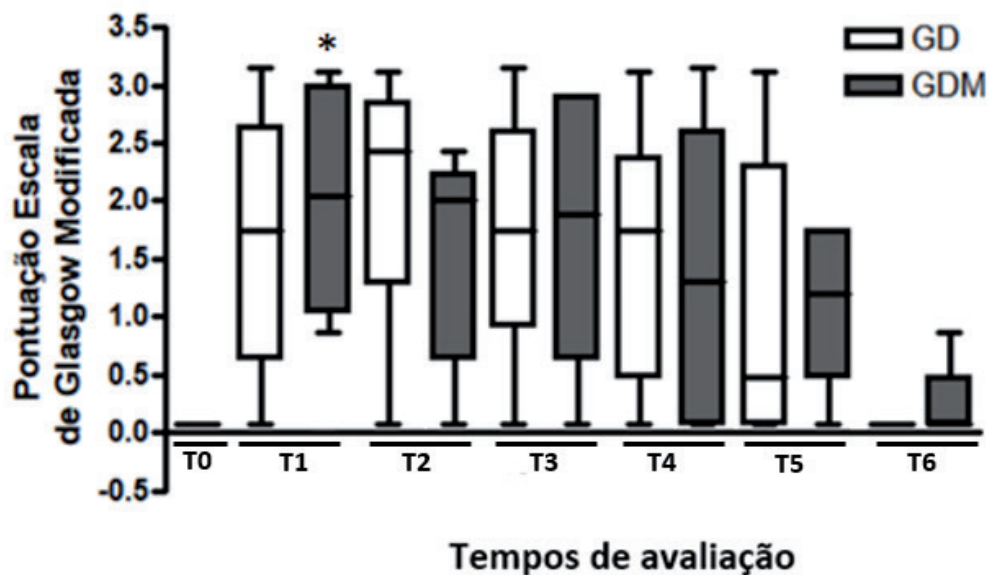
Estudos em humanos comprovaram que o uso da dexmedetomidina no período transoperatório reduziu significativamente a intensidade da dor no

pós-operatório [20]. Em um estudo em mulheres submetidas à histerectomia observou-se que a infusão contínua intravenosa produziu alívio da dor aguda severa nas primeiras 72 h do pós-operatório [17]. Em pequenos animais, esse fármaco foi associado à metadona, morfina ou tramadol a fim de avaliar seus efeitos cardiorrespiratórios, sedativos e antinociceptivos e os autores observaram que as associações com metadona e morfina potencializaram a antinocicepção quando comparado à administração do mesmo isolado [4].

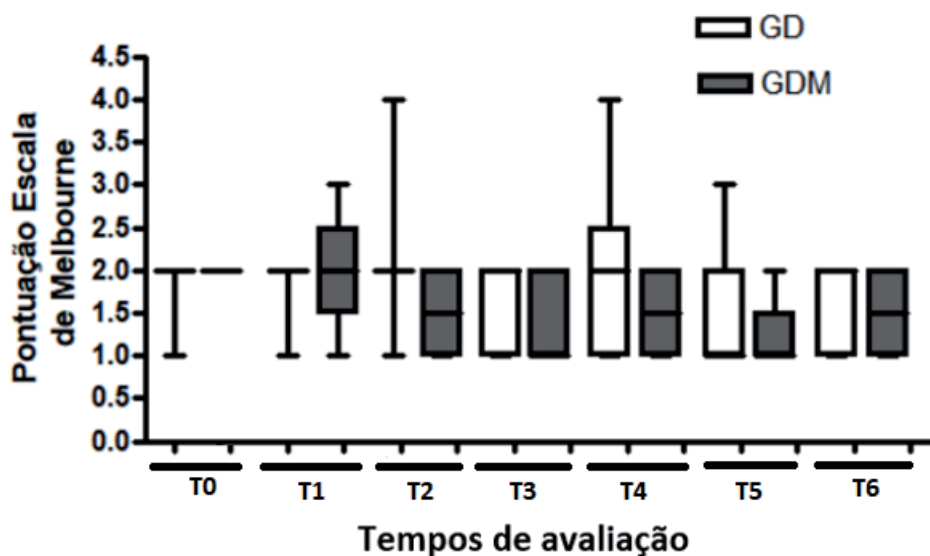
Neste experimento observou-se que o número de resgates no GD (20%) foi equivalente a outro [2] no qual cães submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico, mas sob analgesia da infusão contínua de dexmedetomidina (1 µg/kg/h), foram avaliados através de escalas semelhantes (escalas Composta de Glasgow e Meulborne) e obteve-se 22% de resgate. Segundo os autores, a dexmedetomidina isolada não produziu analgesia satisfatória no período pós-operatório, assim como no presente estudo, e isso foi atribuído ao tempo de duração do efeito antiálgico do fármaco, haja visto que o tempo decorrido entre a sua administração até a primeira avaliação foi de uma hora. Segundo alguns autores [19], o período de ação é de até 3 h, o que pode ter contribuído para a falta de analgesia no T1, considerando o momento de aplicação de 35 min antes da indução anestésica, os 45 min de cirurgia, e a avaliação pós-operatória uma hora após a extubação do paciente. O tempo de duração da analgesia pode estar relacionado à dose, pois demonstrou-se em um estudo com 1, 3 e 5 µg/kg/h que o aumento da dose não intensificou a analgesia mas prolongou o tempo de duração do efeito analgésico [14].

A dexmedetomidina utilizada como MPA em cães é indicada nas doses de 1 a 10 µg/kg, por via intramuscular [19], e optou-se por utilizar um valor intermediário e idêntico ao utilizado associado à metadona (0,3 mg/kg IM) em cães para avaliação da sedação, requerimento anestésico e variáveis cardiorrespiratórias [3]. Quanto à morfina, sabe-se que a dose terapêutica varia entre 0,1 e 0,5 mg/kg [19] e, tendo em vista a sua associação com um  $\alpha$ -2-agonista, optou-se pela utilização de uma dose também intermediária de 0,3 mg/kg IM para minimizar possíveis efeitos colaterais.

No presente estudo pode-se observar que não houve diferença estatística entre os tratamentos com as escalas utilizadas e, no GDM, foi observado o do-



**Figura 1.** Avaliação da analgesia pós-operatória da dexmedetomidina isolada (5 µg/kg - GD) e associada à morfina (0,3 mg/kg - GDM) utilizadas como medicação pré-anestésica em cães submetidos à ovariectomia eletiva. Pontuação de acordo com a escala de Glasgow Modificada (mediana e variação) observada durante 24 h de avaliação pós-operatória (1h-T1, 2h-T2, 4h-T3, 8h-T4, 12h T5 e 24h-T6). \* Diferença significativa em relação ao T0.



**Figura 2.** Avaliação da analgesia pós-operatória da dexmedetomidina isolada (5 µg/kg - GD) e associada à morfina (0,3 mg/kg - GDM) utilizadas como medicação pré-anestésica em cães submetidos à ovariectomia eletiva. Pontuação de acordo com a escala de Meulbourne (mediana e variação) observada nas 24 h de avaliação pós-operatória (1h-T1, 2h-T2, 4h-T3, 8h-T4, 12h T5 e 24h-T6).

bro de resgates até o T3 (40%), indicando não haver potencialização da analgesia quando da associação desses fármacos. Doses mais elevadas de um ou ambos os fármacos poderiam melhorar a analgesia, já que 10 µg/kg de dexmedetomidina associada à 0,5 mg/kg de morfina, por via intramuscular, produziram potencialização do efeito antinociceptivo em cães submetidos ao pinçamento digital [4]. Outro motivo que poderia ter contribuído com o aumento no número de resgates no

GDM é a variação individual. As alterações do comportamento animal na presença de dor são variáveis dentre os indivíduos e isso pode dificultar a sua identificação no período pós-operatório, por esse motivo recomenda-se a utilização de mais de um método de avaliação [2] e foram empregadas duas escalas de dor. Os momentos de avaliação foram estabelecidos com base no estudo de Almeida *et al.* [1], que utilizou a mesma EGM, espécie animal e procedimento cirúrgico.

A EGM é uma escala útil para mensuração da dor perioperatória, de fácil e rápida utilização, além de permitir a avaliação de comportamentos que podem estar associado à dor [13], o que permite uma observação mais detalhada e fiel do comportamento do animal e por isso foi utilizada como referência para a realização dos resgates analgésicos. Em contrapartida, a EM é uma escala que utiliza as respostas comportamentais e fisiológicas específicas, também é eficiente para avaliação da dor pós-operatória de cadelas submetidas à OSH-eletiva [16], porém avalia um menor número de variáveis que são menos específicas quanto ao comportamento quando comparada à EGM [2].

A dexmedetomidina é também um agente sedativo, portanto capaz de causar alterações no comportamento dos animais, o que pode comprometer a avaliação da dor nos mesmos [7]. Sendo assim, julgou-se necessário a utilização de uma escala específica para avaliar a interferência dos efeitos sedativos na mensuração da dor, optando-se pela escala utilizada por Dobbins, que também foi utilizada em outro estudo [5]. Não houve diferença no escore de sedação entre os grupos ou entre os momentos de avaliação, quando comparado ao basal, e isso pode ter ocorrido em função da dose de dexmedetomidina utilizada, já que um estudo semelhante observou sedação profunda quando 10 µg/kg de dexmedetomidina foi associada à 0,5 mg/kg de morfina, por via intramuscular [4].

## CONCLUSÃO

Frente aos resultados do presente estudo, a dexmedetomidina na dose utilizada como medicação pré-anestésica não produziu efeito analgésico adequado no período pós-operatório, não ocorrendo potencialização dos seus efeitos pela associação com a morfina, não sendo, portanto, recomendada para o controle analgésico no pós-operatório em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva.

## MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda. Campinas, SP, Brazil.

<sup>2</sup>Genéricos Hipolabor. Belo Horizonte, MG, Brazil.

<sup>3</sup>JP Indústria Farmacêutica S.A. Ribeirão Preto, SP, Brazil.

<sup>4</sup>Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda. Campo dos Goytacazes, RJ, Brazil.

<sup>5</sup>Instituto Biochimico Ind. Farm. Ltda. Itatiaia, RJ, Brazil.

<sup>6</sup>HB Hospitalar. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>7</sup>Ourofino Saúde Animal Ltda. Cravinhos, SP, Brazil.

**Funding.** Este projeto de pesquisa foi realizado com recursos do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso.

**Ethical approval.** Este estudo teve aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) sob o protocolo de número 23108.210077/2017-40 e consentimento dos proprietários através de termo de autorização.

**Declaration of interest.** The authors report that there are no conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1 Almeida M.R., Luna S.P.L., Alves R.M., Hashimoto H.H. & Almeida R.M. 2013. Sobre a analgesia pós-operatória da morfina, cetamina ou da associação em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva. *Ciência Rural*. 43(7): 1271-1276.
- 2 Blanco E.G., Mora J.M.V., Camarillo J.A.I., Arceo C.H.S., González M.E.B., Arcique C.M.A., Cano G.M. & Steagall P.V. 2015. Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 42: 309-318.
- 3 Canfrán S., Bustamante R., González P., Cediél R. & Gómez de Segura I.A. 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. *The Veterinary Journal*. 210: 56-60.
- 4 Cardoso C.G., Marques D.R.C., Da Silva T.H.M. & 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: 636-643.
- 5 Dobbins S., Brown N.O. & Shofer F.S. 2002. Comparison of the effects of buprenorphine, oxymorphone hydrochloride, and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 38: 507-514.
- 6 Epstein M., Rodan I., Griffenhagen G., Kadrlik J., Petty M., Robertson S. & Simpson W. 2015. Pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of The American Animal Hospital Association*. 51(2): 67-84.

- 7 Guillot M., Rialland P., Nadeau M.È., del Castillo J.R.E., Gauvin D. & Troncy E. 2011. Pain induced by a minor medical procedure (bone marrow aspiration) in dogs: comparison of pain scales in a pilot study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25: 1050-1056.
- 8 Hunt J.R., Grintt N.J., Taylor P.M. & Murrel J.C. 2013. Sedative and analgesic effects of buprenorphine, combined with either acepromazine or dexmedetomidine, for premedication prior to elective surgery in cats and dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 40: 297-307.
- 9 Lemke K.A. & Creighton C.M. 2010. Analgesia for anesthetized patients. *Topics in Companion Animal Medicine*. 25(2): 70-82.
- 10 Lin T.F., Yeh Y.C., Lin F.S., Wang Y.P., Lin C.J., Sun W.Z. & Fan S.Z. 2009. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 102(1): 117-122.
- 11 Maiante A.A., Teixeira Neto F.J., Beier S.L., Corrente J.E. & Pedroso C.E.B.P. 2008. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 32: 317-328.
- 12 Mathews K., Kronen P.W., Lascelles D., Nolan A., Robertson S., Steagall P., Wright B. & Yamashita K. 2014. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*. 55(6): E10-68.
- 13 Murrell J.C., Psatha E.P., Scott E.M., Reid J. & Hellebrekers L.J. 2008. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *The Veterinary Record*. 162: 403-408.
- 14 Oostrom H., Doornenbal A., Schot A., Stiene P.J. & Hellebrekers L.J. 2011. Neurophysiological assessment of the sedative and analgesic effects of a constant rate infusion of dexmedetomidine in the dog. *The Veterinary Journal*. 190: 338-344.
- 15 Pascoe P.J. 2000. Opioid analgesics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 30(4): 757-722.
- 16 Pohl V.H., Carregaro A.B., Lopes C., Garlet C. & Marques J.S. 2011. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingo-histerectomia. *Ciência Rural*. 41(1): 154-159.
- 17 Ren C., Chi M., Zhang Y., Zhang Z., Qi F. & Liu Z. 2015. Dexmedetomidine in postoperative analgesia in patients undergoing hysterectomy. *Medicine*. 94(32): 1-7.
- 18 Simon B.T. & Steagall P.V. 2016. The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 40(4): 315-326.
- 19 Waring N. 2017. Premedication considerations for dogs undergoing general anaesthesia. *The Veterinary Nurse*. 8(8): 444-450.
- 20 Xia C.T.Z. 2017. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic. *Journal of Pain Research*. 10: 1899-1904.