



**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO
GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
VETERINÁRIAS
CURSO DE MESTRADO**



**UTILIZAÇÃO LOCAL DE DETOMIDINA ASSOCIADA À
ROPIVACAÍNA PARA BLOQUEIO PARAVERTEBRAL EM
OVELHAS**

JOÃO PEDRO BROCHADO SOUZA

CAMPO GRANDE, MS
2021

JOÃO PEDRO BROCHADO SOUZA

**UTILIZAÇÃO LOCAL DE DETOMIDINA ASSOCIADA À
ROPIVACAÍNA PARA BLOQUEIO PARAVERTEBRAL EM
OVELHAS**

*Local use of detomidine associated with ropivacaine for paravertebral block in
sheep*

JOÃO PEDRO BROCHADO SOUZA

**Orientador: Prof. Dr. Fabrício de
Oliveira Frazílio**

Monografia de Exame de Defesa apresentada
à Universidade Federal de Mato Grosso do
Sul, no Programa de Pós-graduação em
Ciências Veterinárias como requisito à
obtenção do título de Mestre em Ciências
Veterinárias.

CAMPO GRANDE, MS
2021



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “Utilização local de detomidina associada à ropivacaina para bloqueio paravertebral em ovelhas”, registrada com o nº 1.019/2019, sob a responsabilidade de **Fabricio de Oliveira Frazilio** - que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL/UFMS, na 3ª reunião ordinária do dia 23/04/2019.

FINALIDADE	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	1º/03/2019 a 1º/06/2020
Espécie/Linhagem/Raça	<i>Ovis aries</i> / SRD
Nº de animais	26
Peso/Idade	40 - 50kg / Adulto
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Fazenda Escola FAMEZ/UFMS

Fábio José Carvalho Faria

Coordenador da CEUA/UFMS

Campo Grande, 26 de abril de 2019.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado a vida, saúde e força para superar as dificuldades e conseguir alcançar meus sonhos e objetivos.

Aos meus pais, Pedro Lúcio de Souza Neto e Aparecida Márcia Brochado Souza pela luta diária por minha formação profissional e pessoal, vocês nunca mediram esforços mesmo nos momentos mais difíceis, sou infinitamente grato por tudo.

A minha irmã Mirela Brochado Souza Cáceres e seu esposo Nikolas Cáceres Brochado que além de muitos conselhos, me ensinaram a escolher o caminho certo a seguir com o exemplo que são.

A minha namorada Janaína Menegazzo Gheller pelo carinho, compreensão, dedicação, respeito e por me fazer tão feliz.

A toda família Brochado Souza que esteve comigo desde o início da minha graduação até hoje, cada um sabe o papel importante que teve em minha trajetória. Toda ajuda por mais simples que foi, se tornou grandiosa.

Aos meus colegas de profissão e amigos, Josimar da Silva, Bets-Saba, Valdir Meira, Gabriel Gaggini, Marina Bassi, David Travagin, Paulo Jardim, Marcelo Augusto de Araujo, Gabrielly Moreira, Alaine Leite, Karen Fernanda da Silva, Joyce Araújo, Gabriel Utida, entre outros que contribuíram para a execução, coleta e análises de dados de uma maneira muito importante.

Ao professor Felipe Bissagio que foi fundamental no processo de análise estatística, meu muito obrigado pela disponibilidade e vontade em ajudar.

Ao meu orientador Fabrício de Oliveira Farazílio pela oportunidade e por dedicar seu tempo para me orientar e ser sempre apoiador das minhas decisões.

A minha colega de profissão Simone Caramalac por dedicar seu tempo para me ajudar na elaboração do projeto e escrita do artigo.

E a todos os servidores da UFMS em especial aos Setor de Grandes Animais por me ajudarem no manejo dos animais, ao Laboratório de Anatomia Patológica por ceder os animais e à Fazenda Escola pela emissão de GTA e transporte dos animais.

RESUMO

SOUZA, J.P.B. Utilização local de detomidina associada a ropivacaína para bloqueio paravertebral em ovelhas – 2021. 39p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, 2021.

Nesse estudo comparou-se a associação de ropivacaína e detomidina no bloqueio paravertebral em ovelhas e seus efeitos cardiorrespiratórios, sedativos e hemogasométricos, em um estudo randomizado, controlado, estudo experimental. Foram utilizadas 8 ovelhas mestiças, saudáveis e adultas, com peso médio $45 \pm 5,9$. Os 8 animais receberam todos os tratamentos divididos em 3 grupos, grupo GR 12 ml de ropivacaína 0,5% isolada no bloqueio paravertebral, grupo GRD 12 ml de ropivacaína 0,5% associada a 0,02mg/kg de detomidina no bloqueio, e grupo GRDIM 12 ml de ropivacaína 0,5% no bloqueio associada a 0,02 mg/kg de detomidina intramuscular. O grupo GRD e GRDIM apresentaram bradicardia e hipertensão quando comparados com o grupo GR, mas não foram observados efeitos colaterais em parâmetros hemogasométricos. O período de latência foi menor no grupo GRD ($0,9 \pm 0,67$) quando comparado ao grupo GR ($3,1 \pm 1,70$) e o grupo GRDIM ($2,8 \pm 1,48$). O tempo de bloqueio do grupo GR ($385 \pm 84,473$) e GRDIM ($401 \pm 95,87$) foram menores quando comparados ao grupo GRD ($823 \pm 76,90$) ($p < 0,05$). Em conclusão, a associação da detomidina com ropivacaína no bloqueio paravertebral em ovelhas diminuiu o tempo de latência e aumenta o tempo de bloqueio sem efeitos cardiorrespiratórios e hemogasométricos importantes.

Palavras-chave: anestesia veterinária, agonistas alfa-2, hemogasometria, ovelha, sedação.

ABSTRACT

SOUZA, J.P.B. Local detomidine associated with ropivacaine for paravertebral blockade in sheep –2021. 39p. Masters dissertation – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, 2021.

This study compared the association of ropivacaine and detomidine in a paravertebral block in sheep and their cardiorespiratory, sedative, and hemogasometric effects in a randomized, controlled, experimental study.

Eight healthy adult crossbred ewes with an average weight of 45 ± 5.9 were used. The 8 animals received all treatments divided into 3 groups, group GR 12 ml of 0.5% ropivacaine isolated in the paravertebral block, group GRD 12 ml of 0.5% ropivacaine associated with 0.02mg/kg of detomidine in the block, and GRIM group 12 ml of 0.5% ropivacaine in the blockade associated with 0.02 mg/kg of intramuscular detomidine. The GRD and GRDM groups had bradycardia and hypertension when compared to the GR group, but no side effects were observed in hemogasometric parameters. The latency period was shorter in the GRD group (0.9 ± 0.67) when compared to the GR group (3.1 ± 1.70) and the GRAND group (2.8 ± 1.48). The blocking time of the GR group (385 ± 84.473) and GRDIM (401 ± 95.87) were shorter when compared to the GRD group (823 ± 76.90) ($p < 0.05$). In conclusion, the association of detomidine with ropivacaine in a paravertebral block in sheep decreases onset time and increases blockade time without significant cardiorespiratory and hemogasometric effects.

Palavras-chave: veterinary anesthesia, alpha-2 agonists, hemogasometry, sheep, sedation.

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 2

- Figura 1. Representação do período de latência nos grupos GR, GRD e GRDIM..... 19
- Figura 2. Representação da média de duração do bloqueio nos grupos GR, GRD e GRDIM..... 20
- Figura 3. Pontuação da média para sedação em resposta à administração de ropivacaína (GR), ropivacaína e detomidina (GRD) ou ropivacaína e detomidina pela via intramuscular (GRDIM) em seis ovelhas..... 20

LISTA DE TABELAS

Capítulo 2

Tabela 1. Escala de Avaliação de Sedação em ovelhas modificada (Kästner et al., 2003).....	16
Tabela 2. Parâmetros cardiorrespiratórios do grupo controle (GR), grupo ropivacaína e detomidina no bloqueio locorregional (GRD), e grupo ropivacaína no bloqueio e detomidina intramuscular (GRDIM) nos 60 minutos de avaliação.....	17
Tabela 3. Tabela de valores hemogasométricos do grupo GR, GRD e GRDIM.....	21

SUMÁRIO

RESUMO.....	v
ABSTRACT	vi
CAPÍTULO 1	1
1. INTRODUÇÃO GERAL.....	1
2. OBEJTIVOS	2
2.1. Objetivo geral	2
2.2. Objetivos específicos	2
3. REVISÃO DE LITERATURA	3
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	5
CAPÍTULO 2	9
Utilização local de detomidina associada a ropivacaína para bloqueio paravertebral em ovelhas	9
Introdução	11
Material e métodos	13
Resultados	17
Discussão.....	22
Conclusão	25
Referências Bibliográficas	26
CAPÍTULO 3	31
CONSIDERAÇÕES/CONCLUSÃO (GERAL).....	31
IMPACTO ECONÔMICO, SOCIAL, TECNOLÓGICO E/OU INOVAÇÃO.....	32
ANEXO I - Normas para Publicação	34

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO GERAL

Cirurgias como rumenostomias e cesáreas são comumente realizadas na rotina de atendimento clínico em ruminantes, uma vez que casos de timpanismo, acidose rumial, reticuloperitonite traumática, sobrecarga, compactação e partos distócitos são frequentes (SILVA et al., 2005; NIEHAUS, 2008; HARTNACK et al., 2015). Além disso, na pesquisa científica, a colocação de fístulas ruminais permite a realização de estudos sobre metabolismo, fisiologia da digestão e intoxicações, que colaboram de uma maneira geral para a sustentabilidade da pecuária (NIEHAUS, 2008). O bloqueio paravertebral distal é uma ótima alternativa para viabilizar estes procedimentos, pois além de realizar bloqueio de toda região abdominal lateral e flanco, apresenta poucos efeitos colaterais, custo baixo, e mínimas desvantagens na realização da técnica (SKARDA, e TRANQUILLI, 2013). Independentemente da justificativa da cirurgia, a preocupação com o bem-estar animal é imprescindível, sendo necessária a adoção de medidas que propiciem maior efeito e tempo de analgesia quando tais procedimentos são realizados. As associações de diferentes classes farmacológicas são alternativas válidas para a obtenção do melhor efeito e prolongamento do bloqueio anestésicos nos pacientes.

Pesquisas de associação de fármacos são realizadas com o objetivo de se obter bloqueios anestésicos mais duradouros e eficientes, permitindo a utilização de menores doses para controle da dor pós-cirúrgica e menor prejuízo nos parâmetros cardiorrespiratórios, resultando em melhor analgesia e maior conforto ao animal (BAJWA et al., 2011; PEREIRA et al, 2013). Estudos demostram que a associação de agonistas α -2 adrenérgicos aos anestésicos locais, em bloqueios locorregionais, possibilitam o aumento da duração e efeito de analgesia durante e após procedimentos cirúrgicos, melhorando a eficácia do bloqueio anestésico, tanto em animais como em humanos (GASPARINI, 2007; SALGADO, 2008; BRUMMETT et al., 2009; ESMAOGLU et al., 2010; BRUMMETT et al., 2011; AGARWAL et al., 2014; NEMA et al., 2014; TREIN et al., 2017).

2. OBEJTIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar os efeitos locais (bloqueio sensitivo), cardiovasculares, respiratórios (frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial sistêmica) e sedativos da associação da detomidina ao anestésico local na anestesia paravertebral toracolombar distal em ovelhas.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar eficácia e tempo de bloqueio da aplicação local de ropivacaína isolada.
- Avaliar eficácia e tempo de bloqueio da aplicação local de ropivacaína associada a detomidina.
- Avaliar eficácia e tempo de bloqueio da aplicação local de ropivacaína isolada associada a aplicação intramuscular de detomidina.
- Avaliar se haverá diferença nos parâmetros cardiorespiratórios e hemogasométricos dos animais que receberão ropivacaína isolada aos que receberão ropivacaína associada a detomidina no bloqueio paravertebral.
- Avaliar os parâmetros cardiorespiratórios e hemogasométricos dos animais que receberam ropivacaína isolada no bloqueio paravertebral, e compará-los com os que receberam o mesmo protocolo no bloqueio associado a detomidina intramuscular.
- Avaliar o escore de sedação dos animais que receberam ropivacaína isolada e compará-los com os que receberam ropivacaína associada a detomidina no bloqueio paravertebral.
- Avaliar o escore de sedação dos animais que receberam ropivacaína isolada no bloqueio paravertebral, e compara-los com os que receberão o mesmo protocolo no bloqueio associado a detomidina intramuscular.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O estresse e sofrimento causados pela dor geram diminuição da ingestão de água e alimento, causando catabolismo proteico, perda de peso e até desidratação (SKARDA E TRANQUILI, 2013; FANTONI et al., 2017). Além disso, a dor interfere no eixo neuroendócrino, levando ao aumento nos níveis de aldosterona (leva a retenção de sódio e desequilíbrio hidroeletrolítico), cortisol (hiperglicemia) e catecolaminas (causando alterações cardíacas, como arritmias e maior consumo miocárdico de oxigênio), dificultando a cicatrização de feridas e aumentando a susceptibilidade a infecções (MELLOR et al., 2000; MILLER et al., 2007; VAN UNN et al., 2008; LANDA, 2012; FANTONI et al., 2017).

Uma alternativa de insensibilização em ruminantes para procedimentos que abragem a porção caudal da cavidade abdominal são as técnicas anestésicas locais, como infiltrativa, epidural e bloqueios paravertebrais (ROSTAMI e VESTAL, 2011). O bloqueio epidural lombossacro promove a insensibilização da região abdominal e caudal, possibilitando a realização de procedimentos altamente invasivos, como cesáreas e ruminotomias por exemplo (SKARDA, e TRANQUILLI, 2013). Entretanto, a utilização de anestésicos locais pela via peridural pode causar o bloqueio motor de fibras que inervam os membros posteriores, sendo por isso pouco empregado em ruminantes, uma vez que o decúbito prolongado pode causar complicações, como broncoaspiração, neuropatia ou miopatia pós-anestésica (STEFEEY, 1986). Assim, o bloqueio paravertebral é uma boa alternativa para anestesia e analgesia em procedimentos realizados com acessos através da região de abdômen lateral e flanco, tornando possível a realização de procedimentos com o paciente em estação, quando associado a uma boa sedação.

O bloqueio paravertebral consiste na deposição do agente anestésico local acima e abaixo do processo transversal das vértebras L1, L2 e L4, com o objetivo de bloquear a inervação da região do flanco (HODGKINSON E DAWSON, 2007; OLIVEIRA et al., 2016). Dentre as vantagens desta técnica estão a utilização de baixas doses de anestésicos locais, reduzindo custos e toxicidade; dessensibilização de ampla área em região de flanco e peritônio, sem causar

distorção dos planos musculares que serão incisionados e melhor cicatrização da ferida cirúrgica (HODGKINSON E DAWSON, 2007). A única desvantagem é a relativa dificuldade de realização da técnica, principalmente em animais com elevado escore corporal (HODGKINSON E DAWSON, 2007). O fármaco mais comumente utilizado para a realização deste procedimento é a lidocaína, entretanto outros anestésicos locais como bupivacaína e ropivacaína também podem ser empregados (ROSTAMI e VESTAL, 2011).

A analgesia proporcionada pelos agonistas $\alpha 2$ -adrenérgico, quando aplicado por via sistêmica, acontece por meio de um mecanismo opióide independente (GABRIEL e GORDIN, 2001). A redução das sensações algésicas se dão por meio da modulação da atividade da proteína G nos canais iônicos, presentes na membrana celular, associada a alteração da liberação de norepinefrina no tronco cerebral (GAYNOR e MUIR, 2009). Foi demonstrado que os fármacos agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos podem prolongar a duração do bloqueio sensitivo e reduzir a concentração de anestésico local requerido para produzir analgesia perioperatória, sem aumentar a incidência de efeitos colaterais (GABRIEL e GORDIN, 2001). Portanto, a associação da detomidina com a ropivacaína (anestésico local) pode gerar impacto positivo ao bem-estar animal, uma vez que resulte em maior tempo de bloqueio anestésico.

Localmente, os agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos potencializam os efeitos dos anestésicos locais (GABRIEL e GORDIN, 2001). Um possível mecanismo que explica o aumento da eficácia e duração da analgesia nessa associação é o bloqueio das correntes de cátions ativadas por hiperpolarização, sendo este um mecanismo importante no restabelecimento do potencial de repouso, que, quando bloqueado, resulta na hiperpolarização prolongada e bloqueio sensorial (BRUMMETT et al., 2011). A hipótese deste estudo é, que a associação do agonista $\alpha 2$ -adrenérgico ao anestésico local propiciará aumento da eficácia e duração do bloqueio paravertebral. Desse modo, o objetivo é avaliar quais os efeitos da utilização local da detomidina, associada à ropivacaína, sobre a eficácia e duração do bloqueio sensitivo da região de flanco em ovelhas. Além disso, será analisado quais serão os efeitos cardiorrespiratórios, hemogasométricos e sedativos da associação farmacológica.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, S.; AGGARWAL, R; GUPTA, P. Dexmedetomidine prolongs the effect of bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. **Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology**, v. 30, n. 1, p. 36, 2014.

BAJWA, S. K.; KAUR, J.; SINGH, G.; ARORA, V.; GUPTA, S.; GORAYA, S. P. S. Dexmedetomidine and clonidine in epidural anaesthesia: A comparative evaluation. **Indian journal of anaesthesia**, v. 55, p. 116, 2011.

BRUMMETT, C. M.; HONG, E. K.; JANDA, A. M.; AMODEO, F. S.; LYDIC, R. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization-activated cation current. **Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 115, n. 4, p. 836-843, 2011.

BRUMMETT, C. M.; PADDA, A. K., AMODEO, F. S.; WELCH, K. B.; LYDIC, R. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. **Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 111, n. 5, p. 1111-1119, 2009.

ESMAOGLU, A.; YEGENOGLU, F.; AKIN, A.; TURK, C. Y. Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block. **Anesthesia & Analgesia**, v. 111, n. 6, p. 1548-1551, 2010.

FANTONI, D.T; CORTOPASSI, S.R.G; BERNARDI, M.M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**, 2017.

GABRIEL, Joseph S.; GORDIN, Vitaly. Alpha 2 agonists in regional anesthesia and analgesia. **Current Opinion in Anesthesiology**, v. 14, n. 6, p. 751-753, 2001.

GASPARINI, S.S. Anestesia epidural com ropivacaína, lidocaína ou associação de lidocaína e xilazina em cães. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico. **Santa Maria: Ciência Rural**, v.37, n.2, p 418-424, 2007.

GAYNOR J.S.; MUIR W.W. **Handbook of Veterinary Pain Management** (2nd ed). Mosby, St. Louis, MO, USA, pp.210–226, 2009.

HARTNACK, A. K., NIEHAUS, A. J., ROUSSEAU, M., PENTECOST, R. L., MIESNER, M. D., ANDERSON, D. E. Indications for and factors relating to outcome after rumenotomy or rumenostomy in cattle: 95 cases (1999–2011). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 247(6), 659-664, 2015.

HODGKINSON, O; DAWSON, L. Practical anaesthesia and analgesia in sheep, goats and calves. **In practice**, v. 29, n. 10, p. 596-603, 2007.

LANDA, L. Pain in domestic animals and how to assess it: a review. **Veterinární medicína**, v. 57, n. 4, 2012.

MELLOR, D. J.; COOK, C. J.; STAFFORD, K. J. Quantifying some responses to pain as a stressor. **The Biology of Animal Stress: Basic Principles and Implications for Welfare**, p. 171-198, 2000.

MILLER G.E, CHEN E, ZHOU E.S. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic- pituary-adrenocortical axis in humans. **Psychol bull** v133, p25-45, 2007.

NEMA, N.; BADGAIYAN, H.; RASKARAN, S.; KUJUR, S.; VASKLE, P.; MUJALDE, M.; BERDE, R. Effect of addition of dexmedetomidine to ropivacaine hydrochloride (0.75%) in brachial plexus block through supraclavicular route in

upper limb surgeries: A clinical comparative study. **Journal of Evolution of Medical and Dental Science**, v. 3, n. 12612-12621, 2014.

NIEHAUS, Andrew J. Rumenotomy. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 24, n. 2, p. 341-347, 2008.

OLIVEIRA, A. R., ARAÚJO, M. A., JARDIM, P. H., LIMA, S. C., LEAL, P. V., & FRAZÍLIO, F. O. Comparison of lidocaine, levobupivacaine or ropivacaine for distal paravertebral thoracolumbar anesthesia in ewes. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 43, n.6, p.670-674, 2016.

PEREIRA, V.G Efeito analgésico da metadona e morfina intramuscular ou epidural, associadas ou não à lidocaína, em cadelas submetidas à mastectomia. 2013. **Tese de Doutorado. Universidade Federal de Viçosa.**

ROSTAMI, M.; VESTAL, N. Comparison of lidocaine, lidocaine/epinephrine or bupivacaine for thoracolumbar paravertebral anaesthesia in fat-tailed sheep. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 38, n. 6, p. 598-602, 2011.

SALGADO, P. F. S.; SABBAG, A. T.; DA SILVA, P. C.; BRIENZE, S. L. A.; DALTO, H. P.; MÓDOLO, N. S. P., NASCIMENTO JUNIOR, P. D. Efeito sinérgico entre a dexmedetomidina e a ropivacaína 0, 75% na anestesia peridural. **Revista da Associação Médica Brasileira**, p. 110-115, 2008.

SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. Anestésicos locais. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds). **Lumb & Jones' Anestesiologia e Analgesia Veterinária (4th edn)**. São Paulo, Brasil: Roca. p. 428-454, 2013.

SILVA, L. A. F. D.; EURIDES, D.; SILVA, G. F. S. D.; MONTEIRO, J. H. S.; MATOS, E. S. D.; CASTRO, G. R. D.; FIORAVANTI, M. C. S.; Rumenotomia em bovinos: uso da paramentação e de oxitetraciclina parenteral na profilaxia de

complicações pós-operatórias. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.35, n.3, p.611-617, mai-jun, 2005.

STEFFEY, E.P. Some Characteristics of Ruminants and swine that Complicate Management of General Anesthesia. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.2, n.3, p.507-516, 1986.

TREIN, T. A.; FLORIANO, B. P.; WAGATSUMA, J. T.; FERREIRA, J. Z.; DA SILVA, G. L.; DOS SANTOS, P. S.; OLIVA, V. N.L. Effects of dexmedetomidine combined with ropivacaine on sciatic and femoral nerve blockade in dog s. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 44, n. 1, p. 144-153, 2017.

VAN UUM, S. H. M., SAUVE, B., FRASER, L. A., MORLEY-FORSTER, P., PAUL, T. L., & KOREN, G. Elevated content of cortisol in hair of patients with severe chronic pain: a novel biomarker for stress. **Stress**, v.11, n.6, p.483-488, 2008.

CAPÍTULO 2

VETERINARY ANAESTHESIA AND ANALGESIA

Official Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists, the American College of Veterinary Anesthesia and Analgesia and the European College of Veterinary Anaesthesia and Analgesia

Utilização local de detomidina associada a ropivacaína para bloqueio paravertebral em ovelhas

Local use of detomidine associated with ropivacaine for paravertebral blocking in sheep

João Pedro Brochado Souza^{1*}, Fabrício de Oliveira Frazílio²

¹Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEZ) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

*Autor para correspondência: joao.jpbs23@gmail.com

²Professor adjunto de Anestesiologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEZ) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

**Utilização local de detomidina associada a ropivacaína para bloqueio
paravertebral em ovelhas**

**Local use of detomidine associated with ropivacaine for paravertebral
blocking in sheep**

Resumo

Objetivo comparou-se a associação de ropivacaína e detomidina no bloqueio paravertebral em ovelhas e seus efeitos cardiorrespiratórios, sedativos e hemogasométricos.

Estudo Randomizado, controlado, estudo experimental.

Animais 8 ovelhas mestiças, saudáveis e adultas, com peso médio $45 \pm 5,9$.

Material e Métodos Os 8 animais receberam todos os tratamentos divididos em 3 grupos, grupo GR 12 ml de ropivacaína 0,5% isolada no bloqueio paravertebral, grupo GRD 12 ml de ropivacaína 0,5% associada a 0,02mg/kg de detomidina no bloqueio, e grupo GRDIM 12 ml de ropivacaína 0,5% no bloqueio associada a 0,02 mg/kg de detomidina intramuscular.

Resultados O grupo GRD e GRDIM apresentaram bradicardia e hipertensão quando comparados com o grupo GR, mas não foram observados efeitos colaterais em parâmetros hemogasométricos. O período de latência foi menor no grupo GRD ($0,9 \pm 0,67$) quando comparado ao grupo GR ($3,1 \pm 1,70$) e o grupo GRDIM ($2,8 \pm 1,48$). O tempo de bloqueio do grupo GR ($385 \pm 84,473$) e GRDIM ($401 \pm 95,87$) foram menores quando comparados ao grupo GRD ($823 \pm 76,90$) ($p < 0,05$).

Conclusão A associação da detomidina com ropivacaína no bloqueio paravertebral em ovelhas diminuiu o tempo de latência e aumentou o tempo de bloqueio sem efeitos cardiorrespiratórios e hemogasométricos importantes.

Palavras-chave: anestesia veterinária, agonistas alfa-2, hemogasometria, ovelha, sedação.

Abstract

Objective We compared the association of ropivacaine and detomidine in the paravertebral block in sheep and their cardiorespiratory, sedative, and hemogasometric effects.

Study A randomized, controlled, experimental study.

Animals 8 crossbred, healthy and adult ewes, with an average weight of 45 ± 5.9 .

Material and Methods The 8 animals received all treatments divided into 3 groups, group GR 12 ml of 0.5% ropivacaine isolated in the paravertebral block, group GRD 12 ml of 0.5% ropivacaine associated with 0.02mg/kg of detomidine in the blockade, and GRIM group 12 ml of 0.5% ropivacaine in the blockade associated with 0.02 mg/kg of intramuscular detomidine.

Results The DRG and GRDM groups had bradycardia and hypertension when compared to the GR group, but no side effects were observed in hemogasometric parameters. The latency period was shorter in the GRD group (0.9 ± 0.67) when compared to the GR group (3.1 ± 1.70) and the GRAND group (2.8 ± 1.48). The blocking time of the GR group (385 ± 84.473) and GRDIM (401 ± 95.87) were shorter when compared to the GRD group (823 ± 76.90) ($p < 0.05$).

Conclusion The association of detomidine with ropivacaine in the paravertebral block in sheep reduces onset time and increases blockade time without significant cardiorespiratory and hemogasometric effects.

Key-words: veterinary anesthesia, alpha-2 agonists, hemogasometry, sheep, sedation.

Introdução

Cirurgias como rumenostomias e cesáreas são comumente realizadas na rotina de atendimento clínico em ruminantes uma vez que, casos de timpanismo, acidose rumenal, retículooperitonite traumática, sobrecarga, compactação e partos distócitos são frequentes (Silva et al., 2005; Niehaus, 2008; Hartnack et al., 2015). Além disso, na pesquisa científica, a colocação de fístulas ruminais permite a realização de estudos sobre metabolismo, fisiologia da digestão e intoxicações,

que colaboram de uma maneira geral para a sustentabilidade da pecuária (Niehaus, 2008).

Técnicas anestésicas locais como infiltrativa, epidural e bloqueios paravertebrais podem ser usadas para viabilizar a realização desses procedimentos cirúrgicos (Rostami & Vestal, 2011). Sabendo que o bloqueio paravertebral tem menores efeitos adversos e não proporciona bloqueio de fibras que inervam membros posteriores, não promove bloqueio de membros posteriores e não apresenta alterações hemodinâmicas e tem pouco risco de infecção, o que torna um protocolo mais seguro para ruminantes quando comparado ao bloqueio peridural (Stefeyy, 1986). O bloqueio paravertebral distal consiste na deposição do agente anestésico local acima e abaixo do processo transversal das vértebras L1, L2 e L4, com o objetivo de bloquear a inervação da região do flanco (Hodgkinson & Dawson, 2007; Oliveira et al., 2016). Dentre as vantagens desta técnica estão: a utilização de baixas doses de anestésicos locais, reduzindo custos e toxicidade; dessensibilização de ampla área em região de flanco e peritônio, sem causar distorção dos planos musculares que serão incisionados e melhor cicatrização da ferida cirúrgica (Hodgkinson & Dawson, 2007). A única desvantagem é a relativa dificuldade de realização da técnica, principalmente em animais com elevado escore corporal (Hodgkinson & Dawson, 2007).

Pesquisas de associação de fármacos são realizadas com o objetivo de se obter bloqueios anestésicos mais duradouros e eficientes, permitindo a utilização de menores doses para controle da dor pós-cirúrgica e menor prejuízo nos parâmetros cardiorrespiratórios, resultando em melhor analgesia e maior conforto ao animal (Bajwa et al., 2011; Pereira et al., 2013). Estudos demonstram que a associação de agonistas α_2 -adrenérgicos aos anestésicos locais, em bloqueios locorreionais, possibilitam o aumento da duração e efeito de analgesia, durante e após procedimentos cirúrgicos, melhorando a eficácia do bloqueio anestésico, tanto em animais como em humanos (Gasparini, 2007; Salgado, 2008; Brummett et al., 2009; Esmaoglu et al., 2010; Brummett et al., 2011; Agarwal et al., 2014; Nema et al., 2014; Trein et al., 2017). Assim a utilização da detomidina, um agonista alfa2-adrenérgico com maior seletividade quando comparado a xilazina,

parece ser promissor para realização de bloqueios locorregionais, oferecendo um período analgésico e anestésico mais duradouro. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos locais (bloqueio sensitivo), cardiorespiratórios (frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial sistêmica) e sedativos da associação do fármaco agonista alfa2-adrenérgico, ao anestésico local, na anestesia paravertebral toracolombar distal em ovelhas.

Material e métodos

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS onde foi realizado e registrado com o número 1.019/2019. Foram utilizados oito ovinos, adultos, sem raça definida [peso médio + desvio padrão (SD) $45,58 \pm 8$ kg], provenientes da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Os animais foram avaliados quanto a seu estado de saúde, através de exame físico e hemograma. Para a realização do experimento os animais foram escolhidos em um estudo aleatório computadorizado gerador de números (Microsoft Excel 2010; Microsoft, WA, EUA) um total de oito animais, usados para os três grupos: Grupo R: ropivacaína 0,5% (12 ml/animal); Grupo RD: ropivacaína 0,5% (12 ml/animal) + 0,02mg/kg de detomidina; Grupo RDIM: ropivacaína 0,5% (12 ml/animal) + 0,02mg/kg de detomidina intramuscular.

Todos os animais passaram pelos mesmos grupos, sendo 1 animal por dia, escolhido através de um sorteio realizado 1 dia antes do procedimento. Um pesquisador era responsável pelo sorteio e pela preparação das medicações, tornando o estudo cego. Foi respeitado um período mínimo de descanso para cada animal, estipulado em 10 dias entre cada protocolo.

Inicialmente, um dia antes da coleta de dados, era realizado tricotomia da região de flanco bilateral dos animais, dorsalmente iniciada na altura da coluna até 10 cm acima da linha umbilical, e lateralmente iniciada na região da última costela até a crista ilíaca (formando uma área aproximada de 40cm de altura. x 30cm de largura.). Em seguida, era realizada a tricotomia de uma das orelhas para cateterização da artéria auricular. Então os animais eram levados para a

baia para início das 12 horas de jejum alimentar proposta para a segurança do procedimento.

No dia seguinte, o animal era pesado, e levado ao local de coleta de dados. Era realizado assepsia com clorexidina 0,5% e clorexidina 0,2% na orelha externa, seguido da cateterização do ramo intermédio da artéria auricular com cateter 22 G, fixado com esparadrapo e fechado com plug adaptador PRN.

Os parâmetros basais eram enfim coletados, com auxílio de um monitor Dixtal multiparâmetro (DX 2021; Dixtal Biomédica Ind e Com, Ltd Manaus, Brazil), estetoscópio (Littmann Classic III Blick Edition 5803 – 3M) e um termômetro digital (Rapid Haste Flexível 9 Segundos – Geratherm) sendo eles: Frequência cardíaca (FC) - medido a partir da ausculta com estetoscópio, sendo realizado a contagem de batimentos cardíacos, durante 1 minuto; Frequência respiratória (FR) - contagem do número de movimentos respiratórios, pela observação de movimentos abdominais ou de flanco em 1 minuto; Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) - medida por meio de transdutor em monitor multiparamétrico; Temperatura retal (TR) - aferida por meio da inserção da ponta de termômetro digital no esfíncter anal.

A solução utilizada para bloqueio, foi diluída com o auxílio de uma seringa de 20 ml tendo um volume total de 12 ml, contendo 6 ml de Ropivacaína (Ropi 1%, Cristália Chemical and Pharmaceutical Products Ltd, Itapira, Brazil), diluída em 6ml de água para injeção (Equiplex, Indústria Farmacêutica, Aparecida de Goiânia, GO) para que se obtenha uma diluição a 0,5%, e essa solução foi usada em todos os grupos.

No grupo GR foi utilizado apenas a diluição de ropivacaína no bloqueio local, e uma aplicação intramuscular em região ventral do músculo semimembranoso, com uma seringa de 1ml e agulha de insulina (Equiplex, Indústria Farmacêutica, Aparecida de Goiânia, GO) contendo 1 ml de água para injeção.

No grupo GRD foi diluído 0,02mg/kg de detomidina (Dormium V, Copyright 2019 União Química) na solução de ropivacaína que se encontrava na seringa de 20ml, e realizado uma aplicação intramuscular em região ventral do músculo semimembranoso, com uma seringa de 1ml e agulha de insulina (Equiplex,

Indústria Farmacêutica, Aparecida de Goiânia, GO) contendo 1 ml de água para injeção.

No Grupo GRDIM, a solução de ropivacaína foi igual a do grupo GR, e 0,02mg/kg de detomidina foi diluída em água para injeção, totalizando um volume de 1ml para aplicação intramuscular, com seringa idêntica a usada nos demais grupos.

A dose de detomidina foi determinada com base em estudos prévios que observaram sedação profunda sem decúbito em ovelhas utilizando 0,02 mg/kg (Skarda & Tranquilli., 2018), e ou utilizaram a mesma dose para obtenção de uma boa concentração plasmática para início de infusão contínua (Moura et al., 2017).

O preparo das seringas foi realizado sempre pela mesma pessoa que não estava envolvida no experimento, e o bloqueio efetuado sempre pelo mesmo médico veterinário anestesista, que não estava ciente sobre qual o conteúdo da seringa, caracterizando um estudo cego.

Para a realização do bloqueio paravertebral lombar distal (Skarda & Tranquilli., 2018), realizava-se palpação para localização do processo transversos das vértebras L1, L2, e L4, realizada a assepsia com gaze e clorexidina 0,5%, seguida de clorexidina 0,2%. Um botão anestésico com 1 ml de lidocaína (2%) sem vasoconstritor era realizado em cada ponto de aplicação do bloqueio. A seguir, um cateter 18G (B Braun, São Gonçalo, Brazil) foi inserido (30 – 35mm) dorsal e ventral, ao processo transversos de cada vértebra, para deposição do anestésico, buscando o bloqueio dos ramos nervosos de T13, L1, L2 e L3 respectivamente, sendo 1,5 ml no ponto dorsal e 2,5ml no ponto ventral (Alice et al., 2016).

Após a realização do bloqueio, foi determinado o tempo de latência em minutos, iniciado no fim da última aplicação e confirmado pela abolição do reflexo cutâneo, a partir da resposta ao teste de pânico com uma agulha 25x0,7, e, em caso de dúvida em relação ao bloqueio era realizado o pinçamento da pele com uma pinça tipo Kocher (ABC Instrumentos, Fibra cirúrgica, Joinville - SC) em região cutânea com intensidade gradativa, até possível sensibilização do animal, ou fechamento da primeira cremalheira. Este procedimento foi realizado a cada 30 segundos até o paciente não apresentar nenhum desconforto, como olhar para o

flanco, tentativa de se locomover ou sensibilidade dermatomo na região bloqueada.

Os parâmetros cardiovasculares, respiratórios e temperatura foram registrados a cada 10 minutos durante 1 hora. A coleta de sangue arterial para hemogasometria foi realizada a cada 15 min, durante a primeira hora após o bloqueio.

A avaliação da sedação, foi realizada através da tabela de avaliação de sedação em ovelhas modificada (Kästner et al., 2003), representada abaixo (Tabela 1) com algumas adaptações.

Tabela 1. Escala de Avaliação de Sedação em ovelhas modificada (Kästner et al., 2003).

Comportamento	Grau de sedação
Em pé, alerta, comportamento normal	0
Em pé, alerta, movimentos reduzidos de cabeça e orelhas	1
Em pé, leve queda de cabeça	2
Em pé, queda moderada de cabeça	3
Em pé, queda de cabeça grave + ataxia	4
Em pé, cabeça caída e ataxia intensa	5
Decúbito esternal, cabeça erguida	6
Decúbito esternal, incapaz de suportar a cabeça	7
Decúbito lateral, tentativas ocasionais de decúbito esternal	8
Decúbito lateral, movimentos descoordenados de cabeça e membros	9
Decúbito lateral, sem movimentos	10

Após 1 hora de coleta de dados, os animais eram encaminhados para a baia onde era disponibilizado água fresca e alimentação (silagem) *ad libitum*. Foi avaliado o tempo de duração do bloqueio anestésico, a partir do teste de panículo com agulha hipodérmica (25x0,7), e estímulo com pinça Kocher (ABC Instrumentos, Fibra cirúrgica, Joinville - SC) fechada no primeiro dente, realizada em região bloqueada no flanco do animal. O espaço foi determinado, 2cm a partir da primeira costela em sentido caudal, e 5cm a partir da coluna vertebral em sentido ventral, 10cm da linha média umbilical em sentido dorsal e 3cm da crista

ilíaca em sentido cranial. A região de avaliação era determinada com o auxílio de um Pincel Marcador (Azul 2,0mm Pilot).

O teste de pânículo era realizado a cada uma hora até o momento em que se observou resposta do animal ou dúvida na avaliação, então era realizado o pinçamento lento e gradativo para confirmação do fim do bloqueio sensitivo. O final do bloqueio foi definido como o momento em que o animal apresentou tentativa de locomoção, olhar para o flanco, e/ou movimento da musculatura bloqueada imediatamente no momento do pinçamento. A partir deste momento era anotado em minutos o tempo anterior de avaliação, valor que foi considerado tempo total de bloqueio dermatômico.

Durante todo o período de avaliação os animais também foram monitorados quanto à ocorrência de episódios de intoxicação ou complicação anestésica, tais como hipotermia, iscúria, adipsia, anorexia, espasticidade de membros, tremores e espasmos musculares, prurido em região lombar, êmese, diarreia, opistótono, convulsão ou coma, até o momento da alta médica. Ao final de cada procedimento, os pacientes recebiam uma dose de anti-inflamatório (Maxican® 2% Ouro Fino) subcutânea após a realização do procedimento.

Para análise estatística, foi realizado o teste de Shapiro Wilk para avaliação da distribuição normal. Dados paramétricos foram analisados pela análise de variância (ANOVA), seguida do teste Tukey para determinação de diferenças significativas entre grupos. O teste de Bonferroni determinou quais os parâmetros e momentos diferem dos basais nas análises de tempo. Para os dados não paramétricos, teste de Kruskal Wallis, seguido pelo teste de Dunn em análises entre grupos e Teste de Friedmann nas análises de tempo, seguido do Teste de Wilcoxon para determinar em quais tempos estão as diferenças. Análises foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$. As análises foram realizadas usando o software R Studio.

Resultados

Na análise entre os grupos, a frequência cardíaca (FC) do grupo GR foi significativamente maior do que a do grupo GRDIM ($p < 0,05$) no momento

30min($p<0,05$). Quando se comparou o mesmo parâmetro dentro de cada grupo, a frequência cardíaca do grupo GRD foi menor comparando o tempo basal e aos 10 minutos ($p<0,05$). No grupo GRDIM, a frequência cardíaca também foi menor, mas as diferenças foram nos tempos de 30, 40, 50 e 60min ($p<0,05$) quando comparada com os valores do tempo basal (Tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros cardiorrespiratórios do grupo controle (GR), grupo ropivacaína e detomidina no bloqueio locorreional (GRD), e grupo ropivacaína no bloqueio e detomidina intramuscular (GRDIM) nos 60 minutos de avaliação.

Parâmetros	Grupos	Basal	10min	20min	30min	40min	50min	60min
FC	GR	79.3±16	85.5±19	87±11	88.1±10	84±10	86.4±9	86.1±9
	GRD	95.7±22	66.8±7*	70.2±8	73±13 ^a	78±16	79.5±16	79±19
	GRDIM	90±15	67.7±7	66.2±7	57.5±9* ^b	62±10*	60±13*	61±13*
fR	GR	93.8±11	89.1±8 ^a	80.8±12 ^a	80.5±12 ^a	85±11 ^a	77.9±10 ^a	76.8±10 ^a
	GRD	55.7±25	47.5±7 ^b	43.6±7 ^b	43.6±8 ^b	41±9 ^b	42±7 ^b	41±5 ^b
	GRDIM	62.8±23	48.2±15 ^c	48.2±15	40,3±18 ^c	33.6±14 ^{c*}	36±13 ^c	37±15 ^c
TR	GR	40±0.4	40±0.5	40±0.4	40±0.2	40±0.5	40±0.4	40±0.4
	GRD	39.4±0.3	39.7±0.4	39±0.2	39±0.19	39.6±0.2	39±0.3	39.6±0.3
	GRDIM	39.6±0.7	39.9±0.67	39.9±0.67	36.1±10	39.8±0.74	39±0.7	39±0.6
PAS	GR	111.3±13	118.3±14	107.9±12	106.5±5	109.6±7	107±6	108.6±8
	GRD	101.5±13	103.1±13 ^a	98.6±10	102.1±11	100.1±11 ^a	100±13	99.5±13
	GRDIM	113±15	134.6±20 ^b	122.3±23	126.2±23	131.7±21 ^b	127±21	99.8±16
PAM	GR	91.4±5	88.9±11 ^a	85±7	87±5	86.6±7.5 ^a	85.3±3 ^a	87.1±8.9
	GRD	87.12±15	90±12 ^b	75.8±26 ^a	85.7±11	85.7±11 ^b	83.8±8 ^b	84.3±12
	GRDIM	101.1±16	125.7±19 ^c	113.5±19 ^b	112±22	112±22 ^c	117±15 ^c	115±15
PAD	GR	71.9±11	74.9±12 ^a	74.4±9 ^a	77.±9	75.5±3	73.3±4 ^a	73.3±7 ^a
	GRD	74.8±14	79.5±11 ^b	77.2±10	74.5±9 ^a	74.7±11 ^a	73±11 ^b	74.1±9
	GRDIM **	76.2±31	113.2±20* ^c	104.3±17 ^b	104.1±21 ^b	107.2±1* ^b	106±14* ^c	99.8±16 ^b

Média ± desvio padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (fR), temperatura retal (TR) pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD). *Médias significativamente diferentes do momento basal. Médias seguidas de letras minúsculas diferentes significativamente entre os grupos de acordo com o teste de Bonferroni ($p<0,05$).

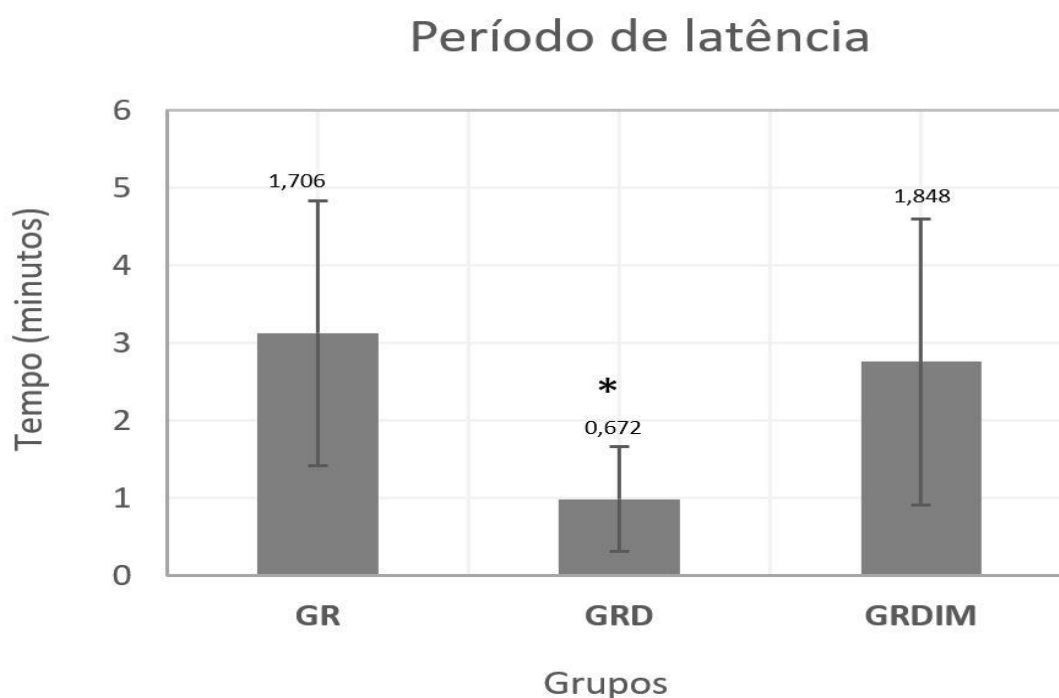
Foi verificada diferença significativa na frequência respiratória entre os grupos GR e GRD ($p<0,05$), e os grupo GR e GRDIM ($p<0,05$), sendo ela sempre maior no grupo controle (Tabela 2). Na comparação dentro de cada grupo, apenas o grupo GRDIM apresentou redução da FR em comparação ao momento basal($p<0,05$).

A pressão arterial sistólica (PAS) foi maior nos dois grupos comparados aos grupo GR ($p<0,05$), enquanto GRD apresentou valores menores do que o grupo GRDIM ($p<0,05$). A pressão arterial sistólica não apresentou diferença dentro de cada grupo nas comparações com parâmetros basais, porém comparada entre tempos o grupo GRD apresentou menor valor que o grupo GRDIM, aos 10 e aos 40 minutos ($p<0,05$).

A pressão arterial diastólica (PAD) do grupo GR e GRD foi menor quando comparada ao grupo GRDIM ($p<0,05$). Dentro do grupo GRDIM, os valores basais de pressão arterial diastólica foram menores que os encontrados para 10, 40 e 50 minutos ($p<0,05$) (Tabela 2).

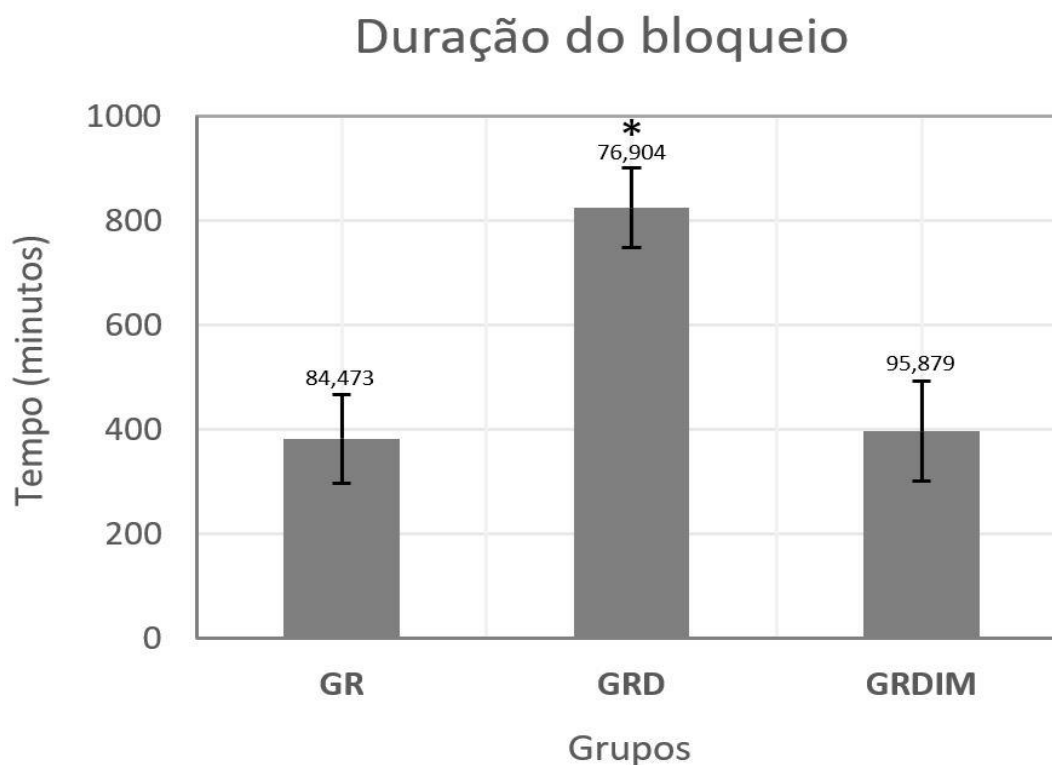
Na comparação entre tempos, a pressão arterial média foi menor no grupo GR nos momentos 10, 20, 40 e 50 minutos quando comparado com os grupos GRD e GRDIM ($p<0,05$) (Tabela 2).

O período de latência foi menor no grupo GRD quando comparado ao grupo controle (GR) e o grupo GRDIM (Figura 1). O tempo de bloqueio do grupo GR e GRDIM foram menores quando comparados ao grupo GRD ($p<0,05$) (Figura 2).



570

571 Figura 1. Representação do período de latência nos grupos GR, GRD e GRDIM. (* $p < 0,05$ quando
572 comparado com os grupos GR e GRDIM).



573 Figura 2. Representação da média de duração do bloqueio nos grupos GR, GRD e GRDIM.
574 (* $p < 0,05$ quando comparado com os grupos GR e GRDIM).

575

576 O escore de sedação do grupo GR foi menor quando comparado aos
577 grupos GRD e GRDIM ($p < 0,05$). E valores maiores dos momentos basais foram
578 observados em todos os momentos de avaliação, 15, 30, 45 e 60 minutos do
579 grupo GRD e GRDIM (Figura 3).

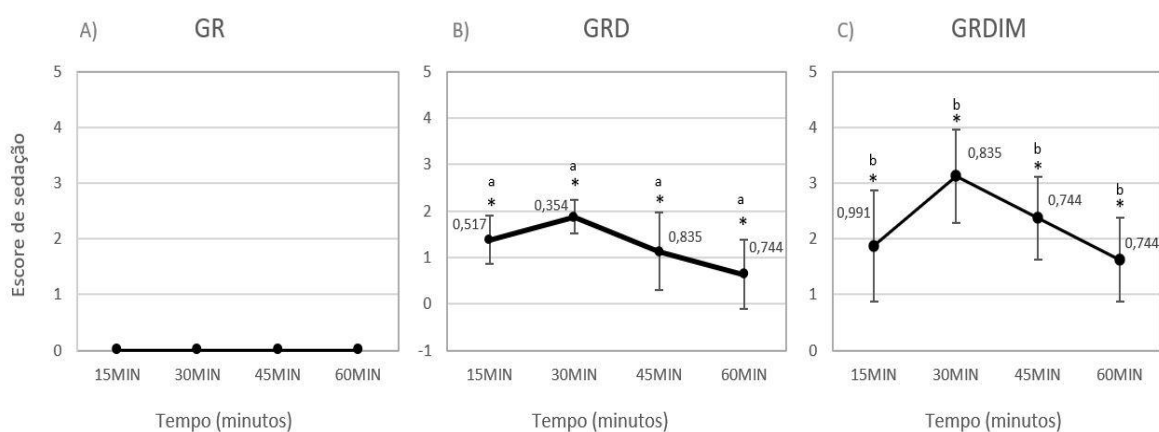


Figura 3. Pontuação da média para sedação em resposta à administração de ropivacaína (GR), ropivacaína e detomidina (GRD) ou ropivacaína e detomidina pela via intramuscular (GRDIM) em seis ovelhas. * Sendo o valor quando GRD, GRDIM diferiu significativamente ($P < 0,05$) a partir dos respectivos valores basais (tempo 0). E letras minúsculas quando o valor diferiu significativamente ($p < 0,05$) entre os grupos.

Todos os parâmetros hemogasométricos avaliados estão dentro do esperado para animais sedados, com exceção de uma ligeira alcalinização sugerida pelo aumento do pH e diminuição do bicarbonato sérico, parâmetros que não apresentaram diferença estatística entre eles, tanto quando comparados entre os grupos, quanto entre momentos (Tabela 3).

Tabela 3. Tabela de valores hemogasométricos do grupo GR, GRD e GRDIM.

Parâmetros	Grupos	15min	30min	45min	60min
pH	GR	7,48±0,02	7.51±0.04	7.49±0	7.5±0.02
	GRD	7.47±0.05	7.4±0.03	7.48±0.08	7.5±0.04
	GRDIM	7.46±0.05	7.46±0.05	7.47±0.05	7.48±0.04
PCO ₂	GR	26.85±4.9	23.26±4	22.2±8.6	29.39±2.9
	GRD	29.15±4.2	31.7±4.26	31.7±4.2	32.04±4.6
	GRDIM	33.2±3.6	33.45±6.3	33.45±6.33	34.45±1.79
PO ₂	GR	91±9.49	109.3±20	107±29	96.2±18
	GRD	86±10	89.2±8	88.4±8.7	88.2±8
	GRDIM	90.7±6.6	90±13	85.63±79	88.7±7
HCO ₃	GR	21.9±3	20.7±1.8	21±5	22.7±3
	GRD	22.1±4	23.9±3	23.8±2.9	24±2
	GRDIM	23.6±2	23.7±4	24.5±2	24.5±2.7
BE	GR	-2,6±4	-2.98±2	-2.99±5	2±0.03
	GRD	0.4±4.6	0.93±3	0,69 ±2,5	1.39±2
	GRDIM	0.99±2	0.95±3.6	2.13±2.4	1.33±1
K	GR	3,5±0.8	3.43±0.6	3.68±0.6	3.72±0.57
	GRD	3.58±0.6	3.58±0.5	3.57±0.5	3.62±0.67
	GRDIM	3.62±0.39	3.58±0.8	3.87±0.3	3.87±0.3
	GR	143.9±6	144.5±6	140.4±7	141.4±11

NA	GRD	145±5	147.8±3	143.7±6	141.2±11
	GRDIM	144.8±1	146.4±4	146.3±3	144.8±3

Média ± desvio padrão das variáveis hemogasométricas pH, pressão arterial de dióxido de carbono (pCO₂), pressão arterial de oxigênio (pO₂), bicarbonato (HCO₃), excesso de bases (BE), potássio (K), sódio (Na).

Nenhum animal apresentou complicações no decorrer do procedimento.

Uma das maiores dificuldades encontradas no estudo foi em relação a realização da técnica pelo escore corporal dos animais, durante o estudo o procedimento não conferiu bloqueio regional total de flanco em 7 animais, então estes animais foram monitorados durante os 60 após a aplicação dos tratamentos, e logo depois receberam o tratamento proposto para o término do procedimento e foram levados a baia para iniciarem o período de intervalo entre avaliações. Após 10 dias eram submetidos novamente aos tratamentos.

Discussão

O objetivo principal da pesquisa foi avaliar e comparar tempo de bloqueio da ropivacaína associada a detomidina (GRD), seus parâmetros hemodinâmicos e hemogasométricos, comparando-os com um grupo controle (GR) e um grupo que recebeu o mesmo bloqueio, mas com a detomidina de forma intramuscular (GRDIM).

Estudos sobre o assunto e voltados à medicina veterinária estão se tornando frequentes (Nour et al. 2013; Nicácio et al. 2020; Trein et al. 2017), e demonstram resultados promissores com o uso destes fármacos. Algumas características dos alfa2-adrenérgicos já são conhecidas e testadas pela medicina humana (Kumari et al. 2020; Hirishi et al. 2019; Argawal et al. 2014; Hu X et al. 2016). A medicina veterinária possui alguns trabalhos relacionados a ação dos alfa2-adrenérgicos em bloqueios periféricos em pequenos animais, principalmente com a associação da dexmedetomidina ao anestésico local (Marolf et al. 2021; Trein et al. 2017) mas poucos são os estudos em grandes animais, o que mostra a necessidade de estudos na medicina veterinária para o conhecimento dos benefícios e malefícios deste fármaco em cada espécie.

No presente trabalho, o tempo de latência do bloqueio foi significativamente menor no grupo GRD, quando comparado aos outros grupos, resultados que corroboram com os observados em alguns estudos que avaliaram tempo de latência usando alfa 2- agonista no bloqueio periférico utilizando a dexmedetomidina na dose de 1 μ por bloqueio, além do aumento no tempo de bloqueio em humanos (Kumari et al. 2020; Liu Z et al. 2018; Singh et al. 2020). Em cães, foi possível observar também os mesmos resultados utilizando 1 μ /kg de dexmedetomidina associada a 0,4ml/kg de ropivacaína no bloqueio periférico (Marolfi et al. 2021).

No presente trabalho, observamos aumento significativo no tempo de bloqueio dos animais que receberam detomidina associado a ropivacaína, corroborando com os resultados dos trabalhos em humanos (Kumari et al. 2020; Liu Z et al. 2018; Singh et al. 2020; Argawal et al. 2014; Hu X et al. 2016) que utilizaram a dexmedetomidina associada a um anestésico local para bloqueio periférico. Um trabalho em cães utilizando dexmedetomidina nas doses de 1 μ g/kg associado a ropivacaína, demonstrou aumento no tempo de bloqueio (Marolf et al. 2021). Em ovelhas a dexmedetomidina associada a lidocaína na epidural, proporcionou um bloqueio de até 240 minutos (Mattos et al. 2019).

As ovelhas podem ser animais que apresentam maior tempo de bloqueio periférico com o uso alfa2-adrenérgico, uma vez que são mais sensíveis à essa classe farmacológica (Kästner et al. 2007). O uso da detomidina pode gerar benefícios menores quando comparado ao uso da dexmedetomidina, que é um alfa2-adrenérgico mais seletivo, visto que esses efeitos dos alfa2-adrenérgicos em região periférica podem ser explicados pela inibição da liberação de norepinefrina e consequente inibição de potenciais de ação nas fibras nervosas. Assim os alfa2–adrenérgicos conferem uma ação analgésica em região periférica (Esmaglu et al. 2010; Sabbe et al. 1994). Já a nível de medula espinhal observamos bloqueio causado pelo alfa2 – adrenérgico na condução das fibras C e A delta, e pela modulação da atividade da proteína G nos canais iônicos, presentes na membrana celular, gerando diminuição na velocidade de transmissão axonal (Gaynor & Muir 2009).

Em um estudo que buscou a ação da dexmedetomidina isolada e associada a um anestésico local em animais de laboratório, foi possível observar ação periférica em ambos os grupos (Brummett et al. 2010), assim como no presente trabalho, proporcionando um aumento no tempo de bloqueio e sedação leve quando associada ropivacaina, mostrando que os alfa2-adrenérgicos podem, além de proporcionar benefícios periféricos associado aos anestésicos locais, gerarem alguns benefícios quando usado de forma isolada.

O uso de detomidina na dose de 10µg/kg IV em ovelhas provocou sedação sem decúbito (Waterman et al. 1987), o que também foi observado no presente estudo com a dose de 20µg/kg. Uma variação de dose foi testada no uso da detomidina de forma intramuscular (10 - 140µg/kg) apresentando sedação com decúbito em doses também acima de 60µg/kg (Singh et al. 1994), e um início de ação a partir de 10 minutos, corroborando com os resultados do presente estudo, onde os animais começaram a apresentar sinais sedativos desde a primeira avaliação com 15 minutos em ambos os grupos que receberam detomidina, e não apresentaram decúbito ou ataxia nas doses utilizadas.

Estudos mostram que a detomidina em ovinos causa diminuição da frequência cardíaca (Singh et al. 1994) e aumento nos valores de pressão arterial (Waterman et al. 1897; Ruckbush & Allal 1987; Moura et al. 2017). Esses efeitos ocorrem devido a inibição do tônus simpático pela recaptação de noradrenalina pré-sináptica, resultados que corroboram com os valores de FC e PA nos animais que receberam detomidina nesse estudo.

Alguns estudos relatam diminuição de PaO₂ utilizando alfa2-adrenérgicos em ovelhas por via intravenosa (Celly et al. 1997; Kästner et al. 2007), consequente à possíveis alterações no tônus vascular pulmonar. Esta redução na oxigenação não foi observada nos animais deste experimento, apesar de não monitorarmos valores de pressão arterial pulmonar, a PaO₂ não apresentou diminuição quando comparada aos valores de referência para a espécie. Os efeitos adversos variam de acordo com a dose e velocidade de aplicação, principalmente em animais sensíveis como as ovelhas. Kästner et al. (2007) também afirmam que as alterações em PaO₂ estão diretamente relacionadas à

raça e a aplicação por via intravenosa. Assim, a não interferência no sistema respiratório observado neste estudo pode ser atribuído a menor dose de detomidina utilizada (20 µg/kg) e via de aplicação (intramuscular e local) quando comparado com os estudos supracitados (30 µg/kg, intravenoso).

A diminuição da frequência respiratória observada no presente estudo também foi relatada por Moura et al. (2017), que utilizou detomidina na dose de 0,02mg/kg seguida de infusão contínua em 0,06mg/kg/h em ovelhas, provocando uma leve alcalose metabólica caracterizada pelo aumento do pH e BE, para correção da acidose respiratória justificada pelo aumento do CO₂ encontrado. O presente trabalho mostra um ligeiro aumento no pH e BE, mas não pode ser justificado por uma possível acidose respiratória, pois os animais permaneceram com os valores de CO₂ dentro da normalidade. Acredita-se que a não ocorrência de acidose respiratória se deve ao fato dos animais permanecerem em estação durante todo o período de sedação, visto que o decúbito tem importante relação com a hipoventilação nessa espécie, durante o uso de alfa2-adrenérgico (Celly et al. 1997; Kästner et al. 2007; Skarda & Tranquilli 2018).

Apesar das alterações hemogasométricas, não foram observadas quaisquer alterações clínicas durante ou após o procedimento, fato que descartou a possibilidade de realização de intervenções durante o procedimento.

Conclusão

A associação da ropivacaína e detomidina foi eficaz quando utilizada no bloqueio paravertebral de ovelhas adultas, além de promover um aumento significativo no tempo de bloqueio dermatomo da região de flanco.

A utilização local de detomidina reduz significativamente o tempo de latência e aumenta a duração do bloqueio quando comparada com a utilização de detomidina intramuscular, além de proporcionar uma boa sedação, sendo essa via superior à via intramuscular.

A associação de detomidina à 0,02mg/kg tanto no bloqueio quanto intramuscular não gerou efeitos adversos cardiorrespiratórios relevantes, o que pode ser observado pela manutenção dos parâmetros hemogasométricos e

hemodinâmicos avaliados, sendo assim indicada para procedimento de média e curta duração.

Referências Bibliográficas

Agarwal S, Aggarwal R, Gupta P. (2014) Dexmedetomidine prolongs the effect of bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology 30, 36 - 40.

Bajwa SJS, Bajwa SK, Kaur J; et al. (2011) Dexmedetomidine and clonidine in epidural anaesthesia: A comparative evaluation. Indian Journal of Anaesthesia 55, 116-121.

Brummett CM, Padda AK, Amodeo FS. et al (2009) Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists 111, 1111-1119.

Brummett CM, Amodeo FS, Janda AM. et al (2010) Perineural dexmedetomidine provides an increased duration of analgesia to a thermal stimulus when compared with a systemic control in a rat sciatic nerve block. Reg Anesth Pain Med. 35, 427-431.

Brummett CM, Hong EK, Janda AM. et al (2011) Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization-activated cation current. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists 15, 836-843.

Celly CS, McDonnell WN, Young SS et al. (1997). The comparative hypoxaemic effect of four α_2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and

medetomidine) in sheep. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 20, 464-471.

Esmaoglu A, Yegenoglu F, Akin A et al. (2010). Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block. Anesthesia e Analgesia 111, 1548–1551.

Gasparini SS. (2007) Anestesia epidural com ropivacaína, lidocaína ou associação de lidocaína e xilazina em cães. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico. Santa Maria: Ciência Rural 37, n.2, p 418-424.

Gaynor JS, Muir WW. (2009) Handbook of Veterinary Pain Management (2^a ed). Mosby, St. Louis USA. pp.210–226.

Hartnack AK, Niehaus AJ, Rousseau M. et al. (2015) Indications for and factors relating to outcome after rumenotomy or rumenostomy in cattle: 95 cases (1999–2011). Journal of the American Veterinary Medical Association 247, 659-664.

Hrishi AP, Rao G, Lionel KR. (2019) Efficacy of Clonidine as an Additive on the Duration of Action of Brachial Plexus Block Performed Under Ultrasound and Nerve Locator Guidance: A Prospective Randomized Study. Anesth Essays Res. 13, 105-110.

Hu X, Li J, Zhou R, Wang Q. et al. (2016) Dexmedetomidine Added to Local Anesthetic Mixture of Lidocaine and Ropivacaine Enhances Onset and Prolongs Duration of a Popliteal Approach to Sciatic Nerve Blockade. Clinical Therapeutics 39, 89-97.

Hodgkinson O, Dawson L, (2007) Practical anaesthesia and analgesia in sheep, goats and calves. In practice 29, 596-603.

Kästner SBR, Wapf P, Feige K. et al. (2003). Pharmacokinetics and sedative effects of intramuscular medetomidine in domestic sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 26, 271-276.

Kästner SBR, Ohlerth S, Pospischil A, et al. (2007). Dexmedetomidine-induced pulmonary alterations in sheep. *Research in Veterinary Science* 83, 217-226.

Kumari P, Singh RB, Saurabh K, et al (2020) To Compare the Efficacy of Postoperative Analgesia between Clonidine and Dexmedetomidine as Adjuvants with 0.5% Ropivacaine by Ultrasound-Guided Supraclavicular Brachial Plexus Block for Upper Limb Surgeries: A Prospective, Double-Blind, Randomized Study. *Anesth Essays Res.*14, 644-652.

Liu Z, Jiang M, Xu T, Hua H. (2018) Analgesic effect of Ropivacaine combined with Dexmedetomidine on brachial plexus block. *BMC Anesthesiol* 16, 107.

Marolf V, Ida KK, Siluk D, (2021) Effects of perineural administration of ropivacaine combined with perineural or intravenous administration of dexmedetomidine for sciatic and saphenous nerve blocks in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 82, 449-458.

Mattos-Junior E, Flaherty D, Nishimura LT, et al. (2019) Clinical effects of epidurally administered dexmedetomidine with or without lidocaine in sheep. *Veterinary Record* 16, 186, 534-534.

Moura RS, Bittar IP, Silva LH, et al. (2017) Sedative and cardiorespiratory effects of detomidine constant rate infusion in sheep. *Laboratory Animal* 52, 51-58.

Nema N, Badgaiyan H, Raskaran S, et al. (2014) Effect of addition of dexmedetomidine to ropivacaine hydrochloride (0.75%) in brachial plexus block through supraclavicular route in upper limb surgeries: A clinical comparative study. *Journal of Evolution of Medical and Dental Science* 3, 12612-12621.

Nicácio IP, Stelle ABF, Bruno TS (2020) Comparison of intraperitoneal ropivacaine and ropivacaine-dexmedetomidine for postoperative analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia Analgesia* 47, 396-404.

Niehaus AJ. (2008) Rumenotomy. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 24, 341-347.

Nour EM, Othman MM, Karrouf GI, et al. (2013) Comparative evaluation of the epidural dexmedetomidine, ketamine or fentanyl in combination with bupivacaine in dogs. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences* 8, 230-230.

Oliveira AR, Araújo MA, Jardim PH, et al. (2016) Comparison of lidocaine, levobupivacaine or ropivacaine for distal paravertebral thoracolumbar anesthesia in ewes. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 43, 670-674.

Pereira VG (2013) Efeito analgésico da metadona e morfina intramuscular ou epidural, associadas ou não à lidocaína, em cadelas submetidas à mastectomia. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Viçosa.

Rostami M, Vestal N, et al. (2011) Comparison of lidocaine, lidocaine/epinephrine or bupivacaine for thoracolumbar paravertebral anaesthesia in fat-tailed sheep. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38, 598-602.

Ruckebush Y, Allal C (1987) Depression of reticulo-ruminal motor functions through the stimulation of alpha 2-adrenoceptors. *Journal Veterinary Pharmacologic Thereogenology* 10, 1–10.

Sabbe MB, Penning JP, Ozaki GT, (1994) Spinal and systemic action of the alpha 2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and carbon dioxide response. *Anesthesiology*. 80, 1057-1072.

Salgado PFS, Sabbag AT, Silva PCD, et al. (2008) Synergistic effect between dexmedetomidine and 0.75% ropivacaine in epidural anesthesia. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 54, 110-115.

Singh N, Gupta S, Kathuria S, (2020) Dexmedetomidine vs dexamethasone as an adjuvant to 0.5% ropivacaine in ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. *J Anaesthesiol Clinical Pharmacology* 36, 238-243.

Singh J, Singh AP, Peshin PK et al. (1994) Avaliação de detomidina como sedativo em ovelhas. *Indian Journal Animal Science* 64, 237–238.

Silva LAFD, Eurides D, Silva GFSD, (2005) Rumenotomia em bovinos: uso da paramentação e de oxitetraciclina parenteral na profilaxia de complicações pós-operatórias. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.35, n.3, p.611-617, mai-jun, 2005.

Skarda RT, Tranquilli WJ. Anestésicos locais. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds). *Lumb & Jones' Anestesiologia e Analgesia Veterinária* (4th edn). São Paulo, Brasil: Roca. p. 428-454, 2013.

Steffey EP, (1986) Some Characteristics of Ruminants and swine that Complicate Management of General Anesthesia. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 2, 507-516.

Trein TA, Floriano BP, Wagatsuma JT, et al. (2017). Effects of dexmedetomidine combined with ropivacaine on sciatic and femoral nerve blockade in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44, 144-153.

Waterman AE, Nolan A, Livingston A (1987) Influence of idazoxan on the respiratory blood gas changes induced by alpha 2-adrenoceptor agonist drugs in conscious sheep. *Veterinary Record* 121, 105–1070.

CAPÍTULO 3

CONSIDERAÇÕES/CONCLUSÃO (GERAL)

O presente estudo demonstrou um aumento no bloqueio dermatômico no uso do alfa2-adrenergico associado a ropivacaína no bloqueio locorregional, além disso o alfa2-adrenérgico não provocou efeitos adversos pulmonares, como citado em vários trabalhos anteriores com o uso sistêmico do fármaco em ovelhas.

Foi possível observarmos que a associação gera aumento no tempo de bloqueio, mas novos trabalhos são necessários para avaliar intensidade do bloqueio e tempo de analgesia pós bloqueio, além de novos estudos com o uso sistêmico de alfa2-adrenérgicos em ovelhas, para entendermos, limites de doses em vias diferentes e causas principais de efeitos adversos do uso destes fármacos em ovelhas.

903 **IMPACTO ECONÔMICO, SOCIAL, TECNOLÓGICO E/OU**
904 **INOVAÇÃO**

905 O impacto econômico foi positivo, uma vez que foi demonstrado que o uso
906 do alfa2-adrenérgico prolonga o tempo de bloqueio, e pode prolongar o tempo de
907 analgesia residual após o bloqueio, o que faz com que os animais retornem mais
908 rapidamente as suas atividades normais após um procedimento cirúrgico, além de
909 diminuir a possibilidade de imunossupressão por estress.

910 Podemos observar que é uma boa associação para ser utilizada na torina
911 clínica de pequenos ruminantes, visto que são paciente que precisam retornar,
912 pois não são pacientes fáceis de manter em regime de internação.

913

914

915

916

917

918

919

920

921

922

923

924

925

926

927

928

929

930

931

932

933

934

935

936

937

938

939

940

941

ANEXO I - Normas para Publicação



Introduction

Veterinary Anaesthesia and Analgesia (VAA) publishes original, peer-reviewed articles covering all branches of anaesthesia and the relief of pain in animals. Articles concerned with the following subjects related to anaesthesia and analgesia are also welcome:

- the basic sciences,
- pathophysiology of disease as it relates to anaesthetic management,
- equipment,
- intensive care,
- chemical restraint of animals including wildlife and exotic animals,
- welfare issues associated with pain and distress,
- education in veterinary anaesthesia and analgesia.

VAA is making an effort to avoid publication bias and will publish negative studies that have been well-designed and conducted. VAA uses plagiarism-detection software.

Types of article

Full length article These articles usually should aim to be approximately 3500 words with a maximum word count (after review) of 4000 words (introduction through discussion). Normally there should not be more than 30-40 references and 4-6 tables and/or figures. These articles include original experimental or clinical research and meta-analyses. They require a structured abstract with a maximum of 300 words containing the following headings: Objective, Study design, Animals or Animal population, Methods, Results, Conclusions and clinical relevance.

Review articles. Review articles are papers which clarify, summarize and critically evaluate the current literature and should usually have <5000 words. These will normally be invited by the Editors or a member of the Editorial Board, although unsolicited, acceptable material will be considered for publication. Databases and literature search strategy used should be defined in the Material and methods. The abstract should contain no more than 300 words and be structured with the following headings: Objective, Databases used, Conclusions.

Short Reviews--"What is the Evidence?" These are short review articles designed as a platform for discussion and debate of a specific topic or question. They should be from 1500 - 3500 words with approximately 20 references and up to four tables and/or figures (if needed). The abstract should contain no more than 300 words and be structured with the following headings: Objective, Databases used, Conclusions.

Short communications. Short communications describe small or preliminary experiments and the results. They should have a maximum of 2000 words; have ten or fewer references and no more than one figure or table. They require a structured abstract with a maximum of 300 words containing the following headings: Objective, Study design, Animals or Animal population, Methods, Results, Conclusions and clinical relevance.

Case reports (case-based studies; either single or multiple animals). In general, VAA is no longer publishing case reports. In exceptional circumstances, they may be considered. Please contact the Editors prior to submission.

Letters. Letters should not exceed 800 words or 5 references, with one figure or table. These may be descriptions of new equipment, clinical observations, short case reports or comments that the correspondent believes to be of general interest to the readership. VAA does not routinely accept letters for publication criticizing existing publications. Where a reader feels such criticism is justified, they should write (by e-mail) directly to the Editors and they should aim to make their point in an objective, positive and constructive manner. The Editors will decide if or what action is required. The Editors' decision is final.

Other types. Historical notes, editorials, obituaries and book reviews are also published. These are generally invited by the Editors. Editorials usually should contain no more than 2500 words, 25 references and one table and/or figure. Please contact the Editors for more information.

If you need any further help please visit our [Support Center](#).

Submission checklist

You can use this list, **to download as a PDF [here](#)**, to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.



Before You Begin

Ethics in publishing

Please see our information on [Ethics in publishing](#).

A manuscript will be considered for publication only if the work detailed therein:

- Adheres to the [Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare for Veterinary Journals](#) developed by the International Association of Veterinary Editors;
- Follows international guidelines for humane animal treatment as outlined in the [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals \(NRC 2011\)](#) and associated guidelines: the [Euroguide](#), the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act (1986), the [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978)
- The authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed in addition to stating that the experiment was conducted in accordance to national laws.

Human and animal rights

All animal experiments should comply with and be reported according to the [ARRIVE guidelines](#). If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; [Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals](#). Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

Other reporting guidelines

Please refer to the [STROBE statement](#) for observational studies and [PRISMA](#) for systematic reviews and meta-analyses. Further information regarding reporting guidelines for specialized studies can be found on the website of the [Equator Network](#).

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If there are no conflicts of interest then please state this: 'The authors declare no conflict of interest' (if there are multiple authors) or 'The author declares no conflict of interest' if there is one author only. Please include this statement on the title page upon submission. View this link for more information: [About Conflict of Interest Statements](#).

Submission declaration

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see [Multiple, redundant or concurrent publication](#) for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder.

Authorship

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

VAA refers to The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) for the definition of authorship. ICMJE defines authors as those who:

1. Made substantial contributions to the conception and design of, or acquisition of data or analysis and interpretation of data;
2. Drafted the article or revised it critically for important intellectual content;
3. Approved the final version to be published.

Authors should meet conditions 1, 2 and 3. Otherwise they should be mentioned in acknowledgements. Participation in the acquisition of funding alone, translation and/or editing of the manuscript alone or data collection alone does not merit authorship. Except in the case of complex large-scale or multi-center research, the number of authors should normally not exceed six. Please provide a statement on the title page defining the role of each author. For example:

Authors' contributions

MD: data interpretation, statistical analysis and preparation of manuscript; RG: design, data management, and preparation of manuscript.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

For anonymous review, this information should appear on the title page.

Open access

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

This journal has an embargo period of 12 months.

Elsevier Researcher Academy

[Researcher Academy](#) is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.editorialmanager.com/vaa/>



Preparation

Queries

For questions about the editorial process (including the status of manuscripts under review) or for technical support on submissions, please visit our [Support Center](#).

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means that both the reviewer and author name(s) are not allowed to be revealed to one another for a manuscript under review. The identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. [More information](#) is available on our website. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names and affiliations, a complete address for the corresponding author including an e-mail address, Acknowledgements (including funding), Authors' contributions and Conflict of Interest Statement.

Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, and tables) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations. Equipment sources should be included but may be removed for review at the Editor's discretion.

Use of word processing software

Regardless of the file format of the original submission, at revision you must provide us with an editable file of the entire article. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Sections in the body of the manuscript (introduction to discussion) should not be separated by page breaks.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described. Excessive recycling of words from previous manuscripts, including the methods section, will not be allowed. See Elsevier's [Ethics in Research & Publication](#) brochure.

Specify in Materials and methods the ethical review committee approval process and the international, national, and/or institutional guidelines followed. Provide evidence in Materials and methods that the principles of reduction, refinement, and replacement have been met.

Statistics

For help with statistical reporting please refer to the [SAMPL Guidelines](#) which are available on the [Equator Network](#). Further useful information on best practices in reporting sample size calculations in Randomized Controlled Trials in the field of anaesthesia can be found in the following British Journal of Anaesthesia article: '[Pitfalls in reporting sample size calculation in randomized controlled trials published in leading anaesthesia journals: a systematic review](#)'.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section may be appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, and which author will be the corresponding author post-publication. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the pre-publication corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If the first author who is not the corresponding post-publication author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. This information should be provided on the title page upon manuscript submission. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.
- **Acknowledgments (including sources of funding)**
- **Authors' contributions**
- **Conflict of interest statement**

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, references

should not be included in the abstract. Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself. The abstract should be on a separate page and should not exceed 300 words. For original research articles and short communications a structured abstract should be used with the following titles: Objective, Study design, Animals or Animal population, Methods, Results, Conclusions and clinical relevance. For review articles and "What is the Evidence?" articles the abstract should be structured and usually should have the following headings: Objective, Databases used and Conclusions.

Keywords

Up to six keywords or phrases should be listed immediately after the abstract. Ideally they should be [MeSH headings](#).

Please use either British English or American English spelling (ensuring that this is consistent with the spelling used throughout the body of your manuscript) and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations at their first mention in the body of the manuscript (introduction through discussion). Ensure consistency of abbreviations throughout the article. A list of commonly used abbreviations is available [here](#).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should rarely be used. If used, indicate the position of the footnote in the text and present the footnote separately at the end of the article.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Preferred fonts: Arial (or Helvetica), Times New Roman (or Times), Symbol, Courier.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- For Word submissions only, you may still provide figures and their captions, and tables within a single file at the revision stage.
- Please note that individual figure files larger than 10 MB must be provided in separate source files.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Regardless of the application used, when your electronic artwork is finalized, please 'save as' or convert the images to one of the

following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings. Embed the font or save the text as 'graphics'.

TIFF (or JPG): Color or grayscale photographs (halftones): always use a minimum of 600 dpi.

TIFF (or JPG): Bitmapped line drawings: use a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale): a minimum of 600 dpi is required.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., PowerPoint, GIF, BMP, PICT, WPG); the resolution is too low.
- Supply files that are too low in resolution.
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Illustration services

[Elsevier's Author Services](#) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used in the legend.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images, Excel files, or embedded in Word files. Tables should be placed on separate page(s) at the end after the references list or in a separate file. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. The caption should be placed above the table and explain the origin of the data and any table notes should be placed below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

A DOI can be used to cite and link to electronic articles where an article is in-press and full citation details are not yet known, but the article is available online. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: Clutton RE (2017) Recognizing the boundary between heroism and futility in veterinary intensive care. *Vet Anaesth Analg*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2016.11.004> Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Reference Style

Please follow the following guidelines when formatting the reference list in your manuscript:

- Abstracts that are more than two years old should not be used as references. Avoid abstracts as references when at all possible.
- Proceedings should not be used as references.
- References cited within the text that are 'unpublished observations' or 'personal communications' should not be included in the reference list. Authors are responsible for verifying that the information provided under these headings is accurate and approved by the persons concerned. Information from manuscripts that have been submitted but not accepted should be cited as unpublished observations.
- A modified Harvard style should be used in the reference list.
- Cite the author names followed by year of publication: (Jones 1997; Gregory 1999).
- Where there are two authors they should both be included with an ampersand: (Pascoe & Bennett 1999)
- Where there are three or more authors, the first author's name followed by et al. should be used: (Williams et al. 2016).
- If there is more than one reference per year from an author then distinguish with a letter: (Williams et al. 2016a) (Jones et al. 2016a,b)
- A detailed reference list should be supplied on a separate page, listed in alphabetical order of first author names.
- Journal titles should be abbreviated according to the standard forms in the National Library of Medicine, USA, database (MEDLINE or PubMed).
- Book titles should be written out in full.
- An EndNote style download is available [here](#).
- The following are examples of style:

Journal

Argraves WS, Suzuki S (1987) Amino acid sequence of the human fibronectin receptor. *J Cell Biol* 105, 1183-1190.

Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS (2010) Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 71, 1565-1575.

Young LE, Blissitt KJ, Clutton RE et al. (1998) Temporal effects of an infusion of dobutamine hydrochloride in horses anesthetized with halothane. *Am J Vet Res* 59, 1027-1032.

Campagna I, Schwarz A, Keller S et al. (2015) Comparison of the effects of propofol or alfaxalone for anaesthesia induction and maintenance on respiration in cats. *Vet Anaesth Analg* 42, 484-492.

Larenza MP, Ringer SK, Kutter AP et al. (2009a) Evaluation of anesthesia recovery quality after low-dose racemic or S-ketamine infusions during anesthesia with isoflurane in horses. *Am J Vet Res* 70, 710-718.

Larenza MP, Peterbauer C, Landoni MF et al. (2009b) Stereoselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine after constant rate infusion of a subanesthetic dose of racemic ketamine or S-ketamine in Shetland ponies. *Am J Vet Res* 70, 831-839.

Conde Ruiz C, Del Carro A, Rosset E et al. (2015) Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in bitches undergoing elective caesarean section and its effects on puppies: a randomized clinical trial. *Vet Anaesth Analg*. <https://doi.org/10.1111/vaa.12298> [Epub ahead of print].

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6, e1000097.

[No authors listed] (2013) Notice of formal retraction of articles by Dr. Y. Fujii. *Br J Anaesth* 110, 669.

Book

Hall LW, Taylor PM (1994) *Anaesthesia of the Cat* (1st edn), Balliere Tindall, London, UK, pp. 189-193.

Pascoe PJ, Bennett RC (1999) Thoracic Surgery. In: *Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia* (1st edn). Seymour C, Gleed R (eds). BSAVA, UK. pp. 183-196.

Abstract

Portela D, Campoy L, Otero P et al. (2015) Ultrasound-guided thoracic paravertebral injection in dog cadavers. *Vet Anaesth Analg* 42, A55 (abstract).

Web address

Seeler DC, Turnwald GH, Bull KS (1999) From teaching to learning: Part III. Lectures and approaches to active learning. *J Vet Med Educ* 21 <http://scholar.lib.vt.edu/ejournals/JVME/V21-1/Seeler1.html> Last accessed 1 January 2017.

Thesis

Smith GY (1978) Title of thesis. PhD thesis, University. pp. 97-112.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material can support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Please note that such items are published online exactly as they are submitted; there is no typesetting involved (supplementary data supplied as an Excel file or as a PowerPoint slide will appear as such online). Please submit the material together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. If you wish to make any changes to supplementary data during any stage of the process, then please make sure to provide an updated file, and do not annotate any corrections on a previous version. Please also make sure to switch off the 'Track Changes' option in any Microsoft Office files as these will appear in the published supplementary file(s). For more detailed instructions please visit our [artwork instruction pages](#).



After Acceptance

Online proof correction

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Author Services](#). Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is

available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.



Author Inquiries

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also find out [when your accepted article will be published](#).