

MARGARIDA REIS RAMOS LOPES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA CETAMINA, EM
ASSOCIAÇÃO COM A METADONA, NA ANALGESIA
INTRA E PÓS-CIRÚRGICA EM
OVARIOHISTERECTOMIAS ELETIVAS DE CADELAS**

Orientador: Lénio Ribeiro

Co-orientadora: Joana Branquinho

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2015

MARGARIDA REIS RAMOS LOPES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA CETAMINA, EM
ASSOCIAÇÃO COM A METADONA, NA ANALGESIA
INTRA E PÓS-CIRÚRGICA EM
OVARIOHISTERECTOMIAS ELETIVAS DE CADELAS**

Dissertação apresentada para obtenção do Grau de Mestre
em Medicina Veterinária no Curso de Mestrado Integrado em
Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona
de Humanidades e Tecnologias

Constituição do Júri:

Presidente da Mesa: Professora Doutora Ana Maria Munhoz

Arguente: Professor Doutor Luís Antunes

Orientador: Professor Doutor Lénio Ribeiro

Co-orientadora: Dr^a. Joana Branquinho

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2015

Ao meu Pai

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer, em primeiro lugar, ao Professor Doutor Lénio Ribeiro, por me ter orientado durante todo o processo de realização desta dissertação, por todo o apoio e tempo dedicados e conhecimentos transmitidos. Agradeço igualmente à minha co-orientadora, Dr^a. Joana Branquinho, por razões semelhantes, e ainda por me ter proporcionado um estágio fantástico, onde me incentivava diariamente a superar os meus medos, as minhas falhas e a estar numa constante procura da evolução dos meus conhecimentos. Ainda lhe devo todo o gosto e interesse que criei, e fui desenvolvendo, pela área da anestesia, ao longo desta etapa final.

A todos os professores da FMV-ULHT e à instituição em si por me terem proporcionado um curso exemplar, nas melhores condições, e um percurso de aprendizagem muito intenso e produtivo. Deixo um especial agradecimento ao corpo clínico do Hospital Veterinário da FMV-ULHT, nomeadamente ao Dr. António Martinho, Dr^a. Joana Gomes, Joana Bourbon e Nuno França, por me terem apoiado incondicionalmente ao longo de todo o período da realização da parte prática deste estudo.

Ao Professor Doutor Nuno Cardoso e ao corpo clínico do Centro Veterinário Conimbricense pela excelente receção, apoio e transmissão de conhecimentos ao longo do estágio.

Às amigadas que construí ao longo deste curso, que me acompanham diariamente e que preenchem um lugar muito especial na minha vida.

Aos meus pais, que tornaram este sonho realidade, transmitiram-me os valores e educação essenciais à construção da pessoa que sou hoje e me apoiaram incondicionalmente durante todo o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Ao Bruno, muito obrigada por seres a minha metade, o meu refúgio e, principalmente, a pessoa que me incentiva diariamente a construir uma vida maravilhosa. Obrigada por teres estado sempre presente, nos melhores e piores momentos da minha vida.

RESUMO

O reconhecimento e avaliação da dor pós-cirúrgica nos animais tem-se demonstrado um desafio crescente ao longo dos anos.

Este estudo teve como objetivo principal avaliar o contributo do fármaco cetamina, como coadjuvante analgésico, no controlo da nocicepção durante e após a cirurgia de ovariectomia (OVH) em cadelas, utilizando a monitorização de parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e temperatura), e a escala numérica da Universidade do Colorado para avaliação da dor.

Os animais foram divididos, aleatoriamente, em dois grupos: no grupo metadona (GM; n=5) foram pré-medicados com 0,03 mg/kg de acepromazina pela via Intra-muscular (IM) e 0,5 mg/kg de metadona IM, e no grupo metadona e cetamina (GMC; n=5) foram pré-medicados com 0,03 mg/kg de acepromazina IM e 0,5 mg/Kg de metadona IM, utilizando também 1 mg/kg de cetamina IV, 5 minutos antes do início da cirurgia. A avaliação da dor foi realizada 15 minutos, 30 minutos, 1h, 2h e 6h após a cirurgia.

Os resultados deste estudo sugerem que a cetamina, como coadjuvante analgésico, contribui para o controlo da nocicepção durante e após uma OVH, visto que provocou uma melhoria no controlo dos efeitos dos estímulos nociceptivos sobre o sistema cardiovascular (frequência cardíaca e pressões arteriais) e uma diminuição do grau de dor pós-cirúrgica avaliada segundo a Escala de Dor da Universidade do Colorado.

Palavras-chave: analgesia, metadona, cetamina, ovariectomia, cadela, nocicepção.

ABSTRACT

The recognition and assessment of postoperative pain in animals has shown to be a growing challenge over the years.

This study aimed to assess the contribution of ketamine as an adjuvant analgesic, control of nociception during and after ovariohysterectomy (OVH) in bitches, resorting to the monitoring of physiological parameters (heart and respiratory rate, blood pressure and temperature) and the numerical pain scale of University of Colorado.

The animals were randomly separated into two groups: Methadone Group (GM; n=5), premedicated with 0,03 mg/kg of Intramuscular (IM) acepromazine and 0,5 mg/kg of IM methadone, the Methadone and Ketamine Group (GMC; n=5), was premedicated with 0,03 mg/kg of IM acepromazine and 0,5 mg/kg of IM methadone and also 1 mg/kg of IV ketamine, 5 minutes before surgery. Pain assessment was made 15 minutes, 30 minutes, 1 hour, 2 hours and 6 hours after surgery.

The results of this study suggest that ketamine, as an adjuvant analgesic, contributes to the control of nociception during and after an OVH, as has caused an improvement in monitoring the effects of noxious stimuli of the cardiovascular system (heart rate and blood pressure) and a decrease in the degree of post-surgical pain assessed according to the Colorado State University Pain Scale.

Keywords: analgesia, methadone, ketamine, ovariohysterectomy, bitches, nociception.

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACP – Acepromazina

AINE – Anti-inflamatório Não Esteróide

BPM – Batimentos Por Minuto

CAM – Concentração Alveolar Mínima

COX-1 – Cicloxigenase 1

COX-2 – Cicloxigenase 2

ECN – Escala de Classificação Numérica

EDS – Escala Descritiva Simples

EDUC – Escala de Dor da Universidade do Colorado

EDUM – Escala de Dor da Universidade de Melbourne

EDCUB – Escala de Dor Composta da Universidade de Botucatu

EDCUG – Escala de Dor Composta da Universidade de Glasgow

EtCO₂ – Medida de dióxido de carbono ao final da expiração

EVA – Escala Visual Analógica

FC – Frequência Cardíaca

FMV – Faculdade de Medicina Veterinária

FR – Frequência Respiratória

GABA – ácido gama-aminobutírico

GM – Grupo Metadona

GMC – Grupo Metadona e Cetamina

IV – Intravenosa

IM – Intramuscular

kg – kilograma

mg – miligrama

mmHg – milímetros de mercúrio

MPA – Medicação Pré-Anestésica

NMDA – N-metil-D-aspartato

O₂ – Oxigénio

OVH – Ovariohisterectomia

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAM – Pressão Arterial Média

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PCx – Período Cirúrgico

PIC – Pressão Intra-Craniana

PPos – Período Pós-Cirúrgico

PPre – Período Pré-Cirúrgico

RPM – Respirações Por Minuto

SC – Subcutânea

SNC - Sistema Nervoso Central

SpO₂ – Saturação Parcial de Oxigénio

T°C – Temperatura

TRC – Tempo de Repleção Capilar

ULHT – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

µg – micrograma

α – alfa

µ – mu

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. Avaliação da dor	12
1.1.1. Avaliação de dor intra-cirúrgica	13
1.1.2. Avaliação de dor pós-cirúrgica.....	13
1.2. Escalas de avaliação da dor	14
1.3. Tratamento farmacológico da dor	15
1.3.1. Analgésicos	15
1.3.1.1. Opióides	15
1.3.1.2. Anti-Inflamatórios não esteroides.....	17
1.3.2. Coadjuvantes analgésicos	18
1.4. Sedativos e tranquilizantes	20
1.5. Anestésicos de Indução.....	21
1.6. Anestésicos Inalatórios utilizados na manutenção anestésica	22
2. OBJETIVOS.....	24
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	25
3.1. Animais.....	25
3.2. Critérios de Inclusão	25
3.3. Critérios de Exclusão	25
3.4. Cuidados Pré-Cirúrgicos.....	25
3.5. Protocolo Anestésico	26
3.5.1. Medicação Pré-Anestésica	26
3.5.2. Indução Anestésica	26
3.5.3. Manutenção Anestésica	26
3.6. Cuidados Pós-Cirúrgicos	27
3.7. Monitorização dos Animais	27
3.7.1. Período Pré-Cirúrgico	27
3.7.2. Período Cirúrgico.....	28
3.7.3. Período Pós-Cirúrgico	28
3.8. Análise Estatística	29
4. RESULTADOS.....	30
4.1. Frequência Cardíaca	30
4.2. Frequência Respiratória.....	32
4.3. Pressões Sistólica, Diastólica e Média.....	33
4.4. Temperatura.....	36
4.5. Escala de dor.....	37
4.6. Outros parâmetros.....	37
5. DISCUSSÃO	38

6.	CONCLUSÃO	46
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
8.	APÊNDICES	I
9.	ANEXOS.....	VI

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Variação dos valores médios de FC durante medições sucessivas para os dois grupos	31
Figura 2: Variação dos valores médios de FR durante medições sucessivas para os dois grupos	32
Figura 3: Variação dos valores médios de PAS durante medições sucessivas para os dois grupos	34
Figura 4: Variação dos valores médios de PAD durante medições sucessivas para os dois grupos	35
Figura 5: Variação dos valores médios de PAM durante medições sucessivas para os dois grupos	35
Figura 6: Variação dos valores médios de Temperatura durante medições sucessivas para os dois grupos	36
Figura 7: Variação dos valores da Escala de Dor durante medições sucessivas para os dois grupos	37

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I: Comparação emparelhada entre as medições sucessivas de FC e comparação dos dois grupos	30
Tabela II: Comparação emparelhada entre as medições sucessivas de FR e comparação dos dois grupos	32
Tabela III: Comparação emparelhada entre as medições sucessivas de PAS, PAD e PAM e comparação dos dois grupos	33
Tabela IV: Comparação emparelhada entre as medições sucessivas de temperatura e comparação dos dois grupos	36
Tabela V: Comparação emparelhada entre as medições sucessivas da Escala de Dor e comparação dos dois grupos	37

1. INTRODUÇÃO

Anestesia significa exatamente falta de sensação ou sensibilidade, a partir do pressuposto que “an” significa “sem” e “estesia” significa “sensação” (Dugdale, 2010). A anestesia define-se como a perda total de sensibilidade numa parte do corpo ou no corpo todo, normalmente induzida por um fármaco ou fármacos que deprimem a atividade do tecido nervoso tanto periféricamente como centralmente (Muir *et al*, 2007).

O propósito da anestesia é produzir um meio de restrição química conveniente, seguro e efetivo, permitindo a contenção, imobilidade e relaxamento muscular do animal, para que os procedimentos médicos ou cirúrgicos possam ser realizados com o mínimo de stress, dor, desconforto e efeitos secundários para o paciente ou para o anestesta (Jones, 2007; Muir *et al*, 2007).

Os componentes clássicos da anestesia geral são a inconsciência, permitindo que não haja percepção ou memória de nenhuma sensação, a supressão de reflexos, que permite a presença de relaxamento muscular, e a analgesia, que suprime os reflexos a estímulos nocivos (Dugdale, 2010). Assim, foi ganhando relevância o conceito de “anestesia balanceada” em que se pretende produzir uma anestesia segura e eficaz com o recurso a vários agentes anestésicos com diferentes métodos de acção, diminuindo a dose administrada de cada um, e consequentemente os seus efeitos colaterais. Muitas vezes são administrados diferentes fármacos que têm acção em diferentes vias nociceptivas, no sentido de melhorar o resultado final pretendido, sem aumentar a probabilidade e intensidade de efeitos indesejáveis. (Dugdale, 2010).

Quando idealizamos um protocolo anestésico, a componente analgésica é a parte fulcral deste planeamento. Idealmente devemos realizar uma analgesia preventiva que consiste em administrar analgésicos antes de existir qualquer tipo de estímulo nocivo, para assim reduzir ou prevenir a sensibilidade periférica e central, fazendo com que a dor resultante desse estímulo tenha menos intensidade e duração (Dobromylskyj *et al*, 2000b; Dugdale, 2010).

1.1. Avaliação da dor

Embora anteriormente esta área da medicina veterinária tenha sido negligenciada, hoje em dia é reconhecido que para providenciar o melhor cuidado ao paciente há que realizar um controlo adequado da dor (Morton *et al*, 2005). Segundo Epstein *et al*, a avaliação da dor deve ser um componente habitual do exame físico e a dor deve ser considerada o “quarto sinal vital”, a seguir à temperatura, pulso e respiração (Epstein *et al*, 2015).

Segundo Murrell, a analgesia pós-cirúrgica eficaz, que impede o desenvolvimento de estados dolorosos desregulados, só pode ser alcançada com uma boa analgesia pré e intra-cirúrgica, combinada com a avaliação da dor no pós-cirúrgico (Murrell, 2015).

A primeira abordagem à avaliação da dor em animais consiste em determinar a função ou produtividade geral do organismo (por exemplo, ingestão de comida e água ou ganho de peso), a segunda abordagem inclui medições fisiológicas (alteração da concentração do cortisol) e a terceira abordagem consiste na análise do comportamento do próprio animal (Crook, 2014).

1.1.1. Avaliação de dor intra-cirúrgica

A avaliação da dor intra-cirúrgica baseia-se na variação dos efeitos produzidos pelos estímulos nociceptivos durante a cirurgia. A monitorização intra-cirúrgica foca-se em assegurar ao paciente profundidade anestésica ideal com prejuízos fisiológicos mínimos (Haskins, 2007). Alguns autores consideram que um aumento da frequência cardíaca, da frequência respiratória, da pressão sanguínea sistémica, da temperatura corporal, do cortisol plasmático ou dilatação pupilar, são sinais indicativos de presença de dor intraoperatória (Acosta *et al*, 2005; Hellyer *et al*, 2007a; Schuszler *et al*, 2009; Fox, 2014).

1.1.2. Avaliação de dor pós-cirúrgica

O reconhecimento da dor no período pós-cirúrgico é muitas vezes difícil em pequenos animais e a sua avaliação requer tempo e conhecimento do comportamento normal da espécie e do próprio animal em questão (Wagner *et al*, 2003). A abordagem à avaliação da dor pós-cirúrgica deve ser feita com base na observação do animal sem estímulos externos (por exemplo, a orientação do animal dentro da jaula, postura, movimento, expressão facial, nível de atividade e atitude), observação do animal enquanto interage com a pessoa responsável por ele, observação da resposta à palpação da ferida cirúrgica, atribuindo uma pontuação através do uso de uma escala analógica visual dinâmica interativa (Epstein *et al*, 2015). Segundo Reid *et al*, muitos médicos veterinários reconhecem a importância do tratamento da dor aguda no período pós-cirúrgico, não apenas de um ponto de vista humanitário, mas também porque reduz a morbilidade e evita consequências negativas associadas à dor como a imunossupressão, aumento do tempo de internamento e atraso na ingestão de comida, que podem vir a comprometer o sucesso cirúrgico. (Reid *et al*, 2013).

1.2. Escalas de avaliação da dor

Os instrumentos de medição da dor animal assumem a forma de questionários estruturados com metodologia formal de pontuação, que são geralmente preenchidos pelo paciente, ou no caso da medicina veterinária, por um observador (Reid *et al*, 2013). Podem ser usadas escalas de dor multidimensionais que integram observações objetivas e subjetivas para caracterizar a dor de cada paciente (Crook, 2014). Em medicina veterinária os métodos de avaliação da dor em animais domésticos têm sido, em geral, restritos ao uso de escalas de classificação unidimensionais desenvolvidos para o uso no homem, ou seja, a escala descritiva simples, a escala de classificação numérica e a escala visual analógica (Holton *et al*, 2001).

Segundo Anil *et al*, na escala visual analógica (EVA) o observador marca um ponto numa linha de 100 mm, indicando “sem dor” numa das extremidades e “dor insuportável” na outra, sendo a distância entre a extremidade “sem dor” e o ponto marcado, o nível de dor; a escala de classificação numérica (ECN) é semelhante à primeira, mas o observador assinala a intensidade da dor através de um valor numérico de 0 a 10; a escala descritiva simples (EDS) consiste em 4 ou 5 expressões usadas para descrever vários níveis de intensidade de dor (sem dor, dor ligeira, dor moderada e dor severa), sendo atribuído um valor a cada expressão (Anil *et al*, 2002).

As ECN podem ser expandidas de modo a terem categorias de comportamentos, e dentro de cada categoria são atribuídos pontos para os diferentes comportamentos observados, criando assim escalas de classificação numéricas categorizadas, como por exemplo, a escala de dor da Universidade de Melbourne (EDUM) e a escala de dor da Universidade do Colorado (EDUC) (White, 2014). A EDUM é composta por seis grandes categorias (dados fisiológicos, resposta à palpação, atividade, estado mental, postura e vocalização), sendo cada uma delas dividida em três ou mais níveis e atribuído um peso numérico diferente (Hansen, 2003) e na qual se obtém uma pontuação entre 0 e 27 (Hellyer *et al*, 2007b). Segundo Holton *et al*, a EDUC baseia-se em oito categorias de comportamento e sinais fisiológicos considerados indicativos de dor: conforto, movimento, aparência, comportamento sem interação, comportamento interativo, vocalização, frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR), sendo a cada categoria atribuída uma pontuação de 0 a 4 e a pontuação total a soma de todas as categorias (Holton *et al*, 2001).

Foram desenvolvidas também escalas compostas multidimensionais para avaliar a dor aguda em cães, como é o caso da escala de dor composta da Universidade de Glasgow (EDCUG) que se baseia num curto questionário que oferece meios práticos e sensíveis para avaliar o conforto do paciente e a sua resposta à terapia analgésica e a dor aguda em gatos,

como é o caso da escala de dor composta da Universidade de Botucatu (EDCUB) (Price & Nolan, 2007; Epstein *et al*, 2015). Na EDCUG são avaliadas as categorias comportamentais de postura, conforto, vocalização, atenção com a ferida, comportamento e resposta em relação aos seres humanos, mobilidade e resposta ao toque (Hellyer *et al*, 2007b).

1.3. Tratamento farmacológico da dor

1.3.1. Analgésicos

1.3.1.1. Opióides

Os opióides são fármacos que se podem dividir em agonistas totais dos recetores *mu* (morfina, fentanil, remifentanil, hidromorfona, metadona e oximorfona), que são analgésicos potentes para dor moderada a severa, agonistas parciais dos recetores *mu* (buprenorfina), que são analgésicos mais fracos para dor média a moderada e antagonistas dos recetores *mu*, sendo agonistas dos recetores *kappa* (butorfanol), que tem um bom efeito sedativo mas tem fraco poder analgésico (Shafford, 2013). O agente reversor dos opióides é a naloxona, que é um antagonista puro com afinidade para os três recetores opióides e com uma curta duração de ação (Carroll, 2007, Dugdale, 2010).

A metadona é um opióide sintético agonista dos recetores *mu* com propriedades farmacológicas qualitativamente semelhantes às da morfina mas possui afinidade para os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) (Lamont & Mathews, 2007). É possível que o tratamento ou prevenção da dor aguda em cães com metadona seja superior a outros opióides devido à sua ação adicional nos recetores NMDA e potencial redução da sensibilização central face à nocicepção, para além do facto desta reduzir a recaptação de serotonina e noradrenalina o que contribui para o efeito anti-nociceptivo (White, 2014). Segundo Spinoso *et al*, a metadona tem uma duração de efeito consideravelmente maior do que a morfina, apresentando um tempo de meia-vida plasmática de cerca de 15 a 20 horas e tem vindo a ser amplamente utilizada em cães como medicação pré-anestésica (MPA), especialmente quando se utiliza barbitúricos (Spinoso, 2006). A metadona pode ser administrada pela via intravenosa (IV) sem provocar a libertação de histamina e não se conhecem metabolitos ativos. Tem uma alta potência e extensa duração de ação que lhe conferem características interessantes (Carroll, 2007; Lamont & Mathews, 2007).

O pico de efeito da metadona é atingido aos 20-30 minutos por via intramuscular (IM) e 2-5 minutos IV e a sua duração quando dada em bolus é de 4 horas (Kerr, 2007).

Segundo alguns autores, a metadona não tende a causar vômito, ao contrário da morfina, provavelmente por ser muito lipossolúvel e atravessar a barreira hemato-encefálica rapidamente produzindo um efeito antiemético no centro do vômito; esta alta lipossolubilidade será também responsável por um pico de ação mais rápido do que a

morfina (Kerr, 2007; Dugdale, 2010). Em cães saudáveis e sem dor, é frequente observar o fenómeno de “panting” após administração de agonistas puros dos recetores mu, como é o caso da metadona, que ocorre secundariamente a uma alteração no centro da termorregulação (Kerr, 2007). Este opióide pode ter alguns efeitos negativos no sistema hemodinâmico, causando uma diminuição da frequência cardíaca através da estimulação no nervo vago (sistema parassimpático), contudo, não demonstra uma depressão respiratória clinicamente relevante (Murrell, 2007).

A administração de metadona, na dose de 0,3 mg/kg, pelas vias IM e IV, promove alterações cardiorrespiratórias discretas e poucos efeitos adversos, não sendo indicado o seu uso pela via parenteral em animais debilitados ou suscetíveis a instabilidades cardiovasculares (Pereira *et al*, 2013). Segundo um estudo realizado por Bernardi *et al*, a administração de metadona pela via epidural resultou em menor necessidade de fármacos analgésicos no período pós-cirúrgico, e numa analgesia mais prolongada, quando comparada à via IM (Bernardi *et al*, 2012).

Monteiro *et al*, no estudo onde avaliou o efeito da acepromazina em associação com quatro opióides diferentes (metadona, morfina, butorfanol e tramadol), concluiu que o grau de sedação da associação acepromazina/metadona foi o mais intenso entre os quatro tratamentos e aparentemente resultou numa melhor analgesia (Monteiro *et al*, 2009). A administração de metadona intramuscular foi associada com o fenómeno “panting” e com uma diminuição da FC nas três doses utilizadas neste estudo, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg e 1.0 mg/kg (Menegheti *et al*, 2014). A metadona isoladamente produz sedação média e uma alta prevalência de “panting” mas quando combinada com acepromazina ou xilazina o grau de sedação é maior, verificando-se menos esse efeito secundário (Monteiro *et al*, 2008). Segundo Credie *et al*, num estudo que avaliou os efeitos da metadona na concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano, em cães, concluiu que, dependendo da dose, a metadona reduz a CAM do isoflurano e a necessidade do efeito do anestésico inalatório foi reduzida ao longo de 5 horas após a administração do opiáceo (Credie *et al*, 2010). Casos apresentados num estudo de medicina humana mostraram uma redução de 50% ou mais da intensidade algica durante o período do tratamento após o uso da metadona, com doses que podem ser consideradas baixas (Juver *et al*, 2005). A metadona demonstra uma boa relação custo-benefício, pois apresenta a mesma ou superior eficácia quando comparada a outros opióides, com menor custo e morbidade. Representa por isso uma alternativa efetiva e pode melhorar o controlo da dor em alguns pacientes refratários a outros opióides como a morfina, principalmente os portadores de dor neuropática (Ribeiro *et al*, 2002). Num estudo comparativo de medicina humana, demonstrou-se que o grupo que recebeu metadona durante a indução anestésica numa cirurgia cardíaca teve uma menor necessidade de

opióides no período pós-cirúrgico do que o grupo que recebeu morfina (Udelsmann *et al*, 2011). Segundo Simoni *et al*, também num estudo realizado em medicina humana, em intervenções cirúrgicas laparoscópicas sob anestesia total intravenosa, com uso de remifentanil, o uso de metadona foi mais eficaz no controlo da dor pós-cirúrgica do que o uso de clonidina, pois a metadona mostrou diminuir a incidência de dor sem prolongar o tempo de recuperação e diminuindo a incidência de vômitos e náuseas (Simoni *et al*, 2009). Num estudo em gatos realizado por Manfrinate *et al*, foi possível observar que não houve alteração na FC antes e após a MPA, em ambos os grupos (acepromazina com metadona e acepromazina com morfina), porém houve uma redução nesta variável no período operatório quando foi utilizada a associação de metadona, propofol e halotano, em relação aos valores obtidos 15 minutos após a MPA (Manfrinate *et al*, 2009).

1.3.1.2. Anti-Inflamatórios não esteroides

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são responsáveis por bloquear a síntese das prostaglandinas através da inibição das enzimas cicloxigenase 1 (COX-1) e cicloxigenase 2 (COX-2) que são responsáveis pela produção de células inflamatórias usadas na transdução nociceptiva da dor (Muir *et al*, 2007; Lamont & Mathews, 2007). Os AINEs e os opióides podem ser combinados para produzir uma melhor analgesia (Kerr, 2007), devido aos seus efeitos analgésicos e longa duração de ação, os AINEs são por isso uma escolha primária para dor aguda e crónica em casos onde não existe uma contraindicação para a sua utilização (Lamont & Mathews, 2007).

O Meloxicam é um dos AINEs mais utilizados em veterinária e classifica-se como um inibidor seletivo da COX-2 (Lamont & Mathews, 2007). O meloxicam pode ser administrado por via IV ou subcutânea (SC), é usado tanto no período pré-cirúrgico como no pós-cirúrgico. O seu poder analgésico é superior e mais duradouro comparativamente aos opiáceos agonistas parciais ou agonistas/antagonistas (Kerr, 2007). Segundo Dobromylskyj *et al*, os cães são particularmente sensíveis aos efeitos adversos renais e gastrointestinais dos AINEs durante um período de hipotensão (Dobromylskyj *et al*, 2000a). O meloxicam é antipirético e analgésico mas pode provocar ulceração gastrointestinal e necrose papilar do rim (Muir *et al*, 2007). Se ocorrerem sinais de hemorragia como hematémese, melena, membranas pálidas ou depressão, a terapia deve ser descontinuada até a causa ser determinada (Dobromylskyj *et al*, 2000a). Para minimizar os riscos dos AINEs deve ser feita uma seleção do paciente (ter cuidado em casos de desidratação, hipovolémia, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão e doença renal, cardíaca ou hepática), dar instruções claras e por escrito aos clientes, para que possam reconhecer os sinais adversos antecipadamente, monitorizar analiticamente os pacientes com alguma regularidade,

administrar gastroprotectores e otimizar ao máximo a dose a administrar, não devendo ultrapassar os 2-3 dias de tratamento para dor pós-cirúrgica (Lamont & Mathews, 2007; Epstein *et al*, 2015). Segundo Muir *et al*, as principais indicações deste AINE são animais com artrite crónica e dor média peri-operatória em cães (Muir *et al*, 2007).

1.3.2. Coadjuvantes analgésicos

Os agonistas alfa-2-adrenérgicos, antagonistas do recetor NMDA, antidepressivos, anticonvulsivos, entre outros, são considerados coadjuvantes analgésicos e definem-se como fármacos que têm outras funções para além de controlar a dor, mas que possuem ação analgésica em determinadas condições dolorosa, estando a ser cada vez mais utilizados como adjuvantes aos analgésicos ditos tradicionais (opióides, AINEs e anestésicos locais) durante o período peri-operatório (Lamont & Mathews, 2007).

A cetamina além de ser um anestésico dissociativo antagonista dos recetores NMDA é também um coadjuvante analgésico, que se for utilizado em doses muito baixas (sub anestésicas), pode contribuir substancialmente para o controlo da dor (Kerr, 2007; Lamont & Mathews, 2007; Lin, 2007; Dugdale, 2010). A anestesia dissociativa é um estado do SNC caracterizado por catalepsia, analgesia e consciência alterada (Muir *et al*, 2007). Neste estado ocorrem graus variados de hipertonia e movimentos músculo-esqueléticos intencionais ou reflexos, independentemente do estímulo cirúrgico, podendo ainda assim haver analgesia somática intensa de duração variável (Lin, 2007). Com anestésicos dissociativos os olhos permanecem abertos, as pupilas midriáticas e pode não haver perda de reflexos protetores como o palpebral, conjuntival, corneal e de deglutição, sendo por estes motivos difícil de utilizar estes sinais na monitorização da profundidade anestésica durante a cirurgia (Spinosa *et al*, 2006; Muir *et al*, 2007). Segundo alguns autores, os dissociativos são usados em combinações multimodais anestésicas para evitar alguns efeitos adversos nos cães, tais como aumento da tonicidade muscular, movimento espontâneo, excitação no acordar e, ocasionalmente, convulsões (Lin, 2007; Sager, 2012).

Os efeitos que podem ocorrer a nível do SNC são, o aumento da pressão intracraniana (PIC), aumento do fluxo sanguíneo cerebral, aumento do fluído cerebroespinal, delírio na recuperação anestésica, ataxia, aumento da atividade motora, hiperreflexia, sensibilidade ao toque e, às vezes, agitação e tremores (Kästner, 2007; Lin, 2007). Quanto ao sistema respiratório podem existir alterações como sialorreia, aumento das secreções do trato respiratório e alteração do padrão respiratório mas não se verifica uma depressão respiratória significativa (Lin, 2007; Muir *et al*, 2007; Dugdale, 2010). Quando administrada IV, pode provocar uma apneia transitória (Evans & Wilson, 2007). Pode haver também aumento da frequência cardíaca, do tónus vascular, da pressão arterial média (PAM), do

débito cardíaco e dos requisitos de oxigénio (O₂) por parte do miocárdio devido aos efeitos simpaticomiméticos, com inibição do sistema nervoso parassimpático (Dugdale, 2010). Segundo Lin, estes efeitos cardiovasculares são minimizados ou bloqueados pelo fornecimento concomitante de anestésicos inalatórios (Lin, 2007).

A cetamina deve ser evitada em pacientes com epilepsia, com aumento da PIC, com insuficiência hepática ou renal, pois pode aumentar o tempo de biotransformação do fármaco. Deve também ser utilizada com precaução em pacientes com lesão na córnea pois quando o tônus muscular está aumentado, a pressão intra-ocular (PIO) também estará elevada, podendo conduzir à expulsão de conteúdo intra-ocular (Lin, 2007). Segundo Sager, a cetamina deve ser usada com cuidado em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e cardiomiopatia dilatada (CMD) devido aos seus efeitos negativos no sistema cardiovascular e necessidades de consumo de oxigénio pelo miocárdio, também deve haver precauções em pacientes com obstrução urinária devido à diminuição da filtração glomerular e possível dano renal secundário (Sager, 2012).

Segundo Spinosa *et al* e Dugdale, a cetamina é quimicamente designada como 2-(O-clorofenil)-2-(metil-amino)-ciclo-hexanona e a sua forma comercialmente utilizada é uma mistura balanceada dos seus isómeros S(+), com potente efeito analgésico, e R(-), com pouco efeito analgésico e associado a efeitos excitatórios/psicomiméticos (Spinosa, 2006; Dugdale, 2010).

A cetamina administrada por via IV demora apenas 30 a 90 segundos a iniciar a sua ação (Kästner, 2007). A duração de ação varia entre 15 e 20 minutos quando administrada em bolus IV (Lin, 2007; Sager, 2012).

Os recetores NMDA estão envolvidos nas respostas hiperálgicas após lesão tecidual periférica e inflamação, o que sugere que a cetamina é eficaz para diminuir a dor que se segue ao trauma tecidual, podendo assim ser administrada, por exemplo, em doses sub-anestésicas de 1-2 mg/kg, para obter analgesia durante uma cirurgia e/ou no pós-cirúrgico (Carroll, 2007; Lin, 2007; Dugdale, 2010).

Administrar cetamina a doses baixas é uma estratégia para contrariar frequências cardíacas muito baixas durante anestésias com medetomidina ou em casos onde a atropina não teve sucesso (Kerr, 2007).

A combinação de cetamina com propofol produz uma recuperação rápida e uma boa analgesia no período pós-cirúrgico (Ravasio *et al*, 2012). Slingsby & Waterman-Pearson, publicaram um estudo que demonstrou que quando é administrada cetamina a cães antes de uma OVH, o resgate analgésico pós-cirúrgico necessário é menor do que quando não é administrada (Slingsby & Waterman-Pearson, 2000). O uso preventivo da cetamina IM, isolada ou em associação à morfina, promoveu efeito analgésico superior à

morfina e, desta forma, a cetamina pode ser utilizada como fármaco preventivo único para analgesia pós-operatória em cadelas submetidas à OVH, representando uma opção no manejo da dor pós-operatória nestas circunstâncias (Almeida *et al*, 2013). Segundo um estudo realizado por Solano *et al*, seis concentrações diferentes de cetamina plasmática permitiram uma redução na CAM do isoflurano mas as altas concentrações revelaram efeitos adversos como salivação, regurgitação, midríase, aumento da temperatura corporal e movimentos espontâneos (Solano *et al*, 2006).

Com o objetivo de permitir um melhor manejo pré-cirúrgico dos animais, diminuir a dose dos fármacos anestésicos na indução e manutenção, e permitir um melhor despertar, os animais devem ser pré-medicados com fármacos sedativos e tranquilizantes.

1.4. Sedativos e tranquilizantes

Os sedativos utilizados em medicina veterinária são as fenotiazinas (acepromazina) e butirofenonas (azaperona), os agonistas α_2 (xilazina, medetomidina, detomidina e romifidina), os antagonistas α_2 (tolazolina, ioimbina e atipamezol), os fármacos benzodiazepínicos (diazepam e midazolam) e os antagonistas benzodiazepínicos (flumazenil) (Lemke, 2007).

As fenotiazinas além de produzirem tranquilização, sedação e relaxamento muscular, têm ainda efeito antiemético, antiarrítmico e anti-histamínico, e potenciam os fármacos analgésicos no seu efeito sedativo. É também importante referir que as fenotiazinas são metabolizadas no fígado (Muir *et al*, 2007).

A acepromazina (ACP) é um dos tranquilizantes mais utilizados na prática de pequenos animais (Lemke, 2007). É um fármaco da família das fenotiazinas, tranquilizante irreversível, que deve ser usado em pacientes estáveis, jovens e saudáveis e demora cerca de 30 a 40 minutos a fazer efeito, apresentando uma duração de ação de 3 a 4 horas, podendo em alguns casos existir uma sedação residual entre 6 e 8 horas (Dugdale, 2010; Keefe, 2012). É um dos tranquilizantes mais usados em medicina veterinária e é a fenotiazina mais potente que produz uma sedação a doses relativamente baixas, produzindo relaxamento muscular sem qualquer efeito analgésico (Lemke, 2007; Shafford, 2013). O seu uso clínico está normalmente restringido a animais saudáveis e pode ser administrada como único fármaco, como tranquilizante para procedimentos de diagnóstico não dolorosos (Lemke, 2007). Vulgarmente utiliza-se em combinação com opióides, que provoca um estado de neuroleptoanalgesia caracterizado por sedação e potente analgesia (Sager, 2012; Driessen & Zarucco, 2014).

A sua utilização na medicação pré-anestésica para facilita a colocação de cateteres intravenosos e reduz as doses de anestésicos injetáveis e inalatórios necessários para a indução e manutenção anestésica (Lemke, 2007). Esta fenotiazina pode diminuir a frequência respiratória mas pouco ou nada afeta os valores de gases sanguíneos (PCO_2 , PO_2), o pH arterial e a saturação de oxi-hemoglobina, pelo contrário, os efeitos gastrointestinais e urogenitais podem ser significativos (Lemke, 2007). O efeito cardiovascular mais comum é a vasodilatação periférica devido ao bloqueio alfa-adrenérgico que resulta numa diminuição da pressão arterial (Sager, 2012). Podem ser observados ainda outros efeitos secundários como taquicardia ou, raramente, bradicardia, hipotensão, hipotermia, inibição da agregação plaquetária, convulsões, ataxia, excitação e efeitos extrapiramidais em cães idosos (Lemke, 2007; Muir *et al*, 2007).

1.5. Anestésicos de Indução

Os anestésicos injetáveis classificam-se como barbitúricos - tiaminal sódico, tiopental sódico, meto-hexital sódico, pentobarbital sódico e fenobarbital sódico; e não barbitúricos - compostos imidazólicos (etomidato e metomidato), alqui-fenóis (propofol), neuroesteróides (acetato de alfadolona e alfaxalona), hidrato de cloral, cloralose, uretano e sulfato de magnésio (Spinosa *et al*, 2006; Branson, 2007). A indução anestésica IV é normalmente realizada com propofol, etomidato, combinações de dissociativos com benzodiazepinas ou tiopental e tem como vantagens ser um método de indução que provoca rápida perda de consciência e facilidade de entubação endotraqueal (Bednarski, 2007). Os principais objetivos da indução anestésica são alcançados por administração IV do fármaco e consistem em permitir uma transição suave para a inconsciência, produzir o mínimo stress/excitação, produzir a mínima depressão cardiorrespiratória, com um rápido controlo da via aérea do paciente e uma transição suave para o fármaco de manutenção anestésica, que é normalmente um agente volátil (Shafford, 2013).

O propofol (2,6-dilsopropilfenol) possui um elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas e a depuração e distribuição são rápidas, o que faz com que os períodos de indução, manutenção e recuperação da anestesia sejam rápidos (Spinosa *et al*, 2006; Branson, 2007; Muir *et al*, 2007). Segundo Branson, o metabolismo rápido e a mínima acumulação fazem com que este anestésico seja adequado à anestesia total intravenosa (Branson, 2007). O propofol interage com recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA) do SNC produzindo sedação e hipnose (Muir *et al*, 2007; Sager, 2012). O seu início de ação é e apenas 60 a 90 segundos após a administração IV e tem uma duração de cerca de 10

minutos, em cães mais velhos a dose necessária para a indução tende a diminuir (Kästner, 2007).

O propofol provoca uma rápida e suave indução seguida de um curto período de inconsciência, podendo ocorrer uma apneia breve e hipercapnia, e é habitualmente injetado num único bolus para indução de anestesia geral em cães e gatos para possibilitar a entubação e o início da anestesia volátil (Branson, 2007; Dugdale, 2010). É aconselhável proporcionar uma adequada pré-oxigenação para evitar cianose (Dugdale, 2010). Segundo um estudo realizado por Erfourth *et al*, o propofol pareceu ser uma escolha segura para induzir a anestesia em cães durante procedimentos de radioterapia diários (Erfourth *et al*, 2012). O propofol tem propriedades anticonvulsivas, mas mesmo assim podem ocorrer sinais excitatórios, tais como, mioclonia, pedalagem, opistótono e nistagmos durante a indução e recuperação anestésicas (Kästner, 2007; Dugdale, 2010). A hipotensão sistêmica pode ocorrer, mais marcada nos primeiros 2 minutos de indução, por redução da resistência vascular periférica e débito cardíaco, devendo assim ser evitado em pacientes com função cardiovascular comprometida, nos pacientes geriátricos ou em estados de choque hipovolêmicos (Spinosa *et al*, 2006; Kästner, 2007; Dugdale, 2010). Também deve ser evitado em casos de hiperlipemia e pancreatite (Kästner, 2007). Efeitos adversos como vômitos, espirros ou pedalar ocorrem em 15% dos casos e podem ser reduzidos através da administração de acepromazina ou agonistas α_2 (Branson, 2007). O propofol provoca diminuição da PIC por diminuição da circulação sanguínea e consumo metabólico de O_2 cerebral, causada pela vasoconstrição arterial cerebral (Kästner, 2007; Dugdale, 2010; Sager, 2012). As anestésias repetidas com propofol (mais de 3 dias consecutivos) podem promover a formação de corpos de Heinz, anorexia, diarreia, edema facial, depressão, recuperação mais longa e pode induzir uma lesão oxidativa nas hemácias, sobretudo em felinos (Branson, 2007; Kästner, 2007).

1.6. Anestésicos Inalatórios utilizados na manutenção anestésica

O anestésico volátil ideal deve ser: não inflamável/explosivo, estável em armazenamento, não reagir com o material do sistema de ventilação ou vaporizador, não tóxico ou irritante para os tecidos, ter a mínima metabolização possível, ter uma indução e recuperação sem excitação, permitir um rápido controlo da profundidade anestésica (por ter baixa solubilidade sanguínea), apresentar poucos efeitos cardiorrespiratórios e não ter toxicidade hepática e renal (Muir *et al*, 2007).

Os anestésicos gerais inalatórios utilizados em medicina veterinária são o halotano, o enflurano, o desflurano, o isoflurano e o sevoflurano, sendo os dois últimos os mais

utilizados (Spinosa *et al*, 2006). As vantagens dos anestésicos voláteis são: possibilidade de serem administrados em conjunto com O₂ através de um tubo endotraqueal ou máscara facial, o isoflurano e sevoflurano atuam rapidamente, produzem menos sensibilidade cardíaca às catecolaminas e são minimamente metabolizados pelo fígado (Matthews, 2007).

O isoflurano é considerado o anestésico volátil mais utilizado em medicina veterinária (Steffey & Mama, 2007). Causa anestesia sem analgesia, vasodilatação cerebral e diminuição da pressão sanguínea, daí haver um aumento compensatório da frequência cardíaca sem grande alteração no débito cardíaco (Smith, 2008). Este anestésico produz um aumento na PIC e na circulação sanguínea cerebral e tem um efeito depressor cardiovascular e respiratório, dose-dependente (Matthews, 2007; Sager, 2012). Segundo Matthews, como o isoflurano é muito menos solúvel do que o halotano, a indução e a recuperação anestésicas são mais rápidas com o isoflurano (Matthews, 2007). Os riscos de utilizar isoflurano baseiam-se na possibilidade deste provocar hipoventilação, hipotensão, hipotermia e não ter poder analgésico (Shafford, 2013). Menos de 1% do isoflurano é metabolizado pelo paciente visto que a maioria é expirado, fazendo com que este anestésico seja uma boa escolha para pacientes com disfunção hepática ou renal (Spinosa *et al*, 2006; Matthews, 2007). Segundo Matthews, o isoflurano está indicado em pacientes geriátricos, com alguma disfunção orgânica e em animais exóticos (Matthews, 2007).

Para a comparação das potências anestésicas dos anestésicos gerais inalatórios, introduziu-se a unidade denominada CAM, que pode ser definida como a concentração alveolar mínima de anestésico, a 1 atmosfera de pressão, que produz imobilidade em 50% dos seres vivos submetidos a estímulos dolorosos, querendo isto dizer que os restantes 50% incluem as situações variáveis ligadas ao animal ou a fármacos utilizados no protocolo anestésico escolhido (Spinosa *et al*, 2006). A CAM do isoflurano em cães é de 1,28% (Matthews, 2007). A potência da CAM está diretamente relacionada com a solubilidade lipídica do cérebro (Dugdale, 2010). A potência anestésica dos anestésicos voláteis é inversamente proporcional à CAM e é importante referir que esta unidade é determinada em animais saudáveis, sob condições de laboratório e na ausência de outros fármacos (Steffey & Mama, 2007).

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

- 1) Avaliar o contributo da cetamina como coadjuvante analgésico no controlo da nociceção durante OVHs em cadelas;
- 2) Verificar se a associação de metadona com cetamina, em doses analgésicas, origina uma melhoria no controlo dos efeitos dos estímulos nociceptivos durante a cirurgia em comparação com a administração da metadona isoladamente;
- 3) Recolher dados de monitorização anestésica que permitam avaliar os efeitos produzidos pela introdução da cetamina no protocolo analgésico;
- 4) Avaliar se existem diferenças no grau de dor na recuperação anestésica entre os dois protocolos utilizados durante as 6 horas de recobro da cirurgia.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem-Estar Animal da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV) da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (ULHT) (número de processo 59-2014).

3.1. Animais

Todos os animais estudados foram submetidos a cirurgia de OVH realizada no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias entre os meses de Setembro de 2014 e Março de 2015.

Foram incluídos no estudo 10 animais que receberam de forma aleatória e não identificada pelos autores deste trabalho, os seguintes protocolos anestésicos: 5 animais receberam metadona na MPA como analgésico único, e os outros 5 receberam metadona na MPA e cetamina, 5 minutos antes do início da cirurgia, como coadjuvante analgésico. O primeiro grupo foi designado Grupo Metadona (GM) e o segundo grupo foi designado Grupo Metadona e Cetamina (GMC).

3.2. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo animais saudáveis, do sexo feminino, com peso entre 10 e 30kg e idades entre 1 e 6 anos, apresentando um exame físico completo normal e parâmetros analíticos base com valores dentro da normalidade (Micro-hematócrito, Proteínas Totais e Glucose).

3.3. Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram quaisquer complicações anestésicas, como hipotensão, hipercapnia e utilização de outros fármacos analgésicos durante a cirurgia, complicações cirúrgicas, sinais de doença, parâmetros analíticos base alterados, assim como presença de cio, gestação ou lactação.

3.4. Cuidados Pré-Cirúrgicos

Os animais foram admitidos no Hospital Veterinário da FMV-ULHT no dia anterior à cirurgia e permaneceram em jaulas individuais até ao momento da intervenção. Foi realizado um jejum hídrico e alimentar de 8 horas e após a chegada dos animais ao hospital

procedeu-se a um exame físico geral e à colheita de sangue para fazer a medição dos parâmetros analíticos base.

A preparação dos animais começou pela tricotomia da região cranial do antebraço de maneira a expor a veia cefálica onde se colocou um cateter de 20 Gauge após ser realizada a anti-sépsia do local com álcool etílico a 96%. Administrou-se fluidoterapia, na taxa de 5 ml/kg/hora, com uma solução estéril de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% (Soro Fisiológico Braun Vet[®], B. Braun, Alemanha).

3.5. Protocolo Anestésico

3.5.1. Medicação Pré-Anestésica

Todos os animais foram pré-medicados com acepromazina (Calmivet[®], Vétoquinol, Portugal) na dose de 0,03 mg/kg por via IM e metadona (Semfortan[®], Esteve, Portugal) na dose de 0,5 mg/kg, também por via IM, ambos na mesma seringa.

Neste período foi também administrado meloxicam (Metacam[®], Boehringer Ingelheim, Alemanha) na dose de 0,2 mg/kg, por via SC.

3.5.2. Indução Anestésica

A indução anestésica foi realizada 30 minutos após a MPA, com propofol (Propofol[®] Lipuro 1%, B. Braun, Portugal) na dose de 2-4 mg/kg, por via endovenosa.

Quando presente o relaxamento da região mandibular e a perda do reflexo laringotraqueal foi realizada a entubação endotraqueal. Foram utilizados tubos endotraqueais de dimensões entre 6,5 e 10, de acordo com o peso do animal, que se conectaram a um sistema respiratório circular.

Logo após a entubação e conexão ao sistema respiratório, com administração de O₂ e isoflurano, foi realizada uma tricotomia ampla da área cirúrgica desde o apêndice xifoide até ao púbis e foram realizadas as primeiras lavagens da região abdominal, ainda na sala de preparação cirúrgica.

3.5.3. Manutenção Anestésica

Os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre uma manta térmica e foi realizada a anti-sépsia do paciente com recurso a compostos alcoólicos.

Cinco minutos antes da incisão na pele, foi administrada a cetamina (Imalgéne 1000[®], Merial, Portugal) na dose de 1 mg/Kg, por via IV a 5 dos 10 animais, de forma aleatória e por um operador alheio ao estudo, sem que nenhum dos intervenientes no estudo soubessem se tinha ou não sido administrado este fármaco. Os animais foram todos colocados em ventilação mecânica assistida (Model 2002IE[®], Hallowell EMC, E.U.A.).

A manutenção da anestesia foi efetuada com isoflurano (IsoVet®, B. Braun VetCare SA, Espanha) em O₂ a 100%, numa dose suficiente e constante para manter o animal num plano anestésico moderado, onde não deve existir movimento espontâneo nem reflexo palpebral, a tonicidade muscular deve ser moderada, a posição do globo ocular deve ser ventromedial e o tamanho da pupila mais pequeno do que o normal.

Quando terminada a cirurgia através da sutura intradérmica, foi interrompido o fornecimento de isoflurano e realizou-se o desmame da ventilação mecânica de modo a induzir a ventilação espontânea. Quando os animais demonstraram sinais indicativos de despertar da anestesia desconectou-se o tubo endotraqueal do sistema de anestesia volátil e assim que indicada foi realizada a extubação endotraqueal.

3.6. Cuidados Pós-Cirúrgicos

Após a cirurgia os animais foram transportados para a Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital, onde foram colocados em jaulas individuais. Foram posicionados em decúbito lateral direito e aquecidos com o auxílio de um cobertor e botijas de água quente. A sala encontrava-se a uma T°C de 25°C, e sempre que possível foi-lhes proporcionado um ambiente silencioso e calmo.

3.7. Monitorização dos Animais

A monitorização dos animais neste estudo foi dividida em três períodos:

- Período Pré-Cirúrgico (PPre): compreendido entre a chegada do animal ao hospital e o seu transporte para a sala de cirurgia;
- Período Cirúrgico (PCx): compreendido entre a colocação das pinças de backaus e a finalização da sutura intradérmica;
- Período Pós-Cirúrgico (PPos): compreendido entre o final da cirurgia e 6 horas após a cirurgia.

O desenho do estudo está esquematizado no Apêndice I.

3.7.1. Período Pré-Cirúrgico

No período pré-cirúrgico foram selecionados 4 momentos de recolha de dados: 15 minutos antes da administração da MPA (PPre₀), imediatamente após a administração da MPA (PPre₁), 15 minutos depois da administração da MPA (PPre₂) e durante a fase de indução com propofol (PPre₃).

Nos 4 momentos do período pré-cirúrgico os dados recolhidos foram: FC em batimentos por minuto (bpm) obtida através do método de auscultação por estetoscópio (Littman®, 3M, E.U.A.), FR em respirações por minuto (rpm) obtida através do método visual, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) em milímetros de mercúrio (mmHg) obtidas através do método oscilométrico (petMAP®*graphic*, Ramsey Medical, Inc, E.U.A.), pulso arterial através do método de palpação, cor das mucosas através do método visual, Tempo de Repleção Capilar (TRC) através do método visual, T°C através de um termómetro digital, % de desidratação através da realização de uma prega de pele e alterações no ECG através de um eletrocardiógrafo (SE-601C®, EDAN, China).

3.7.2. Período Cirúrgico

No período cirúrgico foram selecionados 5 momentos de recolha de dados: colocação das pinças de backaus (PCx₀), incisão da pele (PCx₁), retração do primeiro pedículo ovárico (PCx₂), ligadura transfixa do corpo uterino (PCx₃) e sutura da pele (PCx₄), correspondentes aos momentos com maior estímulo nociceptivo deste procedimento.

Nos 5 momentos do período cirúrgico os dados recolhidos foram: FC, em bpm, obtida através de um monitor multiparamétrico (VetCare®, B. Braun, Alemanha), FR, em rpm, obtida através do monitor multiparamétrico (VetCare®, B. Braun, Alemanha) por capnografia, PAS, PAD e PAM, em mmHg, obtidas através do método oscilométrico (petMAP®*graphic*, Ramsey Medical, Inc, E.U.A.), a medida de dióxido de carbono no final da expiração (EtCO₂), em mmHg, obtida através do monitor multiparamétrico (VetCare®, B. Braun, Alemanha) por capnografia, a Saturação Parcial de Oxigénio (SpO₂) obtida através do monitor multiparamétrico (VetCare®, B. Braun, Alemanha) usando um oxímetro de pulso colocado na língua, T°C obtida através do monitor multiparamétrico (VetCare®, B. Braun, Alemanha) usando um sensor de T°C esofágico e alterações no ECG também através monitor multiparamétrico (VetCare®, B. Braun, Alemanha). Foram também registadas todas as alterações na % de isoflurano durante a cirurgia.

3.7.3. Período Pós-Cirúrgico

No período pós-cirúrgico foram selecionados 5 momentos de recolha de dados: 15 minutos após cirurgia (PPos₀), 30 minutos após cirurgia (PPos₁), 1 hora após cirurgia (PPos₂), 2 horas após cirurgia (PPos₃) e 6 horas após cirurgia (PPos₄).

Nos 5 momentos do período pós-cirúrgico os dados recolhidos foram: FC, em bpm, obtida através do método de auscultação por estetoscópio (Littman®, 3M, E.U.A.), FR, em rpm, obtida através do método visual, PAS, PAD e PAM, em mmHg, obtidas através do método oscilométrico (petMAP®*graphic*, Ramsey Medical, Inc, E.U.A.), pulso arterial através

do método de palpação, cor das mucosas através do método visual, TRC através do método visual, T°C através de um termómetro digital, % de desidratação através da realização de uma prega de pele, alterações no ECG através de um eletrocardiógrafo (SE-601C®, EDAN, China) e Escala de Dor medida através da escala de classificação numérica da Universidade do Colorado (Anexo I). A observação dos animais foi sempre realizada pelo mesmo observador de modo a minimizar a possibilidade de falhas na avaliação da dor.

3.8. Análise Estatística

Para a análise estatística recorreu-se ao software SPSS versão 20 IBM. Este software foi utilizado para a estatística descritiva, nomeadamente para efeitos do cálculo de medidas de tendência central como a média e para medidas de dispersão como o desvio padrão (s) ou obtenção de tabelas de contingência. Adicionalmente procedeu-se a uma análise inferencial preliminar. Esta análise, pela conformação do desenho de estudo ou por não se ter observado normalidade inerente ao teste de Shapiro-Wilk, é baseado em testes não paramétricos mais robustos a tamanhos de amostra reduzidos. Nesse sentido as avaliações sucessivas de medições foram avaliadas pelo teste de Friedman para medições emparelhadas e para as diferenças entre os animais sujeitos e não sujeitos a Cetamina foi utilizado o teste de Mann-Whitney (exemplo de aplicação descrito no ponto 4.1 do capítulo de Resultados). Os resultados desta análise, nomeadamente na componente de estatística inferencial são considerados preliminares, isto é, apenas indicativos de possíveis diferenças. Para conclusões definitivas será necessário um tamanho de amostra maior e consecutivamente com poder suficiente para detetar diferenças estatísticas. A análise inferencial utilizou um nível de significância de 5%.

4. RESULTADOS

Neste estudo foram analisados canídeos do género feminino, predominantemente sem raça definida (70%; n=7) com uma média de 2 anos de idade (I.C 95% [1,32-2,67]) e um peso médio de 19,56 kg (I.C 95% [15,78-23,34]).

As tabelas apresentadas neste capítulo exibem a variação da média de cada variável e o respetivo desvio padrão, assim como a comparação entre as sucessivas medições (descrita como intra grupo) durante os três tempos: PPre (período pré-cirúrgico), PCx (período cirúrgico) e PPos (período pós-cirúrgico), exceto as variáveis EtCO₂ e SpO₂ que são estudadas apenas no PCx e a Escala de Dor que é estudada apenas no PPos. Adicionalmente a esta avaliação, efetuou-se a comparação entre o grupo sujeito a metadona e cetamina (GMC) e o grupo sujeito apenas à metadona (GM). Para a avaliação das medições do mesmo animal durante os tempos sucessivos (intra grupo) nos momentos pré, durante e pós operatório procedeu-se à utilização dos teste não paramétricos de Friedman. Para a comparação entre as medições entre grupos, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

O tempo médio de anestesia foi de 90,5 minutos (s=23,03) e o tempo médio de cirurgia foi de 49,6 minutos (s=18,93). É de salientar que todas as cirurgias foram realizadas sem complicações, intra ou pós-cirúrgicas.

4.1. Frequência Cardíaca

	GM		intra grupo valor de p	GMC		intra grupo valor de p	entre grupos valor de p
	Média	Desvio Padrão		Média	Desvio Padrão		
FC PPre0	126	22,9	0,043	92	29,3	0,306	0,175
FC PPre1	102,4	27,2		90,4	24,8		0,463
FC PPre2	103,2	52,6		69,6	11,5		0,344
FC PPre3	70,4	24,6		72	20,4		0,751
FC PCx0	64,8	4,8	0,008	76	10,8	0,069	0,091
FC PCx1	71	16,4		76,8	11,5		0,465
FC PCx2	93,6	22,3		96,8	12,1		0,402
FC PCx3	89,6	23		90,2	10,8		0,602
FC PCx4	89,6	8,8		87,6	13,9		0,834
FC PPos0	144	21,9	0,008	116	31,5	0,012	0,147
FC PPos1	140	37,1		120	27,3		0,462
FC PPos2	98	28,4		84,8	30,4		0,465
FC PPos3	84,8	25,5		83,6	16,3		0,916
FC PPos4	98,4	41		76,8	3,3		0,746

Tabela I: Comparação emparelhada entre as medições sucessivas de FC e comparação dos dois grupos

Os valores médios da FC do GMC no período pré-cirúrgico são mais baixos do que os valores do GM. Contudo esta tendência inverte-se ligeiramente no período cirúrgico, mantendo-se, no entanto, os valores médios de FC dos dois grupos muito próximos. No período pós-cirúrgico, os valores médios de FC voltam a ser mais baixos no GMC. A figura 1

exibe um gráfico que demonstra a variação ao longo das medições sucessivas em duas curvas referentes aos dois grupos.

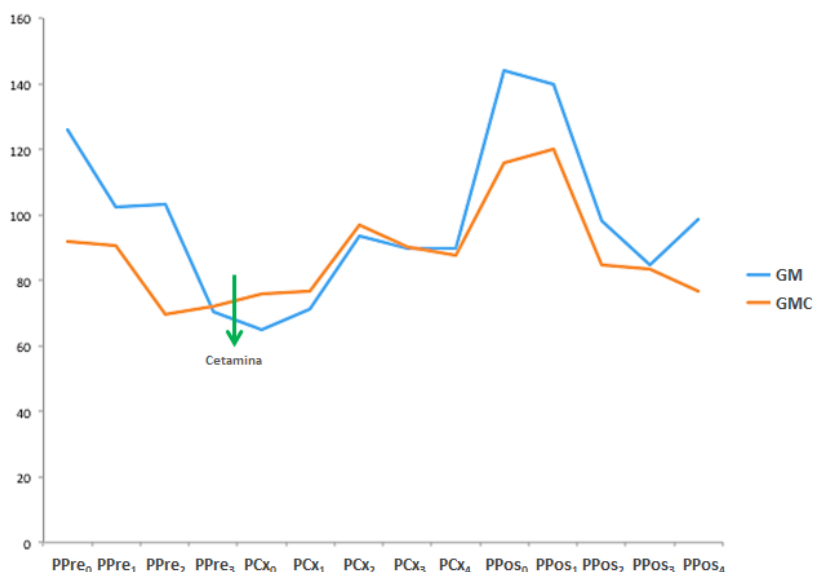


Figura 1: Variação dos valores médios de FC durante medições sucessivas para os dois grupos

O GM apresenta diferenças estatisticamente significativas entre as medições sucessivas no período pré-cirúrgico (valor de $p=0,043$), no período cirúrgico (valor de $p=0,008$) e no período pós-cirúrgico (valor de $p=0,008$). Note-se que há neste grupo um decréscimo acentuado dos valores no período pré-cirúrgico, entre a primeira medição onde regista uma média de 126 bpm, e a quarta medição, onde regista uma média de 70 bpm. Durante os primeiros três momentos do período cirúrgico há um aumento considerável da FC, momentos esses referentes à colocação das pinças (65 bpm), incisão na pele (71 bpm) e retração do pedículo ovárico (94 bpm), até que os valores começam a diminuir progressivamente até à primeira medição do período pós-cirúrgico. No despertar da anestesia há um aumento significativo dos valores médios da FC (140 bpm) mas começam a diminuir progressivamente até à penúltima medição, que corresponde às 2 horas após a cirurgia, onde registou valores médios de 80 bpm. Na última medição, correspondente às 6 horas após a cirurgia, a FC do GM volta a subir, atingindo valores médios de FC de 100 bpm. O GMC segue a mesma tendência apresentando, conforme referido previamente, valores médios mais baixos no período pós-cirúrgico. Não se verificam variações estatisticamente significativas no período pré-cirúrgico e período cirúrgico dos valores de FC (valor de $p > 0,05$) mas tal acontece durante o período pós-cirúrgico em que a diminuição a partir da segunda medição (30 minutos pós-cirúrgico) até à quinta (6 horas pós-cirúrgico) apresenta diferenças estatisticamente significativas (valor de $p=0,012$).

4.2. Frequência Respiratória

	GM		intra grupo valor de p	GMC		intra grupo valor de p	entre grupos valor de p
	Média	Desvio Padrão		Média	Desvio Padrão		
FR PPre0	59,6	78,6	0,392	58,4	79,6	0,229	0,69
FR PPre1	81,6	79,3		44	26,2		0,69
FR PPre2	91,2	76,7		59,2	79,2		0,841
FR PPre3	50,4	73,6		48	85		0,69
FR PCx0	8,8	0,8	0,406	8,2	1,6	0,99	0,31
FR PCx1	8,6	1,1		8,2	1,6		0,548
FR PCx2	8,6	1,1		8,2	1,6		0,548
FR PCx3	8,6	1,1		8,2	1,6		0,548
FR PCx4	8,6	1,1		8,2	1,6		0,548
FR PPos0	23,2	10	0,154	24	20,4	0,419	0,056
FR PPos1	20,8	5,2		12,8	6,4		0,421
FR PPos2	16,8	7,2		12	2,4		0,056
FR PPos3	17,6	6,7		16	6,3		0,31
FR PPos4	25,6	18		16	6,2		0,421

Tabela II: Comparação emparelhada entre as medições sucessivas de FR e comparação dos dois grupos

Conforme se observa na figura 2, os valores médios da FR do GMC são consistentemente mais baixos do que no GM. Contudo estas diferenças não são estatisticamente significativas (valor de $p > 0,05$).

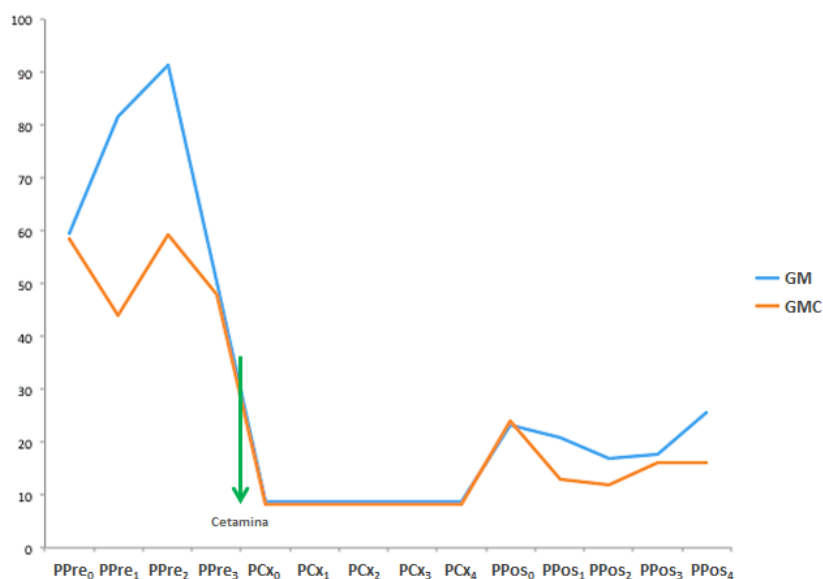


Figura 2: Variação dos valores médios de FR durante medições sucessivas para os dois grupos

As medições sucessivas não sofrem variações estatisticamente significativas em qualquer um dos tempos (PPre, PCx, PPos) (valor de $p > 0,05$) embora haja uma notória quebra dos valores médios entre o período pré-cirúrgico e o período cirúrgico. No período cirúrgico os valores médios de FR mantêm-se constantes para os dois grupos.

Na comparação entre grupos não se verificam, para as medições de FR, diferenças estatisticamente significativas (valor de $p > 0,05$), apesar de que no período pós-cirúrgico o GM apresenta valores médios de FR mais elevados do que o GMC.

4.3. Pressões Sistólica, Diastólica e Média

	GM		intra grupo valor de p	GMC		intra grupo valor de p	entre grupos valor de p
	Média	Desvio Padrão		Média	Desvio Padrão		
PAS PPre0	188,8	36,3	0,175	157,4	40	0,092	0,056
PAS PPre1	190,6	32,6		154,8	9,9		0,841
PAS PPre2	177,8	44,6		146,2	11		0,151
PAS PPre3	164,4	69,4		125,2	19,2		0,990
PAS PCx0	104,8	23,3	0,006	103,2	19,3	0,32	0,990
PAS PCx1	111,2	14,9		103,4	22		0,990
PAS PCx2	129,6	25,7		123,6	13,6		0,990
PAS PCx3	124,2	28,3		108,6	16,1		0,222
PAS PCx4	105	18,5	0,553	107,8	17,9	0,429	0,421
PAS PPos0	169	9,2		149,6	20,5		0,222
PAS PPos1	175,8	15,4		158,8	13,4		0,222
PAS PPos2	174,6	9,6		164,8	12,3		0,056
PAS PPos3	178,6	10,8	0,553	167,2	9,6	0,429	0,151
PAS PPos4	187,6	19,7		161,4	27		0,421
PAD PPre0	104,6	27,4	0,029	77	15,6	0,313	0,222
PAD PPre1	88,6	35,9		87,8	22		0,548
PAD PPre2	85,4	24,5		70,4	3,9		0,222
PAD PPre3	70,6	32,1		65,6	27,4		0,548
PAD PCx0	45,4	6,8	0,002	47,2	14	0,045	0,841
PAD PCx1	54,4	17,8		51,4	13,3		0,548
PAD PCx2	72	10,6		69	13,2		0,69
PAD PCx3	63,2	9,8		55,4	9,3		0,056
PAD PCx4	52,2	7,3	0,818	58,8	15,4	0,539	0,69
PAD PPos0	104,8	12,3		90,8	10,1		0,032
PAD PPos1	112,8	12,5		111,4	47,7		0,151
PAD PPos2	106,6	5,8		95,2	7,9		0,056
PAD PPos3	108	8,6	0,818	97	12,3	0,539	0,095
PAD PPos4	107,4	7,6		94,8	20,3		0,548
PAM PPre0	131	28,3	0,026	107	28,5	0,345	0,222
PAM PPre1	125,6	31,7		109,8	16,2		0,151
PAM PPre2	114	30,3		96,2	9,1		0,151
PAM PPre3	99,2	38,7		83,8	25,8		0,421
PAM PCx0	64,6	7,4	0,003	64,8	12,1	0,039	0,99
PAM PCx1	76	9,4		68,8	12,8		0,421
PAM PCx2	90	10		85,8	13		0,69
PAM PCx3	84,2	4,9		73	9,4		0,31
PAM PCx4	70,6	5,5	0,429	76,2	12,4	0,534	0,548
PAM PPos0	127	9,2		110	10,4		0,151
PAM PPos1	132,2	14,3		114,6	11,5		0,151
PAM PPos2	130,2	8,6		115,6	10,5		0,222
PAM PPos3	131,6	8	0,429	118	11,5	0,534	0,151
PAM PPos4	132,8	11,8		119	21		0,095

Tabela III: Comparação emparelhada entre as medições sucessivas de PAS, PAD e PAM e comparação dos dois grupos

Todas as medições de pressão (PAS, PAD, PAM) são, de forma geral, menores no GMC quando comparado com o GM. As diferenças nas medições não são contudo significativas, exceto para o primeiro momento pós cirúrgico da pressão diastólica (valor de $p=0,032$). Sendo que esta diferença se encontra perto do nível de significância de 5% (0,05) sugere-se que mais dados possam esclarecer se existem, efetivamente, diferenças.

No que concerne a PAS, as medições decrescem, em ambos grupos, em média até à primeira medição durante a cirurgia, sendo este decréscimo mais acentuado no GM.

Durante o período cirúrgico, as medições sucessivas do GM, variam de forma significativa atingindo o ponto máximo na terceira medição (valor de $p=0,006$) correspondente à retração do pedículo ovárico. O GMC varia no mesmo sentido, contudo as variações não são estatisticamente significativas. As medições sucessivas pós cirúrgicas variam de forma semelhante aumentando, regra geral, nos dois grupos mas de forma não significativa (valor de $p > 0,05$). Os valores de PAS do grupo GM são superiores aos do grupo GMC no período pós-cirúrgico. A figura 3 ilustra a variação da PAS nos três momentos.

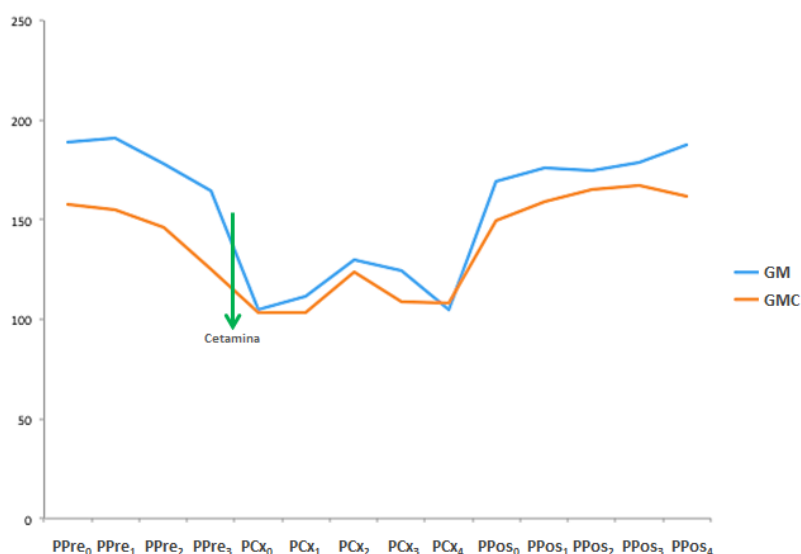


Figura 3: Variação dos valores médios de PAS durante medições sucessivas para os dois grupos

A PAD varia, de acordo com a Figura 4, de forma semelhante à PAS. Há contudo diferenças nas medições sucessivas do GM no período pré-cirúrgico (valor de $p=0,029$). Durante a cirurgia, os valores das medições sucessivas exibem variações estatisticamente significativas quer no GM (valor de $p=0,002$), quer no GMC (valor de $p=0,045$). De forma semelhante à PAS, a PAD atinge o pico durante a cirurgia na terceira medição (retração do pedículo ovárico) em ambos os grupos. No período pós-cirúrgico, a PAD sobe, nos dois grupos até à segunda medição correspondente aos 30 minutos após a cirurgia, voltando a

decrecer ligeiramente até se tornar constante a partir da primeira hora após a cirurgia. A variação pós cirúrgica não é estatisticamente significativa, apesar dos valores da PAD no GM serem superiores aos do GMC.

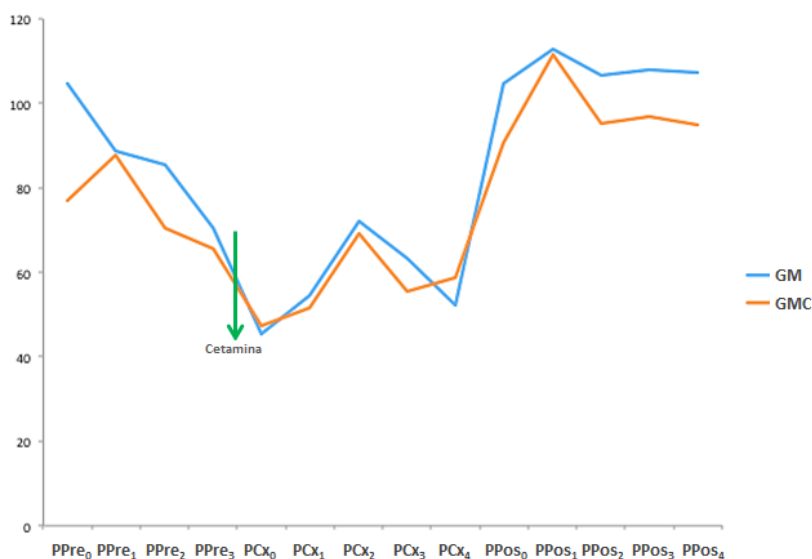


Figura 4: Variação dos valores médios de PAD durante medições sucessivas para os dois grupos

Conforme esperado, a PAM varia de forma semelhante à PAS e à PAD, verificando-se essencialmente diferenças estatisticamente significativas nas medições sucessivas durante a cirurgia quer no GM (valor de $p=0,003$) quer no GMC (valor de $p=0,039$). A figura 5 faz a ilustração da variação das medições sucessivas de PAM nos três momentos.

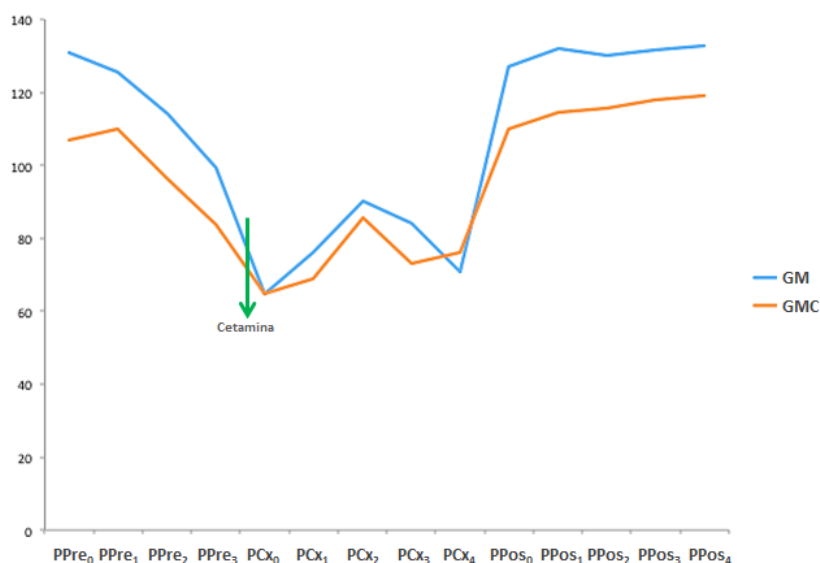


Figura 5: Variação dos valores médios de PAM durante medições sucessivas para os dois grupos

4.4. Temperatura

	GM		intra grupo valor de p	GMC		intra grupo valor de p	entre grupos valor de p
	Média	Desvio Padrão		Média	Desvio Padrão		
T°C PPre0	38,6	0,6	0,01	38,9	0,5	0,004	0,310
T°C PPre1	38,7	0,6		38,6	0,4		0,990
T°C PPre2	38,2	0,4		38	0,4		0,310
T°C PPre3	37,7	0,4		37,6	0,6		0,690
T°C PCx0	35,9	0,8	0,011	36	0,5	0,001	0,690
T°C PCx1	35,7	0,6		36	0,5		0,310
T°C PCx2	35,6	0,7		35,8	0,5		0,690
T°C PCx3	35,4	0,9		35,5	0,5		0,990
T°C PCx4	35,4	0,7		35,2	0,4		0,690
T°C PPos0	36,4	0,9	0,001	35,4	1,1	0,001	0,151
T°C PPos1	36,9	0,4		35,4	1		0,032
T°C PPos2	37,5	0,3		36	0,8		0,016
T°C PPos3	37,8	0,4		36,4	0,8		0,016
T°C PPos4	38,4	0,5		37,9	0,3		0,151

Tabela IV: Comparação emparelhada entre as medições sucessivas de Temperatura e comparação dos dois grupos

As medições sucessivas de T°C variam de forma estatisticamente significativa nos três períodos e entre os dois grupos (valor de $p \leq 0,01$). De forma geral, a T°C, nos dois grupos, decresce desde a primeira medição do período pré-cirúrgico até à última medição do período cirúrgico, atingindo os valores mais baixos, entre 35° e 36° durante a cirurgia. Até esse instante de medição, os valores médios da T°C, nos dois grupos descrevem uma curva muito semelhante como ilustra a Figura 6. Contudo, no período pós-cirúrgico verifica-se um aumento mais repentino dos valores médio de T°C no GM. Assim, o pós-cirúrgico é caracterizado por temperaturas médias mais altas no GM, sendo as diferenças estatisticamente significativas (valor de $p < 0,05$).

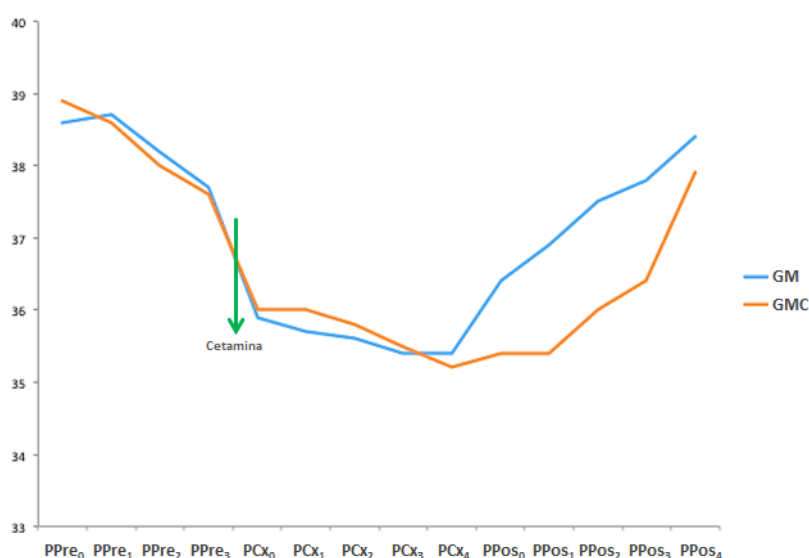


Figura 6: Variação dos valores médios de Temperatura durante medições sucessivas para os dois grupos

4.5. Escala de dor

Os valores médios da escala de dor do GMC são consistentemente mais baixos do que no GM. As diferenças não são contudo estatisticamente significativas conforme indica a tabela V.

	GM		intra grupo valor de p	GMC		intra grupo valor de p	entre grupos valor de p
	Média	Desvio Padrão		Média	Desvio Padrão		
ED PPos0	7,2	1,9	0,133	5,2	1,1	0,04	0,095
ED PPos1	7,2	3		3,4	1,7		0,056
ED PPos2	5	3,3		2,8	2,7		0,310
ED PPos3	3,8	1,3		3	1,9		0,690
ED PPos4	4,2	1,6		2	1,4		0,095

Tabela V: Comparação emparelhada entre as medições sucessivas da Escala de Dor e comparação dos dois grupos

A figura 7 ilustra a tendência de diminuição do valor médio da escala de dor, sempre inferior no GMC, da primeira à última medição. Note-se que as medições sucessivas são estatisticamente significativas no caso do GMC onde assistimos a uma queda de um valor médio inicial de escala de dor de 5,2 (s=1,1) para 2 (s=1,4) (valor de p=0,04).

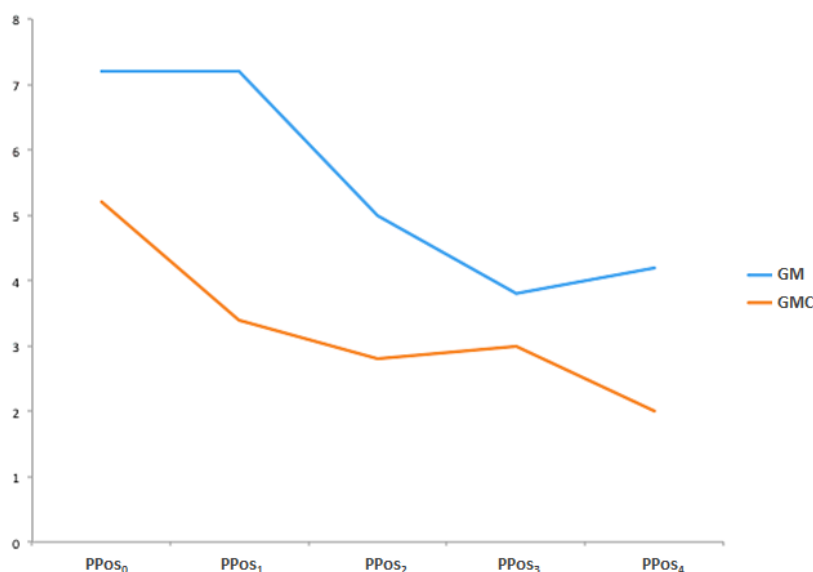


Figura 7: Variação dos valores da Escala de Dor durante medições sucessivas para os dois grupos

4.6. Outros parâmetros

Todos os animais avaliados apresentaram pulso arterial periférico, cor das mucosas e tempo de repleção capilar normais e não se registaram alterações no eletrocardiograma. A percentagem de desidratação manteve-se sempre inferior a 5% e a % de isoflurano permaneceu sempre contante ao longo da cirurgia. A EtCO₂ e SpO₂ mantiveram-se entre os valores normais durante a cirurgia.

5. DISCUSSÃO

A definição, reconhecimento, quantificação e tratamento da dor tem se tornado uma preocupação central na medicina veterinária (Muir *et al*, 2007). Este estudo foi realizado com o intuito de avaliar o controlo nociceptivo durante e após uma OVH, utilizando dois protocolos distintos, e escolhemos a OVH pois é um procedimento muito comum na prática clínica. A analgesia pós-cirúrgica tem sido uma das principais metas a alcançar pelos anestesistas veterinários, pois o sucesso da analgesia neste período é totalmente dependente das características dos fármacos utilizados no período perioperatório e uma boa analgesia está associada a um maior sucesso pós-cirúrgico (Fantoni & Martins, 2012).

A OVH é um procedimento eletivo, simples e rotineiro que promove dor ligeira a moderada (Gaynor & Muir, 2009). Este procedimento é considerado um dos modelos mais usados em estudos sobre dor aguda em pequenos animais pois a dor que o mesmo provoca, derivada do trauma dos tecidos moles, já está relativamente padronizada (Hansen, 2003).

Segundo Fantoni & Martins, a analgesia iniciada na medicação pré-anestésica e/ou no período transoperatório é necessária para impedir que os impulsos aferentes alcancem a medula espinhal, evitando hiperexcitação neuronal, conhecida como sensibilização central, que minimiza a necessidade do resgate ou requerimento analgésico no pós-operatório (Fantoni & Martins, 2012).

A MPA consistiu na combinação de ACP e metadona pois é considerada uma combinação que fornece um bom grau de analgesia. Segundo Monteiro *et al*, no estudo onde avaliou o efeito da ACP em associação com quatro opióides diferentes (metadona, morfina, butorfanol e tramadol), concluiu que o grau de sedação da associação ACP/metadona foi o mais intenso entre os quatro tratamentos e aparentemente resultou numa melhor analgesia (Monteiro *et al*, 2009). A dose utilizada de ACP utilizada foi de 0,03 mg/kg por via IM e de metadona foi de 0,5 mg/kg por via IM, uma vez que a dose de acepromazina indicada para protocolos de pré-medicação é de 0,03-0,05 mg/kg por via IM e a dose de metadona é de 0,1 a 0,5 mg/kg por via IM (Kerr, 2007; Murrel, 2007). O intervalo de tempo entre a MPA e a indução no estudo foi de 30 minutos, o suficiente para obter o grau desejado de sedação e tranquilização. A acepromazina demora cerca de 30 a 40 minutos a fazer efeito e tem uma duração de ação de 3 a 4 horas, podendo existir uma sedação residual entre 6 e 8 horas e o seu efeito mais desejado é a tranquilização, sedação e relaxamento muscular (Muir *et al*, 2007; Dugdale, 2010; Keefe, 2012). O pico de efeito da metadona é atingido aos 20-30 minutos IM e 2-5 minutos IV e a sua duração quando dada em bolus é de 4 horas e a sua principal função é providenciar analgesia em casos de dor moderada a severa (Kerr, 2007; White, 2014). Monteiro *et al* reportam que o pico máximo da

sedação proveniente da combinação de ACP e metadona é aos 30-45 minutos (Monteiro *et al*, 2008; Monteiro *et al*, 2009).

O AINE selecionado para o estudo foi o meloxicam, visto que uma das suas principais indicações é dor média peri-operativa em cães (Muir *et al*, 2007) sendo que no Reino Unido, na clínica de pequenos animais, a administração sistémica de AINEs e opióides é a maneira mais comum de controlar a dor pós-cirúrgica (Flecknell, 2008). A dose que utilizámos foi 0,2 mg/kg por via SC SID, que é a dose indicada para dor cirúrgica em cães (Lamont & Mathews, 2007).

Relativamente à indução, segundo Branson, a dose de propofol por via IV para cães não pré-medificados deve ser de 6 a 8 mg/kg e para cães pré-medificados a dose deve ser reduzida para 2 a 4 mg/kg, tendo sido esta última a utilizada neste estudo (Branson, 2007). A intubação dos animais foi realizada segundos após a administração de propofol, visto que este fármaco tem um início de ação de apenas 60 a 90 segundos e tem uma duração de ação de até 10 minutos (Kästner, 2007; Dugdale, 2010).

O co-adjuvante analgésico escolhido foi a cetamina devido à sua ação antagonista dos recetores NMDA que a tornam vantajosa em determinadas condições dolorosas, nomeadamente no período peri-operatório (Lamont & Mathews, 2007), uma vez que providencia analgesia a doses sub-anestésicas (Dugdale, 2010). Os antagonistas NMDA incrementam a analgesia preventiva produzida pelos anti-inflamatórios não esteróides e opióides (Schmid *et al*, 1999). Slingsby & Waterman-Pearson relataram vantagens do uso preventivo de cetamina em cães, em relação ao uso pós-operatório (Slingsby & Waterman-Pearson, 2000). A dose utilizada de cetamina foi 1 mg/kg por via IV, administrada 5 minutos antes da incisão na pele. Segundo Kerr, a dose recomendada para a cetamina como coadjuvante analgésico é de 0,2-4 mg/kg em bolus IV, seguido de uma infusão de 2-60 g/kg/minuto, consoante a resposta do paciente, e a sua vantagem, para além de provocar anestesia dissociativa, é provocar também analgesia (Kerr, 2007). A cetamina administrada por via IV demora apenas 30 a 90 segundos a iniciar a sua ação e a sua duração de ação varia entre 15 e 20 minutos quando administrada em bolus IV (Kästner, 2007; Lin, 2007; Sager, 2012). No seu artigo de revisão, Weinbroum, relatou que a cetamina pré-incisional a doses sub-anestésicas (num único bolus ou em bolus seguido de infusão) previne a dor e o consumo de opióides (Weinbroum, 2012). Segundo um estudo de Yayla *et al*, a anestesia derivada da administração de cetamina por via intratecal a uma dose de 10 mg/kg é recomendada como uma possível alternativa para OVH, visto a anestesia ser dissociativa e a anestesia epidural se prolongar mesmo depois do efeito dissociativo diminuir (Yayla *et al*, 2012).

A monitorização anestésica neste estudo foi realizada desde a avaliação pré-cirúrgica do animal (PPre₀) até à sua recuperação (PPos₄), uma vez que o objetivo da monitorização anestésica é garantir o bem-estar do paciente durante todo o processo da anestesia (Taylor, 1992; Dugdale, 2010).

Na fase inicial deste estudo, considerando a monitorização pré-cirúrgica, foram monitorizados quatro momentos desde a chegada do animal até à indução. Estes momentos foram considerados suficientes para determinar a existência e magnitude de processos anormais que pudessem comprometer a resposta do paciente à anestesia e ao procedimento cirúrgico, bem como encaminhar o desenvolvimento do plano anestésico, que, segundo Haskins, são considerados os objectivos principais da monitorização nesta fase (Haskins, 2007). As variáveis pulso arterial, cor das mucosas, TRC, % de desidratação e alterações no ECG seguiram todas um padrão de normalidade em todos os casos, o que significa que se manteve um controlo adequado do sistema cardiovascular e hemodinâmico. Nesta fase, os dados foram recolhidos para obter valores médios base de cada grupo, que servissem de comparação aos dados recolhidos nos períodos seguintes, cirúrgico e pós-cirúrgico.

A FC diminuiu progressivamente nesta fase devido aos efeitos da MPA e indução, havendo uma diminuição significativa comparativamente aos valores basais, o que aconteceu de forma semelhante num estudo publicado por Menegheti *et al*, que avaliou o grau de sedação da metadona em cães saudáveis (Menegheti *et al*, 2014). A bradicardia foi o maior efeito secundário à administração de ACP e metadona no estudo publicado por Monteiro *et al* (Monteiro *et al*, 2009). No mesmo estudo, referido anteriormente, publicado por Menegheti *et al* foi observado o fenómeno de “panting” na maioria dos animais, o que pode ser responsável pelo decréscimo de temperatura observado neste período pré-cirúrgico, contrariamente ao presente estudo, que não registou este fenómeno em nenhum dos casos (Menegheti *et al*, 2014). Pode então relacionar-se a descida de temperatura neste estudo com os efeitos da MPA e da indução na redução da actividade muscular (Moens & Coppens, 2007; Snyder & Johnson, 2015). Segundo Monteiro *et al*, a metadona administrada isoladamente tem maior incidência de “panting” do que associada à ACP (Monteiro *et al*, 2008). Relativamente às pressões arteriais, houve uma diminuição progressiva relativamente aos valores basais após a MPA, o que se explica através da vasodilatação, provocada pela ACP, devido ao bloqueio alfa-adrenérgico que resulta numa diminuição da pressão arterial (Sager, 2012). Segundo um estudo de Menegheti *et al*, a metadona isolada não provocou alterações significantes nos valores de PAS, PAD e PAM (Menegheti *et al*, 2014).

No segundo período deste estudo, considerada a monitorização cirúrgica, foi feita a monitorização durante toda a cirurgia, que, segundo Shafford, consiste em monitorizar a profundidade anestésica (tónus muscular, posição do globo ocular, reflexo palpebral), a função cardiovascular (FC e pressão arterial) e a função respiratória (FR, EtCO₂ e SpO₂) (Shafford, 2013). Nesta fase foi dada especial atenção às variáveis FC, FR e pressões arteriais, visto que alguns autores consideram que um aumento da FC, da FR e da pressão sanguínea sistémica são sinais indicativos de presença de dor intraoperatória (Acosta *et al*, 2005; Schuszler *et al*, 2009). Para além desses três parâmetros fisiológicos, um aumento na temperatura corporal, do cortisol plasmático ou dilatação pupilar, podem também ser considerados sinais de dor (Hellyer *et al*, 2007a; Fox, 2014).

Relativamente à frequência cardíaca, esta manteve-se sempre acima do valor mínimo crítico aceitável de 60 bpm para cães anestesiados, apesar de se encontrar, várias vezes ao longo da cirurgia, abaixo do intervalo considerado normal para cães de 84-110 bpm (Haskins, 2007). Estes resultados poderão ser explicados tendo em consideração os efeitos cardiovasculares dos opióides, os quais podem causar bradicardia através da estimulação do núcleo vagal, sendo este efeito dose-dependente e mais comumente observado com fármacos opióides agonistas totais dos recetores μ , como é o caso da metadona (Duke-Novakovski, 2014). Segundo um estudo de Pereira *et al*, também ocorreu bradicardia após a administração de metadona em cadelas submetidas a OVH (Pereira *et al*, 2013). Manfrinate *et al* publicaram um estudo em que também houve redução da FC no período transoperatório quando utilizada a associação de metadona, propofol e halotano (Manfrinate *et al*, 2009). No momento da administração da cetamina, 5 minutos antes da colocação das pinças de backaus, o GM registou, aproximadamente, uma média de 65 bpm e o GMC registou, aproximadamente, uma média de 76 bpm. No final da cirurgia o GM aumentou os valores de FC para 90 bpm e o GMC aumentou para 88 bpm, ou seja, o GMC teve um aumento menos significativo dos valores médios de FC durante a cirurgia, o que pode ser explicado pelo efeito analgésico exercido pela cetamina. Apesar deste aumento ser mais significativo no GM, este apresenta valores médios de FC mais baixos comparativamente ao GMC, provavelmente porque, segundo Dugdale, este anestésico provoca aumento dos valores de FC, ainda que o mesmo não esteja relatado para doses sub-anestésicas da cetamina (Dugdale, 2010).

Os valores médios da FR são constantes durante toda a cirurgia visto que todos os animais do estudo foram colocados em ventilação mecânica pois, segundo Evans & Wilson, a cetamina, quando administrada IV, pode provocar uma apneia transitória, e o fato dos intervenientes no estudo perceberem quais dos animais estavam medicados com cetamina

iria afetar a interpretação da monitorização anestésica e assim o conceito deste estudo (Evans & Wilson, 2007).

As pressões arteriais (PAS, PAM e PAD), durante a cirurgia, apresentam sensivelmente as mesmas variações e os valores do GM são sempre ligeiramente superiores aos do GMC, sugerindo que tenha havido um melhor controlo dos estímulos nociceptivos nos animais que levaram cetamina, visto que a PA é um sinal indicativo de presença de dor intraoperatória (Acosta *et al*, 2005; Schuszler *et al*, 2009). As pressões começam a aumentar a partir da colocação das pinças de backaus, atingindo o seu valor máximo na retração do pedículo ovárico, que é considerado um dos maiores estímulos nociceptivos deste procedimento, começando depois a diminuir até ao final da cirurgia. Gaynor & Muir defendem que a dor proveniente da incisão da parede abdominal certamente existe, e a dor visceral derivada da manipulação do útero, ovários e retração dos ligamentos associados também ocorre durante uma OVH (Gaynor & Muir, 2009).

A temperatura corporal decresce nos dois grupos durante a cirurgia, atingindo os valores mais baixos, entre 35°C e 36°C, no final da cirurgia, pois, segundo Snyder & Johnson, todos os animais ficam hipotérmicos durante a anestesia devido não só aos efeitos da MPA e da indução na redução da actividade muscular, como também ao facto de existir a cavidade abdominal aberta, fluidoterapia com fluidos a uma temperatura menor que a corporal, T°C da sala de cirurgia, entre outros (Moens & Coppens, 2007; Snyder & Johnson, 2015). Nunes *et al* sugerem que a anestesia é comumente associada a um decréscimo progressivo na temperatura corporal e que tal se deve a muitos fatores, incluindo a vasodilatação periférica, radiação sobre a superfície corporal, decréscimo no metabolismo basal, condução e evaporação (Nunes *et al*, 1995). Tal aconteceu também no estudo de Manfrinate *et al*, em que a temperatura retal sofreu uma diminuição progressiva durante a cirurgia (Manfrinate *et al*, 2009).

Relativamente à EtCO₂ e à SpO₂, foram registados valores entre 35-40 mmHg e 95-100%, respetivamente, que, segundo Haskins e Moens & Coppens, estão entre os valores normais (Haskins, 2007; Moens & Coppens, 2007).

Na última fase do estudo, considerada a monitorização pós-cirúrgica, as variáveis pulso arterial, cor das mucosas, TRC, % de desidratação e alterações no ECG seguiram todas um padrão de normalidade em todos os casos, o que significa que se manteve um controlo adequado do sistema cardiovascular, tal como aconteceu no período pré-cirúrgico.

Alguns sinais clínicos de fácil verificação auxiliam na detecção e quantificação da dor pós-cirúrgica, como vocalização, agitação, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e frequência respiratória (Fantoni & Martins, 2012).

Neste período, os valores de FC do GM foram superiores aos valores do GMC, o que pode ser indicativo de um menor grau de dor no grupo com cetamina, uma vez que a FC é um parâmetro fisiológico indicativo da presença de dor (Acosta *et al*, 2005; Schuszler *et al*, 2009). Nos 15 e 30 minutos após a cirurgia deu-se o maior pico da FC, atingindo valores médios aproximados de 140 bpm no GM e 110 bpm no GMC, visto que após a extubação e retorno à consciência, há um aumento contínuo das concentrações de cortisol plasmático, devido a uma combinação de interpretação consciente (cognição) da sinalização nociceptiva, sensação de hipotermia relativa, derivada da anestesia, e reconhecimento de um ambiente estranho (Fox, 2014). Nas restantes medições pós-cirúrgicas, os valores de FC do GMC continuam a ser mais baixos do que os do GM, e este último ainda registou um aumento nos valores de 80 bpm para 100 bpm na última medição, o que indica novamente que houve um melhor controlo dos efeitos cardiovasculares associados aos estímulos nociceptivos no GMC.

Neste período os valores de FR do GM são ligeiramente superiores aos do GMC, o que pode indicar que os animais medicados com cetamina estariam mais confortáveis em termos de dor, visto que a FR é um sinal indicativo da presença de dor (Acosta *et al*, 2005; Schuszler *et al*, 2009).

Os valores normais de pressões sanguínea arterial sistólica, diastólica e média são cerca de 100 a 140, 60 a 100 e 80 a 120 mmHg, respetivamente (Moens & Coppens, 2007). Neste estudo, os valores mais elevados das pressões arteriais (PAS, PAM e PAD) no período pós-cirúrgico pertencem ao GM, revelando novamente a possibilidade da cetamina ter provocado uma melhor analgesia, uma vez que um aumento da PA ser um sinal de dor (Acosta *et al*, 2005; Hellyer *et al*, 2007a; Schuszler *et al*, 2009). As pressões arteriais têm um aumento brusco no início deste período pós-cirúrgico, em ambos os grupos, característico de um plano superficial anestésico, ao que se segue o despertar da anestesia (Moens & Coppens, 2007).

A T°C, neste período, começa a subir progressivamente desde o despertar até ao final da monitorização, apesar de ter sido inferior aos valores basais e aos valores da MPA, mas sem diferença significativa entre os grupos. Esta subida de temperatura é normal na passagem de plano anestésico médio para superficial e a partir do momento em que começa a haver atividade muscular (Moens & Coppens, 2007; Snyder & Johnson, 2015). Neste período pós-cirúrgico o GM exhibe valores de T°C ligeiramente mais altos do que o GMC, demonstrando que o grupo ao qual se administrou cetamina preventivamente apresentava uma melhor analgesia, visto que, segundo Hellyer *et al* e Fox, o aumento de T°C é um sinal de dor (Hellyer *et al*, 2007a; Fox, 2014).

A escala de dor utilizada neste estudo foi a Escala de Dor da Universidade do Colorado porque, segundo Fox, é uma escala simples, muito prática, incorpora expressões multidimensionais de dor, incluindo sinais de dor fisiológicos e comportamentais e respostas à palpação (Fox, 2014). Esta escala é direcionada para animais que possam ter experienciado dor após uma cirurgia ou um trauma (White, 2014). As vantagens desta escala são o fato de ser de fácil utilização e interpretação, ter descrições para comportamentos individuais e estar criada tanto para cão como para gato, as desvantagens incluem a falta de validação da escala através de estudos clínicos e o fato de só poder ser usada para dor aguda (Mich & Hellyer, 2009).

Neste estudo a avaliação da dor foi realizada 15 minutos, 30 minutos, 1, 2 e 6 horas após a cirurgia e todos os animais se encontraram alertos e calmos no final da monitorização. Segundo Hellyer *et al*, geralmente as avaliações da dor devem ser feitas, pelo menos, uma vez por hora nas primeiras 4 a 6 horas pós-cirúrgicas, até o animal recuperar da anestesia, ter sinais vitais estáveis e estiver confortável e calmo (Hellyer *et al*, 2007b). No presente estudo os valores médios da escala de dor do GMC foram consistentemente mais baixos do que no GM durante as 6 horas de monitorização pós-cirúrgica, o que significa que a cetamina pode ter tido algum contributo na analgesia pós-cirúrgica. A cetamina, em doses sub-anestésicas, parece portanto providenciar uma boa analgesia preventiva, como demonstrado no estudo de Slingsby & Waterman-Pearson, onde o grupo ao qual foi administrado cetamina antes da cirurgia teve um melhor período de recuperação anestésica do que o grupo que levou cetamina depois da cirurgia, na altura da extubação (Slingsby & Waterman-Pearson, 2000). Segundo Gutierrez-Blanco *et al*, a cetamina, administrada a uma dose inicial de 1 mg/kg seguida de uma dose CRI de 40 µg/kg/min não mostrou ser eficaz, como analgésico único, no controlo da analgesia pós-cirúrgica em OVH (Gutierrez-Blanco *et al*, 2015). O tratamento perioperatório com baixas doses de cetamina, como coadjuvante analgésico, mostrou estar associado a uma ligeira melhoria no conforto durante o período pós-cirúrgico, como evidenciado pelas pontuações significativamente mais baixas da EDUM (Wagner *et al*, 2002). No seu artigo de revisão, Schmid *et al* reportou vários estudos que detetaram efeitos analgésicos preventivos com doses baixas de cetamina em combinação com opióides ou anestésicos locais, mostrando assim que a cetamina tem um papel importante no controlo da dor pós-cirúrgica (Schmid *et al*, 1999). Um estudo de medicina humana, realizado por Dale *et al*, evidencia a noção de que a cetamina tem um efeito anti-inflamatório, como indicado pela meta-análise que mostra uma redução considerável na concentração da citokina proinflamatória IL-6, durante as primeiras 6 horas pós-cirúrgicas (Dale *et al*, 2013). Almeida *et al*, ao analisar os resgates analgésicos concluíram que a cetamina ofereceu maior qualidade e tempo de duração de

analgesia em comparação à morfina, o que confirma que a primeira é uma opção adequada como agente único para analgesia pós-operatória em cadelas submetidas à OVH (Almeida *et al*, 2013). No homem, a cetamina apresenta um efeito analgésico mais prolongado que o anestésico, por reduzir a dor e/ou o consumo de analgésicos num tempo superior a cinco vezes a meia-vida do fármaco (McCartney *et al*, 2004).

O tempo inerente ao acompanhamento dos animais foi elevado e uma vez que este estudo teve lugar durante o período curricular num estabelecimento de ensino, o seu desenho teve que se inserir na rotina diária normal do hospital e dos funcionários sem causar distúrbios e dependendo sempre dos recursos e tempo disponíveis, condições estas que criaram algumas dificuldades na sua realização e prolongaram o tempo de realização do estudo.

Este estudo apresenta algumas limitações que deveriam ser tidas em conta numa próxima abordagem para que se torne mais completo cientificamente. A primeira abordagem seria aumentar a amostra, de modo a obter resultados estatisticamente significativos, e poderia ser feita também uma melhor selecção dos pacientes, diminuindo o intervalo considerado de idades e pesos.

6. CONCLUSÃO

Pode considerar-se este estudo apenas um trabalho preliminar pois permitiu-nos alcançar conclusões sugestivas, mas não definitivas. Isto deve-se ao fato da amostra ser pequena, não sendo portanto possível obter muitas conclusões estatisticamente significativas.

É de salientar que a anestesia com acepromazina, metadona, propofol e isoflurano pareceu-nos permitir uma boa analgesia durante e após uma OVH, uma vez que não foi necessário resgate analgésico em nenhum dos pacientes estudados.

Podemos também presumir que a cetamina, como coadjuvante analgésico, contribui para o controlo da nocicepção durante a OVH, visto que os resultados deste estudo mostraram uma melhoria no controlo dos efeitos dos estímulos nociceptivos sobre o sistema cardiovascular (frequência cardíaca e pressões arteriais) nos animais aos quais foi administrada cetamina relativamente aos que estavam apenas sob o efeito da metadona.

A associação de metadona e cetamina, em doses analgésicas, parece resultar numa melhoria do controlo da nocicepção durante a cirurgia, em comparação com a administração da metadona isoladamente.

A administração de cetamina mostrou uma diminuição do grau de dor avaliado, segundo a Escala de Dor da Universidade do Colorado, apesar de não ser estatisticamente significativa, havendo portanto diferenças na recuperação anestésica entre os dois protocolos utilizados durante as 6 horas de recobro da cirurgia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acosta, A.D., Gomar, C., Correa-Natalini, C., Bopp, S., Polydoro, A., Sala-Blanch, X. (2005). Analgesic effects of epidurally administered levogyral ketamine alone or in combination with morphine on intraoperative and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Am J Vet Res.* Jan;66(1):54-61. DOI: 10.2460/ajvr.2005.66.54

Almeida, M.R., Luna, S.P.L., Alves, R.M., Hashimoto, H.H., Almeida, R.M. (2013). Sobre a analgesia pós-operatória da morfina, cetamina ou da associação em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.43, n.7, p.1271-1276. DOI: 10.1590/S0103-84782013000700020

Anil, S., Anil, L., Deen, J. (2002). Challenges of pain assessment in domestic animals. *J Am Vet Med Assoc.* 220(3):313-9. DOI: 10.2460/javma.2002.220.313

Bednarski, R. (2007). Dogs and Cats. In: Tranquilli, W., Thurmon, J. & Grimm, K. (Eds). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4th edition, pp 705-717). Ames: Blackwell Publishing

Bernardi, C.A., Cassu, R.N., Balan, J.A.O., Costa, D.A., Fini, D. (2012). Analgesia pós-operatória com metadona em gatos: administração epidural e intramuscular. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.64, n.1, p.45-52, 2012. DOI: 10.1590/S0102-09352012000100007

Branson, K. (2007). Injectable and Alternative Anesthetic Techniques. In: Tranquilli, W., Thurmon, J. & Grimm, K. (Eds). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4th edition, pp 273-299). Ames: Blackwell Publishing

Carroll, G.L. (2007). Perioperative Multimodal Analgesic Therapy. In: Fossum, T.W. (Ed). *Small Animal Surgery* (3rd edition, pp 130-145). St. Louis: Mosby

Credie, R.G., Neto, F.J.T., Ferreira, T.H., Aguiar, A.J.A., Restitutti, F.C., Corrente, J.E. (2010). Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2010 May;37(3):240-9. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2010.00528.x.

Crook, A. (2014). Introduction: Pain: An Issue of Animal Welfare. In: Egger, C.M., Love, L. & Doherty, T. (Eds). *Pain Management in Veterinary Practice* (1st edition, pp 3-8). Ames: Wiley Blackwell

Dale, O., Somogyi, A.A., Li, Y., Sullivan, T., Shavit, Y. (2013). Does Intraoperative Ketamine Attenuate Inflammatory Reactivity Following Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg.* v.57, n.2, p.90-95. DOI: 10.1097/01.sa.0000426601.63521.84

Dobromylskyj, P., Flecknell, P.A., Lascelles, B.D., Livingston, A., Taylor, P., Waterman-Pearson, A. (2000a). Pain Assessment. In: Flecknell, P. & Waterman-Pearson, A. (Eds). *Pain Management in Animals* (1st edition, pp 53-79). London: W. B. Saunders

Dobromylskyj, P., Flecknell, P.A., Lascelles, B.D., Pascoe, P.J., Taylor, P., Waterman-Pearson, A. (2000b). Management of Postoperative and Other Acute Pain. In: Flecknell, P. & Waterman-Pearson, A. (Eds). *Pain Management in Animals* (1st edition, pp 81-145). London: W. B. Saunders

Driessen, B. & Zarucco, L. (2014). Treatment of Acute and Chronic Pain in Horses. In: Egger, C.M., Love, L. & Doherty, T. (Eds). *Pain Management in Veterinary Practice* (1st edition, pp 323-348). Ames: Wiley Blackwell

Dugdale, A (2010). *Veterinary Anaesthesia – Principles to Practice* (1st edition, pp 1-44). Chichester: Wiley-Blackwell

Duke-Novakovski, T. (2014). Opioids. In: Egger, C.M., Love, L. & Doherty, T. (Eds). *Pain Management in Veterinary Practice* (1st edition, pp 41-68). Ames: Wiley Blackwell

Epstein, M.E., Rodan, I., Griffenhagen, G., Kadrlík, J., Petty, M.C., Robertson, S.A., Simpson, W. (2015). AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *J Feline Med Surg.* 2015 Mar;17(3):251-72. DOI: 10.1177/1098612X15572062.

Erfourth, T.M., McNiel, E.A., Scott, M.A., Wilson, S.V. (2012). Use of propofol for induction of anesthesia in dogs undergoing definitive radiation therapy: 31 cases (2006-2009). *J Am Vet Med Assoc.* 2012 Oct 1;241(7):898-903. DOI: 10.2460/javma.241.7.898

Evans, A.T. & Wilson, D.V. (2007). Anesthetic Emergencies and Procedures. In: Tranquilli, W., Thurmon, J. & Grimm, K. (Eds). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4th edition, pp 1033-1048). Ames: Blackwell Publishing

Fantoni, D. & Martins, A. (2012). Analgesia para cirurgia geral. In: Fantoni, D. (Ed) *Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais* (1st edition, pp 261-276). Rio de Janeiro: Elsevier

Flecknell, P. (2008). Analgesia from a veterinary perspective. *British Journal of Anaesthesia*. 101: 121–4. DOI: 10.1093/bja/aen087

Fox, S.M., (2014). *Pain Management in Small Animal Medicine* (1st edition, pp 27-46). Boca Raton: CRC Press

Gaynor, J.S. & Muir, W.W. (2009). Acute Pain Management: A Case-Based Approach. In: Gaynor, J.S. & Muir, W.W. (Eds). *Handbook of Veterinary Pain Management* (2nd edition, pp 353-378). St. Louis: Mosby

Gutierrez-Blanco, E., Victoria-Mora, J.M., Ibancovich-Camarillo, J.A., Sauri-Arceo, C.H., Bolio-González, M.E., Acevedo-Arcique, C.M., Marin-Cano, G., Steagall, P.V. (2015). Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketaminedexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg*. May;42(3):309-18. DOI: 10.1111/vaa.12215

Hansen, B.D. (2003). Assessment of pain in dogs: Veterinary Clinical Studies. In *ILAR J*, 44(3), 197-205. DOI: 10.1093/ilar.44.3.197

Haskins, S. (2007). Monitoring Anesthetized Patients. In: Tranquilli, W., Thurmon, J. & Grimm, K. (Eds). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4th edition, pp 533-558). Ames: Blackwell Publishing

Hellyer, P., Rodan, J., Brunt, J. Downing, R., Hagedorn, J.E., Robertson, S.A. (2007a). AAHA/AAFP Pain management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. Sep-Oct;43(5):235-248. DOI:10.1016/j.jfms.2007.09.001

Hellyer, P.W., Robertson, S.A., Fails, A.D. (2007b). Pain and Its Management. In: Tranquilli, W., Thurmon, J. & Grimm, K. (Eds). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4th edition, pp 31-57). Ames: Blackwell Publishing

Holton, L., Reid, J., Scott, E.M., Pawson, P., Nolan, A. (2001). Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record*. 148, 525-531. DOI:10.1136/vr.148.17.525

Jones, R. (2007). Legal and ethical aspects of anaesthesia. In: Seymour, C. & Duke-Novakovski, T. (Eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. (2nd edition, pp. 1-5). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Juver, J.P.S., Figueiredo, N.V., Barrucand, L., Tostes, M.A. (2005). Uso da Metadona no Tratamento da Dor Neuropática Não-Oncológica. Relato de Casos. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 55:4:450-459. DOI: 10.1590/S0034-70942005000400010

Kästner, S.B.R. (2007). Intravenous Anaesthetics. In: Seymour, C. & Duke-Novakovski, T. (Eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. (2nd edition, pp. 133-149). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association

Keefe, J. (2012). Shock and Initial Stabilization. In: Norkus, C. (Ed.). *Veterinary Technician's Manual for Small Animal Emergency and Critical Care* (1st edition, pp. 25-44). Chichester: Wiley-Blackwell

Kerr, C. (2007). Pain Management I: Systemic Analgesics. In: Seymour, C. & Duke-Novakovski, T. (Eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. (2nd edition, pp. 89-103). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association

Lamont, L. & Mathews, K. (2007). Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories and Analgesic Adjuvants. In: Tranquilli, W., Thurmon, J. & Grimm, K. (Eds). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4th edition, pp 241-271). Ames: Blackwell Publishing

Lemke, K., (2007). Anticholinergics and Sedatives. In: Tranquilli, W., Thurmon, J. & Grimm, K. (Eds). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4th edition, pp 203-239). Ames: Blackwell Publishing

Lin, H. (2007). Dissociative Anesthetics. In: Tranquilli, W., Thurmon, J. & Grimm, K. (Eds). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4th edition, pp 301-353). Ames: Blackwell Publishing

McCartney, C.J., Sinha, A., Katz, J. 2004. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg.* v.98, n.5, p.1385-1400. DOI: 10.1213/01.ANE.0000108501.57073.38

Manfrinate, R., Dahroug, M.A.A., Farias, D.C., Vasconcelos, L.P.S., Wayhs, N.N.S., Monzem, S., Silva, E.C. *et al* (2009). Efeitos da morfina e da metadona associadas à acepromazina em gatas anestesiadas com propofol e halotano e submetidas à ovariossalpingoisterectomia. *Acta Sci. Vet.*, v.37, p.245-251

Matthews, N.S. (2007). Inhalant Anaesthetics. In: Seymour, C. & Duke-Novakovski, T. (Eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. (2nd edition, pp. 150-155). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association

Menegheti, T.M., Wagatsuma, J.T., Pacheco, A.D., Perez, B., Pacheco, C.M., Abimussi, C., Santos, P., *et al.* (2014). Electrocardiographic evaluation of the degree of sedation and the isolated use of methadone in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41, 97–104. DOI: 10.1111/vaa.12086

Mich, P.M., Hellyer, P.W. (2009). Objective, Categorical Methods for Assessing Pain and Analgesia. In: Gaynor, J.S. & Muir, W.W. (Eds). *Handbook of Veterinary Pain Management* (2nd edition, pp 78-112). St. Louis: Mosby

Moens, Y. & Coppens, P. (2007) Patient monitoring and monitoring equipment. In: Seymour, C. & Duke-Novakovski, T. (Eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. (2nd edition, pp. 62-78). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Monteiro, E.R., Figueroa, C.D.N., Choma, J.C., Campagnol, D., Bettini, C.M. (2008). Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35, 519–527. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2008.00412.x

Monteiro, E.R., Junior, A.R., Assis, H.M.Q., Campagnol, D., Quitzan, J.G. (2009). Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 36, 25–33. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2008.00424.x.

Morton, C., Reid, J., Scott, E., LL, H., & Nolan, A. (2005). Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *Am J Vet Res* 2005;66:2154–2166. DOI: 10.2460/ajvr.2005.66.2154

Muir, W., Hubbell, J., Bednarski, R. & Skarda, R. (2007). *Handbook of Veterinary Anesthesia*. (4th edition, pp 1-10; 323-345). St. Louis: Mosby

Murrell, J.C. (2007). Premedication and Sedation. In: Seymour, C. & Duke-Novakovski, T. (Eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. (2nd edition, pp. 120-132). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Murrell, J. (2015). Managing postoperative pain in companion animals. *Focus. Analgesia*. February 23, 2015; 13-16

Nunes, N., Pompermayer, L.G., Pirolo, J., Raiial, S.C. (1995). Emprego do metaraminol no bloqueio da hipotensão produzida pelo uso da levomepromazina em cães. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v.32, n.2, p. 120-4

Pereira, D.A., Marques, J.A., Borges, P.A., Batista, P.A.C.S., Oliveira, C.A., Nunes, N., Lopes, P.C.F. (2013). Efeitos cardiorrespiratórios da metadona, pelas vias intramuscular e intravenosa, em cadelas submetidas à ovariosalpingo-histerectomia. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.65, n.4, p.967-974. DOI: 10.1590/S0102-09352013000400005

Price, J. & Nolan, A. (2007). The physiology and pathophysiology of pain. In: Seymour, C. & Duke-Novakovski, T. (Eds). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. (2nd edition, pp. 79-88). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Ravasio, G., Gallo, M., Beccaglia, M., Comazzi, S., Gelain, M. E., Fonda, D., Bronzo, V., et al. (2012). Evaluation of a ketamine-propofol drug combination with or without dexmedetomidine for intravenous anesthesia in cats undergoing ovariectomy. *JAVMA*, Vol 241, Nº 10, November 15. DOI: 10.2460/javma.241.10.1307.

Reid, J., Scott, M., Nola, A., Wiseman-Orr, L. (2013). Pain Assesment in Animals. *In Practice*, 35: 51-56. DOI:10.1136/inp.f631

Ribeiro, S., Schmidt, A.P., Schmidt, S.R.G. (2002). O Uso de Opióides no Tratamento da Dor Crônica Não Oncológica: O Papel da Metadona. *Rev Bras Anesthesiol*, 52:5:644-651. DOI: 10.1590/S0034-70942002000500015

Sager, J.K. (2012). Anesthesia and Analgesia. In: Norkus, C. (Ed.). *Veterinary Technician's Manual for Small Animal Emergency and Critical Care* (1st edition, pp. 465-494). Chichester: Wiley-Blackwell

Schmid, R.L., Sandler, A.N., Katz, J. (1999). Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*; 82:111–25. DOI: 10.1016/S0304-3959(99)00044-5

Schuszler L., Igna C., Sala A., Brudiu I., Sabau M., Dascalu R. (2009). Intraoperative analgesic effect of butarphanol for ovariohysterectomy in bitches: a dose titration study. *Lucrari Științifice Med Vet*, 2, 160-163.

Shafford, H.L. (2013). *Anesthetic Protocols: Understanding Your Options*. Comunicação apresentada no Oregon Veterinary Conference, Oregon State University, Corvallis, Oregon, Estados Unidos da América

Simoni, R.F., Cangiani, L.M., Pereira, A.M.S.A., Abreu, M.P., Cangiani, L.H., Zemi, G. (2009). Efficacy of Intraoperative Methadone and Clonidine in Pain Control in the Immediate Postoperative Period after the Use of Remifentanyl. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59: 4: 421-430. DOI:10.1590/S0034-70942009000400004

Slingsby, L. S., Waterman-Pearson, A. E. (2000). The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy - a comparison between pre- or post- operative administration. *Research in Veterinary Science*, 69, 147–152. DOI:10.1053/rvsc.2000.0406

Smith, T. (2008). Anaesthetic gases and vapours. In: Smith, T., Pinnock, C. & Lin, T. (Eds). *Fundamentals of Anaesthesia* (3rd edition, pp 557-568). New York: Cambridge University Press

Snyder, L.B.C., & Johnson, R.A. (2015). Canine and Feline Anesthesia and Co-existing Disease (1st edition, pp 77-93). Chichester: Wiley-Blackwell

Solano, A.M., Pypendop, B.H., Boscan, P.L., Ilkiw, J.E. (2006). Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 2006;67:21–25. DOI: 10.2460/ajvr.67.1.21

Spinosa, H.S., Górnaiak, S.L.& Bernardi, M.M. (2006). *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária* (4ª edição). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan

Steffey, E. & Mama, K. (2007). Inhalation Anesthetics. In: Tranquilli, W., Thurmon, J. & Grimm, K. (Eds). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4th edition, pp 355-393). Ames: Blackwell Publishing

Taylor, P. (1992). Pre-Operative Assessment, Monitoring and Post-Operative Care. In: Hilbery, A. (Ed). *Manual of Anaesthesia, for Small Animal Practice* (3rd edition, pp 17-24). Gloucestershire: British Small Animal Veterinary Association.

Udelmann, A., Maciel, F.G., Servian, D.C.M., Reis, E., Azevedo, T.M., Melo, M.D.S. (2011). Methadone and Morphine during Anesthesia Induction for Cardiac Surgery. Repercussion in Postoperative Analgesia and Prevalence of Nausea and Vomiting. *Rev Bras Anesthesiol*, 61:6:695-701. DOI: 10.1016/S0034-7094(11)70078-2.

Wagner, A.E., Walton, J.A., Hellyer, P.W., Gaynor, J.S., Mama, K.R. (2002). Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:72–75. DOI: 10.2460/javma.2002.221.72

Wagner, A.E., Wright, B.D., Hellyer, P.W. (2003). Myths and Misconceptions in Small Animal Anesthesia. *J Am Vet Med Assoc*; 223(10):1426-32. DOI: 10.2460/javma.2003.223.1426

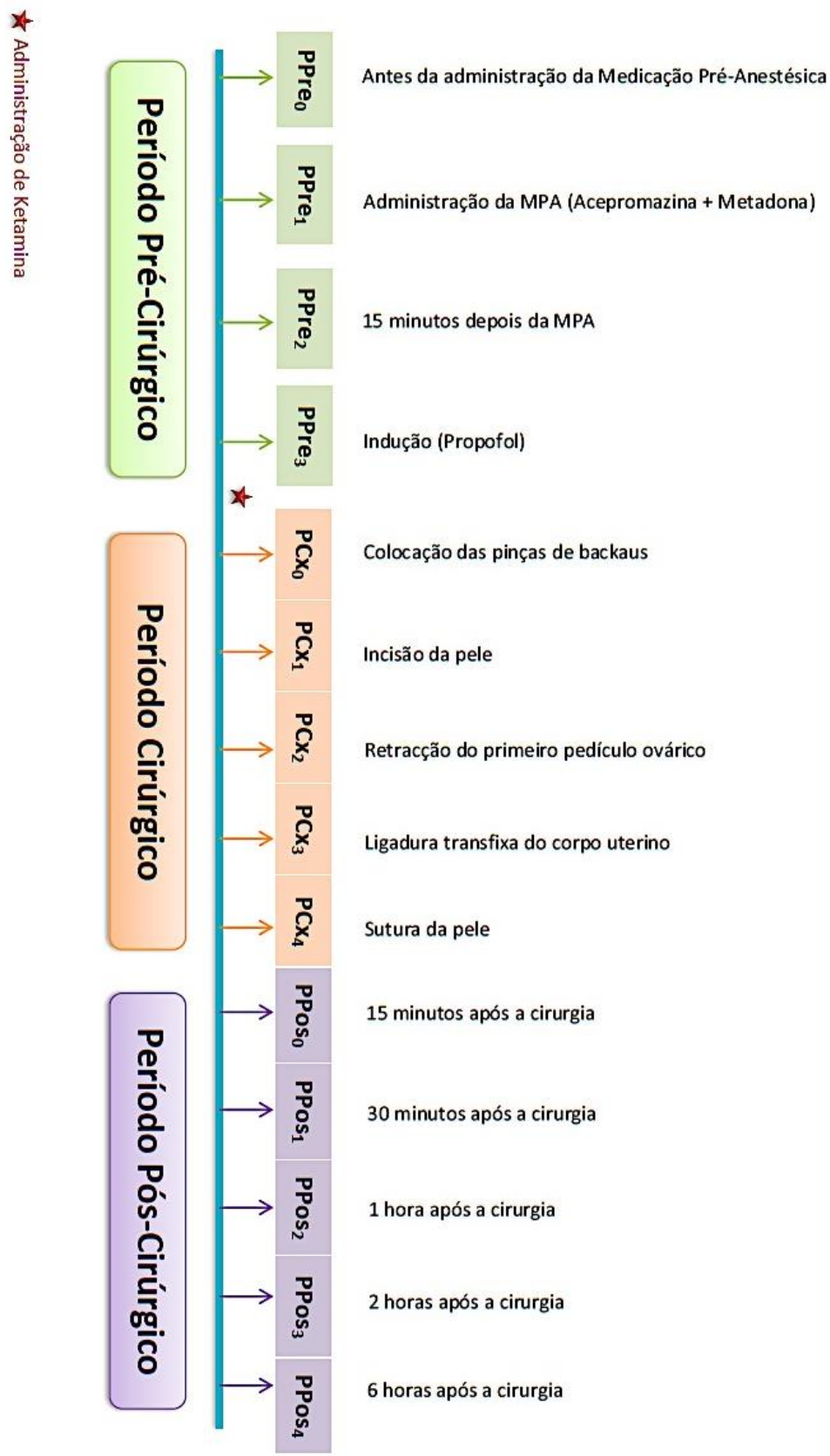
Weinbroum, A.A. (2012). Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: Pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacological Research* 65; 411– 429. DOI:10.1016/j.phrs.2012.01.002

White, K.L. (2014). Recognition and Assessment of Acute Pain in the Dog and Treatment of Acute Pain in the Dog. In: Egger, C.M., Love, L. & Doherty, T. (Eds). *Pain Management in Veterinary Practice* (1st edition, pp 201-226). Ames: Wiley Blackwell

Yayla, S., Kacar, C., Kaya, D., Merhan, O., Aksoy, O., Kilic, E., Kaya, S. (2012). Clinical, biochemical and haemodynamic effects of the intrathecal ketamine for ovariohysterectomy in bitches. *Bull Vet Inst Pulawy* 56, 299-303. DOI: 10.2478/v10213-012-0054-9

8. APÊNDICES

Apêndice 1: Desenho do Estudo (Momentos de Recolha de Dados)



Apêndice 2: Folhas de Monitorização Anestésica Utilizadas no Estudo

MONITORIZAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA

Data	
Nome	
Proprietário	
Raça	
Idade	
Peso	
CC	

Auscultação: Normal ☐ Com alterações ☐ _____

HCT: _____ PT: _____ GLU: _____

Parâmetros	TAC0	TAC1	TAC2	TAC3
FC				
FR				
PAS				
PAD				
PAM				
Pulso				
Cor mucosas				
TRC				
T°C				
Hidratação				
ECG				

MPA: ____h____m Acepromazina: ____mg Metadona: ____mg Ketamina: ____mg

Indução: ____h____m Propofol: _____ml

Entubação: ____h____m Fluxo O₂: ____L/min Isoflurano: ____

Tubo endotraqueal nº: _____

Meloxicam: _____; _____ml; ____h____m

T0: Antes da MPA

T1: Quando administrada a MPA (30 minutos antes da cirurgia)

T2: 15 minutos depois da MPA

T3: Indução

MONITORIZAÇÃO CIRÚRGICA

Ketamina: ____h____m

Início Cirurgia: ____h____m

Fluxo O₂: ____ L/min

Fluidos: Tipo ____; Volume (ml/kg/h) ____

Parâmetros	TDC0	TDC1	TDC2	TDC3	TDC4
Freq. Cardíaca					
Freq. Respiratória					
P. A. Sistólica					
P. A. Diastólica					
P. A. Média					
ETCO ₂					
SpO ₂					
T°C					
ECG					
Isoflurano (%)					

T0: Colocação das pinças de backaus

T1: Incisão da pele

T2: Retração do 1º pedículo ovárico

T3: Ligadura transfixa do corpo uterino

T4: Sutura da pele

Notas:

A (____h____m) _____

B (____h____m) _____

C (____h____m) _____

D (____h____m) _____

Notas:

Apêndice 2: Folhas de Monitorização Anestésica Utilizadas no Estudo (Cont.)

MONITORIZAÇÃO PÓS-CIRÚRGICA

Final cirurgia: ____h____m Final anestesia: ____h____m

Duração cirurgia: ____h____m Duração anestesia: ____h____m

Extubação: ____h____m

Decúbito: _____

Fluidos: Tipo _____ ; Volume (ml/kg/h) _____

Local de internamento: _____

Parâmetros	TPC0	TPC1	TPC2	TPC3	TPC4
Freq. Cardíaca					
Freq. Respiratória					
P. A. Sistólica					
P. A. Diastólica					
P. A. Média					
Pulso					
Cor mucosas					
TRC					
T°C					
Hidratação					
ECG					
Escala Dor					

T0: 15 min após cirurgia (____h____m)

T1: 30 min após cirurgia (____h____m)

T2: 1 hora após cirurgia (____h____m)

T3: 2 horas após cirurgia (____h____m)

T4: 6 horas após cirurgia (____h____m)

Resgate anestésico : Não ☐ Sim ☐ _____

Notas:

CONCLUSÃO

PROTOCOLO UTILIZADO:

Protocolo 1 ☐

Protocolo 2 ☐

Grupo 1

Fármaco	Dose (mg/kg)	Concentração (mg/ml)	Via de Administração
Metadona	0,5	10	IM
Acepromazina	0,03	5	IM
Propofol	2-4*	10	IV
Meloxicam	0,2	5 ou 20	SC

Grupo 2

Fármaco	Dose (mg/kg)	Concentração (mg/ml)	Via de Administração
Metadona	0,5	10	IM
Acepromazina	0,03	5	IM
Propofol	2-4*	10	IV
Ketamina	1	100	IV
Meloxicam	0,2	5 ou 20	SC

**ad effectum*

Notas:

9. ANEXOS

Anexo 1: Escala de Dor numérica da Universidade do Colorado (Adaptado de Gaynor & Muir, 2009)

ESCALA DE DOR (Colorado State University)		
Observação	Pontuação	Estado do paciente
Conforto	0	A dormir ou calmo
	1	Acordado, alerta
	2	Pouco agitado, não alerta nem interessado no ambiente
	3	Agitação moderada, impaciente, desconfortável
	4	Extremamente agitado, destruidor
Movimento	0	Movimentos normais
	1	Mudanças frequentes de posição ou relutância em se mover
	2	Destruidor
Aparência	0	Normal
	1	Pequenas alterações, olhos semi-cerrados, orelhas baixas
	2	Alterações moderadas, olhos afundados/sem brilho, ausentes
	3	Alterações severas, palidez, midríase, expressão facial anormal, cifose, membros em posição anormal, ranger os dentes, rosnar
Comportamento (sem provocação)	0	Normal
	1	Poucas alterações
	2	Moderadamente anormal, menos movimentos, menos alerta que o normal, alienamento do ambiente, muito inquieto
	3	Mudanças severas: muito inquieto, vocalização, auto-mutilação, rosnar, voltado contra a grade
Comportamento interactivo	0	Normal
	1	Afasta-se quando se manipula o local cirúrgico, olha para o local, movimenta-se normalmente
	2	Vocaliza quando se manipula o local cirúrgico, relutância em se mover mas movimenta-se se puxado ou incentivado
	3	Reacção violenta ao estímulo, vocalização sem manipulação, rosnar, ladrar ou vocalizar quando abordado, extremamente inquieto, não se movimenta quando puxado
Vocalização	0	Calmo
	1	Choro: responde a voz calma e a festas
	2	Choro intermitente: sem resposta a voz calma ou festas
	3	Vocalização contínua não habitual para o animal em questão
Frequência Cardíaca	0	0-15% Acima do valor cirúrgico
	1	16-29% Acima do valor cirúrgico
	2	30-45% Acima do valor cirúrgico
	3	>45% Acima do valor cirúrgico
Frequência respiratória	0	0-15% Acima do valor cirúrgico
	1	16-29% Acima do valor cirúrgico
	2	30-45% Acima do valor cirúrgico
	3	>45% Acima do valor cirúrgico
Pontuação total		
		(0-24)