



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS – REGIONAL JATAÍ
UNIDADE ACADEMICA ESPECIAL DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIA ANIMAL**



JÉSSICA BUENO GUIMARÃES

**AVALIAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS DE INFUSÃO
CONTÍNUA PARA ANALGESIA MULTIMODAL EM
CADELAS SUBMETIDAS À MASTECTOMIA
UNILATERAL**

Jataí - GO

2019



**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☒ **Dissertação** ☐ **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

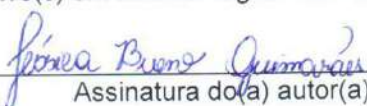
Nome completo do autor: Jéssica Bueno Guimarães

Título do trabalho: Avaliação de dois protocolos de infusão contínua para analgesia multimodal em cadelas submetidas à mastectomia unilateral

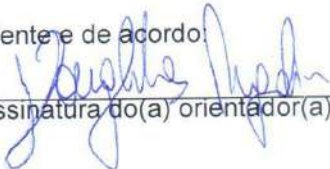
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


 Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


 Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 28/05/2019

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada.

JÉSSICA BUENO GUIMARÃES

**AVALIAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS DE INFUSÃO CONTÍNUA PARA
ANALGESIA MULTIMODAL EM CADELAS SUBMETIDAS À
MASTECTOMIA UNILATERAL**

Orientador: Prof. Dr. Douglas Regalin

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a. Andreia Vitor Couto do Amaral

Dissertação apresentada ao Programa de
Biociência Animal da Universidade
Federal de Goiás, Regional Jataí, como
pré- requisito parcial para obtenção do
grau de Mestre em Biociência Animal.
Área de concentração: Morfofisiologia,
Clínica e Cirurgia Animal.

Jataí - GO

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Guimarães, Jéssica Bueno

AVALIAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS DE INFUSÃO CONTÍNUA
PARA ANALGESIA MULTIMODAL EM CADELAS SUBMETIDAS À
MASTECTOMIA UNILATERAL [manuscrito] / Jéssica Bueno

Guimarães, Leticia Sousa Prado, Flavia Augusta de Oliveira. - 2019.
XXXIX, 39 f.

Orientador: Prof. Douglas Regalin; co-orientador Andreia Vitor
Couto do Amaral.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Unidade
Acadêmica Especial de Biociência, Programa de Pós-Graduação em
Biociência Animal, Jataí, 2019.

Bibliografia. Anexos.

Inclui abreviaturas.

1. analgesia balanceada. 2. dor. 3. fentanil. 4. metadona. 5.
opioide. I. Prado, Leticia Sousa. II. Oliveira, Flavia Augusta de. III.
Regalin, Douglas, orient. IV. Amaral, Andreia Vitor Couto do, co
orient. V. Título.

CDU 639.09

Universidade Federal de Goiás
Regional Jataí
Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal

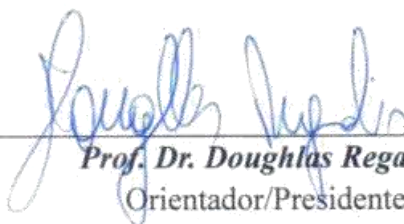
Ata de Defesa Pública de Dissertação de Mestrado

1. Linha de Pesquisa: Morfologia, Clínica e Cirurgia Animal

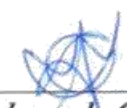
Ano de Ingresso: 2017

Ao vigésimo nono dia do mês de abril de 2019, às 09:30 horas, no Auditório do prédio da Pós-graduação da Regional Jataí da Universidade Federal de Goiás, iniciaram-se os trabalhos referentes à Defesa Pública de Dissertação de Mestrado da candidata **JÉSSICA BUENO GUIMARÃES** com o trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS DE INFUSÃO CONTÍNUA PARA ANALGESIA MULTIMODAL EM CADELAS SUBMETIDAS À MASTECTOMIA UNILATERAL”**. A Banca Examinadora, constituída pelos membros: Prof. Dr. Douglas Regalin (Presidente/Orientador), Profa. Dra. Andresa de Cássia Martini Mendes (Membro Externo) e Profa. Dra. Flávia Augusta de Oliveira (Membro Externo), considerou a candidata, Jéssica Bueno Guimarães: **APROVADA** ☒ **REPROVADA** ().

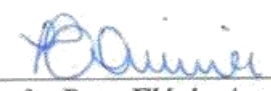
Foi concedido um prazo de 30 dias, para a candidata efetuar as correções sugeridas pela Banca Examinadora e entregar o trabalho em sua redação definitiva. E, para constar, foi lavrada a presente ata, que vai assinada pelos membros da Banca.



Prof. Dr. Douglas Regalin
Orientador/Presidente



Profa. Dra. Andresa de Cássia Martini Mendes
Membro Externo
UNIFIMES - Mineiros/GO



Profa. Dra. Flávia Augusta de Oliveira
Membro Externo
UFT - Tocantins/TO

A meu amado, Glauciano Assis Soares
Por ser muito mais que um namorado, meu porto seguro,
Por corresponder ao meu amor,
Ser companheiro, paciente e
Por, abençoadamente, me auxiliar tanto,
Contribuindo sempre para o equilíbrio na minha vida!
Aos meus amados pais,
Célia Alves Bueno Guimarães e João Guimarães de Freitas (*in memoriam*)
E irmãos,
Viviane Bueno Guimarães
Marcelo Bueno Guimarães
Pelo amor incondicional
E incentivo pessoal e profissional, pela confiança, apoio, por serem os meus pilares
Sempre!
A meu querido cunhado Murilo de Assis Silva
E minha iluminada Isabelle

AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu agradeço a Deus, pela vida!

Pela benção contínua de mudanças, pela generosidade, misericórdia e pelo amor incondicional.

Por todos os presentes da minha vida, cada pessoa que ele colocou na minha jornada, todas as inspirações, todo o amparo, toda a força e a sabedoria que ele pode me proporcionar.

Agradeço aos meus pais por aceitarem a missão de me auxiliar, educar e contribuírem com a minha evolução, pela confiança de me fazerem parte dessa família tão maravilhosa e abençoada, pela oportunidade de poder aprender e crescer tanto.

Pelo amor a mim dedicado por tantos anos, pela coragem, garra, pela honestidade e caráter a mim ensinados e demonstrados. Agradeço por me ensinarem tanto, a me motivarem a nunca parar, a sempre aprender com todas as dificuldades e bênçãos da vida. A amar e valorizar a vida e as todas as pessoas, a me mostrarem o real valor da vida. Obrigada meus amados por me, inspirarem a ser alguém continuamente melhor.

Agradeço infinitamente pelo exemplo de pais, de casal, de amigos e de pessoas.

Agradeço ao Glauciano, por ser sempre o meu mais fiel companheiro, em todas as situações, por sempre estar ao meu lado, jamais desistir de mim e sempre me apoiar.

A minha irmã e meu cunhado, por tudo que eles me proporcionaram, pela motivação, empréstimos, conselhos, edições, presentes, carinho, estima, diversões (jogos, passeios), por me inspirarem como, casal, como amigos, como estudantes, profissionais, como irmã como cunhada e agora como titia.

Agradeço ao meu irmão, por toda preocupação, por todos os ensinamentos, lanches, caronas, pela perda do sono, pelos empréstimos, pela abnegação dos seus momentos de descanso por mim, pelo caráter e pela alegria de ser sua irmã mais nova.

Agradeço ao meu orientador Professor Douglas Regalin, pelo profissional inspirador, por vezes ter acreditado em mim, quando eu já não mais acreditava. Obrigada pelos ensinamentos profissionais, pela dedicação de tempo, pelos puxões de orelha, pela bagagem de conhecimentos a mim proporcionados. Por contribuir tanto com a minha formação acadêmica, por ser uma luz dentro da anestesia, por estar sempre aprontos, por ser muito mais que um orientador, por me mostrar um outro universo! Por me aconselhar, me guiar, me motivar a ir além; pelas portas que o senhor me abriu; Por

transformar o meu sonho em realidade. O meu agradecimento vai muito além da minha mais sincera gratidão, tenho orgulho de poder ter aprendido tanto com o senhor.

Agradeço ao meu companheiro do início da profissão Leuton Scharles Bonfín, por sempre estar ao meu lado, por sempre me ajudar! Por me motivar, se colocar tantas e tantas vezes como um pai para mim, pelos abraços sinceros, pelas palavras amigas, pela preocupação, pelos lanches, por tantas vezes ser aquele que eu sabia que sempre poderia contar, pela pro-atividade sempre inspiradora, pelas conversas filosóficas, pela pessoa excepcional. Agradeço por todas as sextas de experimento, pelas cirurgias juntos, pela busca sempre de contribuir com o meu crescimento, pelos elogios e críticas, mas acima de tudo por me auxiliar a ser alguém melhor.

A minha amiga e braço direito, Leticia, quem abraçou o nosso trabalho, jamais reclamou ou se opôs-se com alguma dificuldade, sempre contribuiu tanto, me ensinando, me apoiando, me amparando nos momentos de muitas dificuldades, pelas risadas, lanches, avaliações. Senhorinha que marcou imensamente o meu coração.

A minha companheira de jornada, Jéssica Ribeiro Magalhães, pessoa que contribuiu sempre com a minha caminhada profissional, dividiu tantos e tantos momentos, sonhos, choros e risadas. Pessoa que tenho muita gratidão por toda ajuda, e admiração por buscar sempre a melhoria pessoa, social e profissional. Mulher de garra, que jamais me deixou na mão, sempre me auxiliou e contribuiu até o final com todas as minhas conquistas profissionais, dividindo comigo inúmeras batalhas. Gratidão.

Agradeço em especial a professora Andreia, por todo o período de auxílio, confiança, disposição e orientação, por todas as vezes que me adotou como filha.

A querida Hellen, pela pessoa maravilhosa, por sempre me auxiliou, sempre muito afetiva e carinhosa, exercendo até mais do que o necessário para me auxiliar.

Aos recepcionistas Cristiane, que foi uma pessoa sensacional durante todo o meu projeto, buscando sempre me auxiliar, e encontrar os animais, sempre muito solicita.

Daniel, pela agilidade e disposição em auxiliar e contribuir para o andamento do projeto.

Agradeço a Patrícia por todo o apoio, carinho, disposição, amizade, risadas juntas.

Agradeço a Brunna, por todo carinho, amizade e confiança, que foi quem carinhosamente, me guiou e apoiou inúmeras vezes, durante diversos momentos.

Agradeço em especial a Flávia, companheira de avaliação, que dedicou-se a auxiliar, mesmo a exigindo tanto, em um momento tão especial da sua vida, principalmente nos

momentos iniciais do projeto. Agradeço por todos os ensinamentos, pela disposição, pelos abraços, e o imenso carinho.

A minha amiga Priscila, por todo o apoio, pelas conversas, pela companhia e pela amizade.

Agradeço a toda equipe do Hospital Veterinário, por me proporcionarem tremendo aprendizado, pelas amizades, pelo carinho, pelas risadas. Agradeço a cada um pelas meninas da limpeza, por me ajudarem sempre, pelas minhas amigas e companheiras, agradeço imensamente, a cada um, por todos os momentos.

A todos os meus colegas de mestrado que caminharam comigo, me apioando, ensinando e incentivando, pelas aulas, pelos estudos em grupo, pelos abraços e pelas risadas. Foi um prazer conhecer vocês. Obrigada a cada um, Fernando, Paola, Sarah, e a todos.

Eu jamais poderia colocar em palavras todos os agradecimentos que eu tenho, por cada pessoa, cada situação da minha vida que contribuíram na minha formação pessoal, social e profissional.

SUMÁRIO

1	Introdução	1
1	INTRODUÇÃO.....	5
2	OBJETIVOS GERAIS.....	7
3	MATERIAL E MÉTODOS	7
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	10
5	CONCLUSÃO	22
6	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	23
11	ANEXOS:	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores médios $\pm$ desvio padrão dos parâmetros no transoperatório, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial média, frequência respiratória, concentração final expirada de dióxido de carbono e temperatura retal, em cadelas submetidas a mastectomia unilateral radical, anestesiadas com isoflurano e FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) ou MeLK (metadona, lidocaína e cetamina)..... 12

Tabela 2 - Número de resgates necessários com atropina e efedrina, no período transoperatório de cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical e tratadas com fentanil, lidocaína e cetamina (FLK) ou metadona lidocaína e cetamina (MeLK). 15

Tabela 3 - Mediana [1 e 3 quartis] do grau de sedação pela escala de Saponaro; escala de Glasgow, escala de Colorado, e escala de Melbourne em cadelas submetidos a mastectomia unilateral radical, anestesiadas com isoflurano e FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) ou MeLK (metadona, lidocaína e cetamina), avaliador 1 e avaliador 2. 18

Tabela 4 - Número de resgates; número de animais resgatados por momentos, média de resgates por animais em cada momento, valor total de animais resgatados, valor total de resgate e valor médio total de resgate por grupo e por avaliador, no período pós-operatório de cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical e tratadas com fentanil, lidocaína e cetamina (FLK) ou metadona lidocaína e cetamina (MeLK). 21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AV1 – Avaliador 1

AV2 – Avaliador 2

BAV – Bloqueio átrio-ventricular

bpm – Batimentos por minuto

cmH₂O – Centímetros de água

EtCO₂ – Concentração final expirada de dióxido de carbono

FC – Frequência cardíaca

FR – Frequência respiratória

FLK – Fentanil, lidocaína e cetamina

IM – intramuscular

IV – Intravenosa

MeLK – Metadona, lidocaína e cetamina

mmHg – Milímetros de mercúrio

mpm – Movimentos por minuto

NMDA – N-metil D-Aspartato

PAM – Pressão arterial média

PAS – Pressão arterial sistólica

RVP – Resistencia vascular periférica

SC – Subcutâneo

TR – Temperatura retal

VO – Via oral

1 INTRODUÇÃO

A anestesiologia veterinária vem evoluindo continuamente, nas últimas décadas, visando o bem estar animal, sendo essa evolução, resultado de constantes avanços, mediados por novos estudos associados à capacitação dos profissionais, destacando assim a necessidade e a valorização das especializações dentro da medicina veterinária.

Dentro desse constante avanço tem sido cada vez mais evidente o impacto e a importância de adequada avaliação e mensuração da dor. No âmbito veterinário essa ação torna-se mais complexa, devido às diversas espécies, as diferentes formas, em expressar com clareza a sensação dolorosa (sem o padrão de comunicação e relato da dor como em humanos) e as distinções entre cada espécie.

A dor é uma experiência sensitiva e emocional adversa, de caráter nocivo com resposta de padrões espécie-específico. A mesma promove alterações fisiológicas ou fisiopatológicas, que resultam em alterações motoras, físico-químicas e ou comportamentais, as quais podem ser avaliadas, por meio do auxílio de escalas de avaliação de dor.

Dentro de um protocolo anestésico, a analgesia, é um importante fator para o bem – estar animal, pois minimiza ou abole a experiência de algum processo nociceptivo, durante o trans-anestésico.

O controle efetivo da dor é um componente essencial, para uma adequada anestesia, pois esta resulta na redução da morbidade de doenças, aceleração da recuperação, melhora na qualidade de vida, além da solidificação do relacionamento entre o veterinário, cliente e o animal.

Em casos cirúrgicos faz-se necessário o uso de analgésicos, para evitar ou minimizar as fases da nocicepção e da percepção dos estímulos consequentemente a dor. Visando uma ação analgésica eficiente, as infusões destacam-se como uma opção importante e essa modalidade vem sendo continuamente explorada e é cada vez mais utilizada na prática da anestesia em pequenos animais.

Dentre os variados protocolos de infusões analgésicas, tem-se a utilização isolada de um agente potente, como os opioides e as associações farmacológicas com o

intuito de proporcionar anestesia multimodal/balanceada, como forma eficiente e com mínimo risco dos efeitos colaterais, referentes a cada fármaco, para cada paciente.

Os opioides são considerados os principais fármacos para o alívio da dor cirúrgica aguda. Sendo os agonistas puros os fármacos de escolha para dor moderada a intensa. Entre outros, tem-se o uso do fentanil e da metadona, os quais são utilizados comumente em cães no pré, trans e no pós-operatório.

Como vantagens das associações, tem-se a utilização de menores doses dos fármacos com o intuito de reduzir os efeitos colaterais, promovendo diferentes mecanismos de ação, assim maior eficiência analgésica para o paciente. Diversos são os protocolos descritos, associando, lidocaína, cetamina e opioides (fentanil, sulfentanil, alfentanil, morfina entre outros). Entretanto, nenhum desses apresenta efeito analgésico residual prolongado, favorecendo assim, uma analgesia pós-operatória eficaz, principalmente nas primeiras horas e em procedimento com maior intensidade dolorosa.

Dessa forma faz-se necessário o aprimoramento ou conhecimento de novos protocolos com menores impactos, na fisiologia do paciente e que possam proporcionar, analgesia trans e pós-operatória equivalente e/ou superior, aos protocolos até então disponíveis. Favorecendo, ao profissional responsável, a viabilidade de diferentes opções para adequação para cada situação e paciente.

AValiação DE DOIS PROTOCOLOS DE INFUSÃO CONTÍNUA PARA ANALGESIA MULTIMODAL EM CADELAS SUBMETIDAS À MASTECTOMIA UNILATERAL

Jéssica Bueno Guimarães¹ – “jessybueno92@gmail.com”

Jéssica Ribeiro Magalhães¹, Leticia Sousa Prado¹, Agnes Prieto Mendonça¹, Leuton Scharles Bonfim¹, Andreia Vitor Couto do Amaral¹, Flavia Augusta de Oliveira², Doughlas Regalin¹

Universidade Federal de Goiás – Regional Jataí, Jataí, Goiás¹.

Universidade Federal do Tocantins, Araguaina, Tocantins².

RESUMO

O objetivo do estudo foi comparar dois protocolos de infusões analgésicas. Utilizou-se 12 cadelas, de 3 a 12 anos, submetidas à mastectomia unilateral radical. Sendo o estudo cego, foram alocadas em dois grupos (n=6), de forma randomizada. Onde foram administrados, no transoperatório, *bolus*, seguido das infusões, de Lidocaína, 1mg/kg, (50 µg/kg/min) e Cetamina, 1 mg/kg, (10 µg/kg/min) associados ao Fentanil, 5 µg/kg, (0,1 µg/kg/min) (FLK), ou Metadona ,0,5 mg/kg, (4 µg/kg/min) (MeLK) e monitorados os parâmetros vitais e a necessidade de complementação analgésica. Pós-operatório imediato foram administrados, em ambos os grupos, dipirona (25mg/kg, IM) e meloxicam (0,2mg/kg, SC). A avaliação pós-operatória, foi realizada por 12 horas, com auxílio de escalas de dor e sedação. As análises estatísticas foram realizadas com teste Shapiro-Wilk, para avaliação da normalidade, os dados paramétricos com teste T e ONE WAY- RM ANOVA, para avaliação entre grupos; o teste de Dunnet, para avaliação entre tempos; dados não paramétricos, teste de Wilcoxon, entre tempos, e o teste de Mann Withney Rank Sun Test entre grupos, significância de 5%. No trans-operatório, não houve necessidade de complementação analgésica em nenhum grupo. No pós-operatório, ambos os grupos, necessitaram de analgesia complementar, mas o grupo FLK houve maior requerimento de complementação analgésica, principalmente nos momentos iniciais. Demonstrando satisfatória analgesia pós-operatório imediata, promovida pelo MeLK.

Palavras chave: analgesia balanceada, dor, fentanil, metadona e opioide.

ABSTRACT

The objective of the study was to compare two protocols for analgesic infusions. Twelve female dogs, 3 to 12 years old, underwent radical unilateral mastectomy. Being the blind study, they were allocated in two groups ($n = 6$), in a randomized fashion. Where bolus followed by infusions of Lidocaine, 1mg / kg (50 μ g / kg / min) and Ketamine, 1mg / kg, (10 μ g / kg / min) associated with Fentanyl, 5 μ g / kg, (0.1 μ g / kg / min) (FLK), or methadone, 0.5 mg / kg (4 μ g / kg / min) (MeLK) and monitored vital parameters and the need for analgesic complementation. Dipyrone (25mg / kg, IM) and meloxicam (0.2mg / kg, SC) were applied in the immediate postoperative period. The postoperative evaluation was performed for 12 hours, with the aid of pain and sedation scales. Statistical analyzes were performed with the Shapiro-Wilk test, for evaluation of normality, the parametric data with T test and ONE WAY-RM ANOVA, for evaluation between groups; the Dunnet test, for evaluation between times; non-parametric data, Wilcoxon test, time between, and the Mann Withney Rank Sun Test between groups, significance of 5%. In the trans-operative period, there was no need for analgesic complementation in any group. In the postoperative period, both groups required complementary analgesia, but the FLK group had a higher requirement of analgesic complementation, especially in the initial moments. Demonstrating satisfactory immediate postoperative analgesia, promoted by MeLK.

Key words: balanced analgesia, pain, fentanyl, methadone and opioid.

1 INTRODUÇÃO

Em definição a dor é uma experiência sensitiva, cognitiva e emocional adversa, associada a lesões reais ou potenciais, que acarretam alterações, de caráter nocivo com respostas de padrões espécie-específico. Para percepção da dor, ocorre inicialmente, a nocicepção, que envolve a transdução, transmissão e modulação, a seguir a projeção e finalmente a consciência da dor (KLAUMANN et al., 2008; CASTRO, 2011; BOURNE et al., 2014; ALVES et al., 2017; SOUZA et al., 2018).

A dor leva a alterações fisiológicas ou fisiopatológicas, que resultam em alterações motoras, físico-químicas e ou comportamentais (HELLER et al., 2007; CASTRO, 2011; McKUNE et al., 2017; ALVES et al., 2017; SOUZA et al., 2018), e a dor pode ser quantificada, com o auxílio de escalas de avaliação de dor (COUTINHO, 2012; SILVA, 2013).

Assim, o controle efetivo da dor, mesmo anterior ao estímulo nocivo (analgesia preemptiva), é um componente essencial, visto que, pode reduzir a morbidade de doenças, aceleração da recuperação, melhora na qualidade de vida e contribui para o bem-estar do paciente (KLAUMANN et al., 2008; CASTRO, 2011; EPSTEIN et al., 2015; ALVES et al., 2017; SOUZA et al., 2018).

Sabendo disso, em casos cirúrgicos faz-se necessário a utilização de analgésicos, para evitar ou minimizar as fases da nocicepção e da percepção da dor (KLAUMANN et al., 2008; CASTRO, 2011; EPSTEIN et al., 2015; ALVES et al., 2017).

Visando uma ação analgésica eficiente, as infusões destacam-se como opção importante. Essa modalidade vem sendo continuamente explorada e é cada vez mais utilizada na prática anestésica em pequenos animais (CASTRO, 2011; ALVES et al., 2017). Pois os bloqueios locais, como a tumescência, podem ter o seu uso limitado, pois não conferem analgesia pós-operatória suficiente em cadelas submetidas à mastectomia unilateral (GOMES et al., 2018).

A utilização de infusões contínuas de analgésicos, apresentam alto poder analgésico e sem risco de disseminação de células tumorais. Dentre os variados protocolos de infusões analgésicas, pode-se utilizar um agente potente, de forma isolada como os opioides e/ou associações farmacológicas com o intuito de proporcionar uma anestesia multimodal/balanceada, como forma eficiente para o controle da dor e com

mínimos riscos, referente a cada fármaco, ao paciente (CEREJO et al., 2013; EPSTEIN et al., 2015; SOUZA et al., 2018).

Com as associações, utilizam-se menores doses de fármacos, levando a ocorrência de mínimos efeitos colaterais, com maior eficiência analgésica para o paciente (EPSTEIN et al., 2015; WHITTEM et al., 2015; SOUZA et al., 2018). Visto que, os efeitos negativos da utilização dos analgésicos, estão relacionados à escolha inadequada ou a dosagem inadequada (KLAUMANN et al., 2008).

Diversos são os protocolos descritos, associando lidocaína, cetamina e opioides (fentanil, sulfentanil, alfentanil, morfina entre outros) (EPSTEIN et al., 2015; ALVES et al., 2017). Embora a metadona demonstre efeito analgésico eficaz no uso perioperatório para alcançar melhor analgesia pós-operatória, mais estudos são necessários para aumentar a segurança de seu uso e compreender melhor seus efeitos desejados e indesejados (SOARES, et al., 2016).

A metadona é um agonista opioide μ com efeitos, potência e farmacocinética semelhantes a morfina. Possui atividade μ -agonista, atividade antagonista nos receptores NMDA (SIMONI, et al. 2009; KUKANICH & WIESE, 2015). Descreve-se como um analgésico mais eficaz para dor crônica e refratária, do que a morfina, e também diminuir o desenvolvimento de tolerância (OTEROB, 2005; NETO, et al., 2014; KUKANICH & WIESE, 2015).

Não produz metabólitos ativos, podendo ocorrer acúmulo, é o mais indicado em pacientes com insuficiência renal. Sua excreção é essencialmente fecal, sendo eliminada em pequena quantidade pela urina (MICHALSKA et al., 2017, SCHWENGBER, 2017).

Em um estudo em seres humanos, Neto et al., (2014), concluiu que a metadona leva a um menor consumo de opioides e a menor pontuação de dor em comparação com a morfina, como analgesia pós-operatória, com poucos efeitos colaterais como náusea, sonolência e vômito.

Outro efeito da metadona, atualmente bastante estudado, encontra-se em relação a sua ação em diferentes células cancerosas, a qual parece ter influencia na expressão genica, na regulação da apoptose, sendo essa, a base das terapias de tratamento (MICHALSKA et al, 2017).

Até o presente momento, estudos baseados na associação da metadona, cetamina e lidocaína em infusões contínuas, como um método de analgesia multimodal em mastectomias em cães, sendo avaliado e ou comparado, o seu perfil analgésico, e as alterações cardiorrespiratórias, não foram relatados.

2 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os parâmetros cardiorrespiratórios e analgésicos da utilização de metadona, lidocaína e cetamina (MeLK) com grupo fentanil, lidocaína e cetamina (FLK), para analgesia multimodal, em cadelas anestesiadas com isoflurano e submetidas à mastectomia unilateral radical.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da instituição de origem, nº protocolo 016/17 (Anexo V).

Foram utilizadas 12 cadelas, adultas com idade entre 3 a 12 anos, sem raça definida, com peso corporal variado. As mesmas eram provenientes da rotina do Hospital Veterinário UFG – Regional Jataí, com o consentimento assinado dos tutores, para a inclusão da paciente no estudo. Todas as pacientes passaram por consulta, exames clínicos e laboratoriais (hemograma, perfil bioquímico, hepático e renal) e o diagnóstico da neoplasia mamária (confirmada por meio de citopatologia do nódulo), porém, sem quadro de metástases e alterações cardiopulmonares (avaliadas por meio de radiografia torácica e ultrassonografia abdominal). Constatados sem demais alterações foram encaminhadas para o serviço de anestesiologia e cirurgia para o agendamento do procedimento de mastectomia unilateral radical. A equipe de médicos veterinários, foi padronizada. Tratando-se de um estudo prospectivo randomizado, o qual os avaliadores desconheciam os tratamentos realizados (estudo cego).

No dia anterior à cirurgia, foi realizado um período de ambientalização de 12 horas, em sala específica para avaliações de dor, onde os avaliadores, anotaram os comportamentos e as respostas do animal frente aos estímulos, ambiente, e a própria interação com os avaliadores [palpação da região abdominal, apetite ou interesse por alimento, bem como pressão arterial sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR) e temperatura retal (TR)]. A avaliação basal da dor foi realizada com auxílio das escalas de dor: Escala de Melbourne; Escala de Glasgow e Escala de Colorado, assim como a avaliação do grau de sedação por meio da Escala de

sedação (SAPONARO et al., 2013). Posteriormente, foram realizadas as tricotomias na região da cirurgia e nos locais dos acessos vasculares e os animais foram mantidos em jejum de sólidos de 12 horas e líquido de 6 horas.

No dia da cirurgia os animais foram encaminhados ao centro cirúrgico, e mensurou-se os parâmetros pré-basais (M-1), referentes aos parâmetros do pacientes acordado (FC, PAS não invasiva, FR, TR), para reavaliação, de alguma possível alteração prévia ao procedimento. Após aferição destes parâmetros, cateterizou-se a veia cefálica, com cateter 20G, para administração da fluidoterapia com Ringer Lactato na taxa de 5 ml/kg/h. Posteriormente induziu-se a anestesia geral com propofol (6 mg/kg) e realizou intubação com sonda endotraqueal com balonete, com o tamanho apropriado para cada paciente. Conectou-se ao sistema circular valvular com reinalação de gases e iniciou a vaporização de isoflurano em 1,28V%, diluído em oxigênio a 100% na taxa de 50 ml/kg/min. Ambos os grupos foram mantidos sob ventilação mecânica controlada com pressão inspiratória máxima de 8 cmH₂O, e a FR foi ajustada para a padronização do dióxido de carbono ao final da expiração EtCO₂ (35 mmHg > EtCO₂ < 45 mmHg), relação inspiração:expiração (I:E) 1:2 e 0 PEEP.

Posicionou-se os pacientes em decúbito dorsal e canulou-se a artéria podal dorsal com cateter (22 G), para a colocação de um adaptador PRN para posterior avaliação da pressão arterial invasiva. Os pacientes permaneceram sem estímulos durante 15 minutos, visando padronização do plano anestésico, e então foi realizada a leitura dos parâmetros, denominados de parâmetros basais, (M0): FC em batimentos por minuto (bpm) com auxílio de um eletrocardiograma [monitor multiparamétrico Dixtal[®] modelo: 2022], PAS, PAD e PAM por meio de avaliação direta (mmHg) [monitor multiparamétrico ALFAMED[®] modelo: Vita 400e], conectado ao transdutor de pressão, conectado a artéria podal dorsal; FR em movimentos por minuto (mpm), capnografia [monitor multiparamétrico ALFAMED[®] modelo: Vita 400e]; confirmada pela movimentação do fole e observação da movimentação do balão de oxigênio; Saturação da hemoglobina [monitor multiparamétrico Dixtal[®] modelo: 2022]; concentração final expirada de dióxido de carbono (ETCO₂), pelo método mainstream [monitor multiparamétrico ALFAMED[®] modelo: Vita 400e] após calibração inicial do aparelho no dia do experimento, e a TR em °C, mensurada com termômetro clínico digital a cada 10 minutos até o término do procedimento cirúrgico.

Logo após, os pacientes foram alocados de forma aleatória em um dos dois grupos: grupo FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) ou MeLK (metadona, lidocaína e cetamina). Foram então administradas as doses *bolus* de cetamina (1 mg/kg) e lidocaína 1,5 mg/kg em ambos os grupos seguido da dose *bolus* do opioide (cego ao anestesta), no grupo FLK – fentanil 5 µg/kg em *bolus*, e no grupo MeLK, metadona 0,5 mg/kg em *bolus*, ambos pela via intravenosa (IV), de forma lenta em 3 minutos. Após, iniciou-se a infusão contínua (IC) dos fármacos nas doses: Fentanil (0,1 µg/kg/min), Lidocaína (50 µg/kg/min) e Cetamina (10 µg/kg/min) no grupo FLK e Metadona (4 µg/kg/min), Lidocaína (50 µg/kg/min) e Cetamina (10 µg/kg/min) no grupo MeLK, diluídos em NaCl 0,9% na taxa de 3ml/kg/h. Juntamente ao início do procedimento cirúrgico, ocorreu uma nova leitura dos parâmetros (M1) seguido a cada 10 minutos (M2, M3, M4, M5 e assim sucessivamente) até o término do procedimento cirúrgico.

Em caso de resposta positiva frente ao estímulo cirúrgico (aumento de 20% na FC, ou PAD ou PAM ou FR em relação ao momento basal) administrou-se um *bolus* de fentanil (2,5 µg/Kg), diluído em solução fisiológica (na proporção de 1:1) IV, durante 1 minuto. Já em caso de diminuição da FC < 60 bpm, com comprometimento da pressão arterial (PAM < 60 mmHg ou PAS < 80 mmHg), administrou-se atropina (0,03 mg/kg, IV). Em casos de alguma resposta negativa frente administração da infusão (PAM < 60 mmHg ou PAS < 80 mmHg) eram administrados *bolus* de efedrina (0,1 mg/Kg) IV, sendo este protocolo repetido duas vezes, em um intervalo de 5 minutos; se não houvesse aumento da pressão arterial, administrava-se de dopamina na dose de 10 µg/Kg/min (taxa de 2ml/kg/h).

O desmame da ventilação iniciou-se, cerca de 5 minutos antes do final da sutura de pele. Ao final do procedimento cirúrgico, cessava-se a vaporização do isoflurano, interrompia-se as infusões e realizava-se a administração do meloxicam (0,2 mg/kg), SC e dipirona (25 mg/kg), IM, aplicado no músculo semi-membranoso ou semi-tendinoso do membro direito, em ambos os grupos.

A avaliação da dor no pós-operatório, foi realizada 2, 4, 6, 8 e 12 horas após o término do procedimento cirúrgico por 2 avaliadores (AV1 e AV2). A avaliação da dor pós-operatória ocorreu com o auxílio das escalas: Escala de Melbourne, Escala de Glasgow, Escala de Colorado e para avaliação do grau sedação do paciente a Escala de sedação (SAPONARO et al., 2013) (ANEXOS I, II, III, IV, V). Quando necessário, os animais receberam o resgate analgésico de metadona (0,2 mg/kg, IM) de acordo com a

pontuação mínima atingida em duas ou mais escalas (6 pontos na escala de Glasgow, 9 pontos na escala de Melbourne e 2 pontos na escala de Colorado). Foram contabilizados ainda o tempo para o primeiro resgate analgésico requerido e o número total de resgates. Ao final da última avaliação de 12 horas, todos os animais receberam uma nova dose de dipirona (25 mg/kg, SC). Para casa foi prescrito Meloxicam (0,1 mg/kg), VO, por 5 dias; Tramadol (5 mg/kg), VO, 7 dias; Dipirona na dose de (25 mg/kg), VO, 7 dias e como antibióticoterapia Cefalexina 25mg/kg, VO, por 10 dias.

A análise estatística foi realizada com auxílio do programa computacional, Sigma Stat for Windows, versão 12[®]. Após a verificação da normalidade dos dados, com o teste de Shapiro-Wilk, realizou-se a análise estatística dos dados paramétricos com o teste T de Student para avaliação entre grupos e ONE WAY- RM ANOVA seguido pelo teste de Dunnet para avaliação entre tempos. Para os dados não-paramétricos, utilizou-se o teste de Wilcoxon para comparação entre tempos em um mesmo grupo, e o teste de Mann Withney Rank Sun Test para comparação entre grupos, entre os avaliadores. As análises foram desenvolvidas com significância de 5%.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A distribuição dos animais entre os grupos ocorreu de forma aleatória por um terceiro componente da equipe, sendo os avaliadores cegos aos tratamentos. Os pacientes foram, selecionados de forma criteriosa, oriundos da rotina hospitalar, não foi observado diferença no peso [MeLK(17kg $\pm$ 8,6); FLK (17kg $\pm$ 12)] e na idade [MeLK(8,2 anos $\pm$ 2,5); FLK (7,3 $\pm$ 2,2)]. A padronização do cirurgião foi realizada em todos os procedimentos, conforme também sugerido por outros autores (COMASSETO et al., 2017), tendo tido como objetivos evitar diferentes estímulos dolorosos e oscilações significativas do tempo cirúrgico. No presente estudo a dose de propofol necessária para a intubação endotraqueal foi semelhante entre os grupos (7 mg/kg), visto que, em ambos os grupos não foram administradas medicações pré-anestésica, não ocorrendo assim potencialização do fármaco para redução da dose de indução (Entretanto mesmo sem a potencialização Campagnol, et al. (2012), citam a utilização isolada de propofol, efetiva, nas doses de 6 a 8 mg/Kg para a indução anestésica. Não sendo observado, no presente estudo, nenhuma complicação a referente dose).

A vaporização de isoflurano, foi padronizado em 1,28% para a manutenção do plano anestésico em ambos os grupos, independentemente das etapas cirúrgicas. Com isso, todos os animais foram classificados em grau anestésico profundo, pela perda dos

reflexos oculares, palpebral medial, lateral e corneal e midríase. Com a utilização de opioide, ocorre potencialização do isoflurano em fase inicial (até 1,5 a 2,5 horas) ao ponto de comprovar o declínio da necessidade da CAM (CAMPAGNOL, et al. 2012). Em estudo, referente à avaliação da CAM, é descrito que o *bolus* de metadona, reduz a CAM do isoflurano, sendo está dependente da dose, e, a magnitude do efeito poupador de inalantes, é reduzido ao longo do curso de 5 horas após a administração do *bolus*. Quanto maior a dose, mais intensas e prolongadas às reduções, na dose (0,5 mg/kg - redução de 35%) apresenta pouca relevância em 5 horas (CREDIE et al., 2010).

Com isso, pode se considerar que o aprofundamento do plano anestésico, possivelmente ocorreu perante a vaporização fixa do Isoflurano em ambos os grupos, associado, ao efeito esperado de potencialização da CAM, promovido pela associações de lidocaína, cetamina e o opioide. Comasseto et al., (2017), descrevem que a associação de fentanil e isoflurano em taxa fixa resultou em maior profundidade anestésico nos animais, assim como, efeitos nos parametros cardiovasculares, porém essa última observação não foi observado no presente estudo.

Na avaliação da FC (Tab. 1) foi observado no grupo FLK diminuição, das médias, nos momentos iniciais em relação ao basal, porém sem diferença estatística entre momentos dentro do grupo e entre os grupos. Entretanto, um paciente apresentou bloqueio átrio-ventricular (BAV) e um apresentou bradicardia ambos após a administração do *bolus* de fentanil, a bradicardia foi corrigida com a utilização de atropina, devido a interferência na pressão arterial e o BAV (auto limitante). Verifica-se a queda desse parâmetro devido à ação colinérgica, do fentanil, e sua ação direta sobre o nodo sino-atrial (FANTONI et al., 1999, SANO et al., 2006).

No grupo MeLK houve diminuição das médias, em relação ao basal desde M1 até M7, com diferença de M2 a M7. Mesmo sem apresentar alterações no ritmo cardíaco os animais apresentaram diminuição da frequência assim como em outros estudos realizados em cães, como citado, por Credie et al., (2010). Já se relatou a ocorrência da redução da FC, promovida pela administração da metadona em *bolus*.

Tabela 1 -Valores médios $\pm$ desvio padrão dos parâmetros no transoperatório, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial média, frequência respiratória, concentração final expirada de dióxido de carbono e temperatura retal, em cadelas submetidas a mastectomia unilateral radical, anestesiadas com isoflurano e FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) ou MeLK (metadona, lidocaína e cetamina).

Parâmetro	Grupo	M0 (Basal)	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
FC Bpm	FLK	104 ± 20	77 ± 27	83 ± 25	92 ± 29	94 ± 28	91 ± 24	91 ± 22	90 ± 23
	MeLK	120 ± 32	103 ± 41	79 A ± 28	76 A ± 28	70 A ± 26	74 A ± 22	76 A ± 24	76 A ± 22
PAS MmHg	FLK	106 ± 19	83 A ± 23	84 A ± 19	91 ± 23	94 ± 20	94 ± 19	92 ± 15	91 ± 14
	MeLK	87 ± 28	100 ± 28	98 ± 20	111 ± 25	107 ± 22	99 ± 11	97 ± 14	95 ± 23
PAM MmHg	FLK	64 ± 11	54Ab ± 15	68 ± 11	71 ± 13	66 ± 16	65 ± 14	65 ± 12	63 ± 13
	MeLK	60 ± 23	72b ± 12	71 ± 12	77 ± 12	74 ± 18	73 ± 6	72 ± 10	65 ± 12
FR Mpm	FLK	10 ± 4	11 ± 5	11c ± 6	12 ± 6	12 ± 6	13 ± 6	13 d ± 5	14 ± 5
	MeLK	7 ± 3	8 ± 6	6c ± 2	7 ± 3	7 ± 3	7 ± 3	7 d ± 3	9 ± 5
EtCO2 MmHg	FLK	37 ± 5	40 ± 5	42 ± 7	41 ± 7	41 ± 5	42 ± 4	44 ± 4	44 ± 4
	MeLK	37 ± 7	40 ± 4	42 ± 6	42 ± 2	47 ± 12	44 ± 9	43 ± 6	45 ± 6
Temperatura retal	FLK	37,2 $\pm 0,84$	36,1A $\pm 0,63$	35,9A $\pm 0,307$	35,7A $\pm 0,75$	35,5 ^a $\pm 0,89$	35,4A $\pm 0,94$	35,3 A ± 1	34,2 A ± 1
	MeLK	37,3 $\pm 0,44$	36,3A $\pm 0,90$	36,2A $\pm 0,89$	35,9A $\pm 0,95$	35,9 A $\pm 0,94$	35,8 A $\pm 0,93$	35,6 A ± 1	35,2 A $\pm 0,56$

Letras Maiúsculas na mesma linha, significam diferenças com MO (Basal), teste ONE WAY - RM ANOVA, seguido pelo teste de Dunnet ($p < 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma coluna entre as linhas demonstram diferença entre grupos, teste t ($p < 0,05$).

Garofalo, et al., (2012), descrevem que houve redução nos valores médios da FC de 15 a 33 %, em animais acordados e de 51 a 58% em animais utilizando-se a associação de metadona e isoflurano, com redução máxima entre 5 a 15 minutos, após a administração em *bolus* da metadona. Deve-se considerar que a utilização de metadona merece cautela em pacientes com disfunção cardiovascular prévia (MAIANTE, 2008), devido à redução da FC acompanhado da redução do índice cardíaco (MAIANTE, 2008; GAROFALO et al., 2012).

Apenas um animal foi tratado com atropina, pois foi associado à hipotensão. Assim, como Campagnol, et al., (2011), a metadona promoveu bradicardia em todos os animais quando administrada, em *bolus*, IV. Entretanto, no presente estudo, apenas um animal foi necessária à administração de atropina.

No estudo de Campagnol, et al., (2011), na dose de 0,5mg/kg, os animais apresentaram alterações como arritmia sinusal, bloqueio sino-atrial e bloqueio átrio-ventricular de 2º grau. Em outro estudo, apresentaram-se arritmias, bloqueios atrio-ventriculares de segundo grau, parada sinusal, batimentos de escape ventricular, ritmo de escape ventricular e bigeminismo (GAROFALO et al., 2012). Visto que, nos estudos citados, as administrações da metadona foram realizadas em *bolus*, no atual estudo, quando administrada em *bolus* ou infusão, nenhuma dessas alterações foram observadas.

Na avaliação da PAS, foram observados diminuição em M1 e M2 em relação ao basal no grupo FLK. O que possivelmente encontra-se relacionado com a administração do *bolus* de fentanil, devido ao tempo de duração do efeito do *bolus* de 20 a 30 minutos, com pico máximo de 10 a 15 minutos (FANTONI et al., 1999; SANO et al., 2006).

Em estudo realizado por Iizuka et al. (2013), comparou-se a incidência de hipotensão (PAM < 60 mmHg) em cães anestesiados com isoflurano-fentanil, comparado a propofol-fentanil. A incidência de hipotensão foi de 65,3% para isoflurano-fentanil e 27,6% para propofol-fentanil. Demonstrando que fentanil associado ao isoflurano pode influenciar o sistema cardiovascular comprometendo a pressão devido aos efeitos vasodilatadores e de diminuição da contratilidade miocárdica pelo anestésico geral, associados ao opioide o qual pode promover a bradicardia no animal.

Visto que, a FC, no grupo FLK, não reduziu de forma significativa, porém pôde se observar discreta redução dos valores médios nos momentos M1 e M2, referentes também aos momentos de menores médias da pressão sistólica do grupo. No grupo MeLK não foi observadas diferenças, entretanto, três animais necessitaram da administração de efedrina, em M3, podendo esse, ter sido proporcionada pela potencialização da vasodilatação promovida pelo isoflurano.

É descrito que todos os anestésicos inalatórios promovem depressão cardiovascular dose dependente, e em cães, a redução da pressão arterial é principalmente relacionada a redução da resistência vascular sistêmica, promovida pela administração do isoflurano, tornando pouco evidente a ideia que, quanto utilizada em *bolus*, possa haver aumento da resistência vascular periférica (RVP), devido à liberação de vasopressina e em alguns casos catecolaminas (GAROFALO et al., 2012).

No atual estudo, em ambos os grupos, a PAS, não apresentou aumento positivo em nenhum momento/ou estímulo, podendo-se afirmar que o tempo de avaliação das infusões promoveram analgesia suficiente para o transoperatório de mastectomia. Como citado por diversos autores, a metadona e o fentanil apresentam propriedades analgésicas, indicados para padrão de dor moderada a intensa (NETO et al., 2014; KUKANICH e WIESE, 2015; NETO, et al., 2015; MICHALSKA et al., 2017).

A PAM dentro do grupo MeLK não se obteve diferença comparado com o basal. Entretanto apresentou diferença com o grupo FLK em M1, assim como, houve diferença dentro do grupo FLK em M1 (54 ± 15 mmHg) comparado ao basal (64 ± 11 mmHg), o que pode ser justificado, devido o efeito mais rápido do fentanil já nos primeiros minutos [1,9 a 6,2 minutos (média 4,5 minutos)] após sua administração IV(SANO et al., 2006).

Na FR, não foram observadas diferenças em relação ao basal dentro de cada grupo. Entretanto nos momentos M2 e M6 foi possível observar diferença entre grupos. Tendo-se pouca importância devido a FR ter sido controlada durante todo o procedimento baseada no ETCO₂, o qual foi determinado em uma faixa de intervalo de (< 35 mmHg, > 45 mmHg), visando minimizar a depressão causada pelos opioides. Visto que os critérios para instalação de ventilação controlada são depressão respiratória, dificuldade de estabilização do plano anestésico, ou ambos (CEREJO, 2013).

O ETCO₂, não apresentou diferença entre os grupos ou dentro dos grupos. Sendo justificado pelo estabelecimento da ventilação mecânica controlada previamente estabelecida, justificada pela depressão causada pelos opiodes e padronização dos grupos (CEREJO, 2013).

Com relação a TR, os resultados obtidos foram expressos em média $\pm$ desvio padrão, apresentando-se na Tab. 1. Em ambos os grupos pôde ser observada progressiva

queda no valor da TR no decorrer do tempo cirúrgico, resultando assim em diferença em todos os momentos comparados ao basal.

De acordo com Haskins, (2015) o declínio da temperatura corporal ocorre devido à ação anestésica que causa: depressão da atividade muscular, do metabolismo e dos mecanismos termostáticos hipotalâmicos, pela perda de calor proporcionada pela assepsia cutânea, infusão de líquidos, contato com superfícies frias não isoladas e pela evaporação do líquido superficial de uma cavidade corporal exposta, tempo de anestesia e temperatura do centro cirúrgico (SOARES et al., 2015).

Para minimizar o impacto desses no presente estudo, foram utilizadas bolsas de água morna, para manutenção da TR dos pacientes, entretanto, as mesmas não foram suficientes para diminuir a queda da TR nos cães. Porém, mesmo com a hipotermia, nenhum evento adverso foi percebido nos pacientes. Visto que a hipotermia triplica a incidência de eventos adversos no miocárdio, aumentando significativamente o sangramento intra-operatório e a necessidade de transfusão, bem como a maior incidência de infecções na área cirúrgica e a maior duração da hospitalização no período de recuperação (BIAZZOTTO, 2006).

Durante o momento transoperatório, nenhum paciente necessitou de resgate de fentanil e dopamina. Entretanto anterior ao momento de administração do *bolus* da infusão, após o tempo de padronização para avaliação do momento basal, sem estímulos, apenas sob efeito do isoflurano, alguns animais (Tab. 2) necessitaram de administração do *bolus* (atropina/efedrina) para a manutenção da pressão. Sendo esse efeito reflexo da vasodilatação, associado a inibição da ativação simpática (GAROFALO et al., 2012).

Tabela 2 - Número de resgates necessários com atropina e efedrina, no período transoperatório de cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical e tratadas com fentanil, lidocaína e cetamina (FLK) ou metadona lidocaína e cetamina (MeLK).

Fármaco	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	Total
Atropina	FLK	1/6	1/6	-	-	-	-	-	-	2
	MeLK	1/6	2/6	-	-	1/6	-	1/6	-	5
Efedrina	FLK	2/6	1/6	1/6	-	-	1/6	-	-	5
	MeLK	4/6	-	-	3/6	-	-	-	-	7

No grupo MeLK, um animal necessitou de atropina no basal e quatro de efedrina, para aumento da PAS e no grupo FLK, apenas um animal necessitou de resgate de atropina para aumento da FC no basal e dois para aumento da pressão

arterial. Visto que, a instituição do tratamento adequado e específico para o estado clínico e a causa base, da hipotensão, determinam o restabelecimento da perfusão tecidual adequada e manutenção da função circulatória, evitando danos importantes principalmente à função renal do paciente (SOARES, 2015).

O impacto da adaptação do paciente ao ambiente hospitalar (sala de avaliação, avaliadores) previamente ao procedimento cirúrgico/avaliação a ser realizada posteriormente é essencial. Pois a coleta dos parâmetros basais do animal no ambiente hospitalar, possibilita um norteamento do veterinário sobre os parâmetros do paciente. Entretanto, se realizado imediatamente a entrada do paciente no ambiente hospitalar, torna-se pouco eficiente, pois ao chegar no ambiente desconhecido, os animais tornam-se receosos e hesitavam em se movimentar (COMASSETTO, et al., 2017), e com o passar das horas, todos os pacientes apresentavam-se mais receptivos e relaxados, proporcionando assim uma maior fidedignidade do comportamento basal do animal e suas reações mediante os diferentes estímulos (avaliadores, manipulação e o ambiente).

Com a ambientalização buscou-se diminuir o impacto do ambiental perante as avaliações (avaliadores, manipulação). Pois, a simples permanência em um ambiente desconhecido poderia promover alterações comportamentais que não seriam normalmente observadas se o animal estivesse no seu ambiente familiar (MICH e HELLYER, 2008). Refletindo, diretamente nas avaliações pós-operatórias conforme (COMASSETTO, et al., 2017) o que, durante a avaliação, poderia erroneamente ser considerado com expressão dolorosa. Assim, a ambientalização do dia anterior, buscou diminuir ou até anular as influências, referentes ao desconhecimento do paciente ao ambiente, manejo e ou possível presença da dor.

Além do perfil do paciente, fator comportamental e interação com os avaliadores e com o ambiente, outro fator relevante que foi considerado durante a avaliação de dor foi a interferência da sedação durante a avaliação, e assim, o impacto na pontuação das escalas, as quais avaliavam a interação e o comportamento do animal. Por esse motivo foi indispensável adicionar a escala para avaliação de sedação, a qual proporcionou uma análise do perfil do paciente, comparando ao grau de sedação do mesmo, nos diferentes momentos. Na maioria das vezes, em estudos com mastectomias, os animais apresentam-se com intensa sedação nas primeiras quatro horas de pós-operatório, não manifestando sinais de dor, o que interfere diretamente na avaliação algica do paciente (COMASSETTO et al., 2017).

Na avaliação de sedação, observou-se, pelos dois avaliadores, que ambos os grupos as medianas foram diminuindo no decorrer do tempo, sem diferença entre os grupos em nenhum momento e no grupo FLK as medianas demonstraram-se menores comparado ao MeLK nos momentos iniciais de 2 e 4 h. Enquanto, para o AV1 no grupo MeLK, houve diferença com o basal apenas em 2 horas no grupo FLK, observou-se diferenças com 2, 4 e 8 horas. Já para o AV2, foram observadas diferenças, com o basal, entre os momentos de 2 e 4 horas, em ambos os grupos (Tab. 3). Justificou-se que a metadona apresentou maior tempo de sedação, pois, quando administrada em *Bolus*, IV, a metadona apresenta meia-vida de 2-6 horas (INGVAST-LARSSON et al., 2010).

No grupo FLK, apresentou-se com diferença em até 4 horas, comparado ao basal. Foi justificado que o aumento da pontuação, em 4 horas, poderia ser devido a utilização da complementação analgésica, em algumas pacientes, no momento de 2 horas ou pelas pacientes estarem pouco responsivas pela presença de dor, assim como no período de 8 horas analisado pelo avaliador 1.

Pois o fentanil tem uma diminuição da concentração plasmática rápida, com o intervalo de meia-vida de eliminação de 30,6 a 55,2 minutos (média de 45,7 minutos) e a depuração total do corpo de média 77,9 ml/kg/minuto (SANO et al., 2006). Sendo descrito que, em infusões prolongadas acima de duas horas, poderia-se prolongar o período de recuperação, o qual se torna dependente da metabolização hepática e eliminação renal (FANTONI e GAROFALO, 2012). Entretanto, o presente estudo não alcançou nem o período de 2 horas de infusão, dessa forma, pouco se vincula a esse aumento no tempo de até 4 horas, adivir da recuperação da infusão no transoperatório.

Dentro dos parâmetros avaliados, duas das escalas escolhidas (Escala de avaliação de dor de Glasgow e do Colorado) se baseiam, também, na resposta do paciente à palpação, próxima a região cirúrgica, o que demonstrou-se de fundamental importância, visto que, muitos animais, não demonstravam presença de dor, durante a movimentação, andavam e corriam quase normalmente apenas no momento da palpação da ferida, demonstravam a presença de dor. Demonstrada pelo animal por meio da proteção da ferida cirúrgica e principalmente vocalização (COMASSETO et al., (2017). Assim, com a análise do comportamento, da resposta à palpação e da tensão corporal, diminuiu drasticamente a subjetividade durante a avaliação.

Na avaliação de dor, por meio da Escala de Glasgow, no grupo FLK, para ambos os avaliadores, em todos os momentos as medianas, exceto com 12 horas e

também 8 horas (AV2), mantiveram-se elevadas (acima da média de resgate da escala). Apresentando diferença com o basal em todos os momentos (exceto em 12 horas, pelo AV2). Enquanto que no MeLK, pelo AV1 os pontos críticos da dor destacaram-se em 2, 8 e 12 horas, pelo AV2 equivaleram a todos os momentos (Tab. 3).

Tabela 3 - Mediana [1 e 3 quartis] do grau de sedação pela escala de Saponaro; escala de Glasgow, escala de Colorado, e escala de Melbourne em cadelas submetidas a mastectomia unilateral radical, anestesiadas com isoflurano e FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) ou MeLK (metadona, lidocaína e cetamina), avaliador 1 e avaliador 2.

ESCALAS		Basal	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	12 horas
Sedação AV1	MeLK	-0,5 [-1,2 ; 2]	4 [2,5 ; 7,2] A	3 [0 ; 3,2]	1 [-0,5 ; 3,2]	2 [0,5 ; 2]	-0,5 [-1 ; 1,2]
	FLK	-0,5 [1 ; 0,4]	3 [1,4 ; 0,6] A	1,8 [1,9 ; 0,8] A	1,7 [2 ; 0,8]	2,2 [1,5 ; 0,6] A	0,5 [1,8 ; 0,7]
Sedação AV2	MeLK	-1 [-1 ; 2]	4,5 [2,5 ; 7,5] A	2,5 [1 ; 3,5] A	1,5 [0,5 ; 2,2]	1,5 [-0,2 ; 2]	1,2 [0,5 ; 2]
	FLK	-1 [-1 ; 0,2]	2 [0,5 ; 3,5] A	2 [0,5 ; 3,2] A	1,5 [0,5 ; 2,5]	1,5 [0,5 ; 2,2]	0,5 [-1 ; 2]
Glasgow AV1	MeLK	0 [0 ; 0]	5,2 [3,5 ; 1,4] A	3,2 [2,1 ; 0,9]	3,5 [1,8 ; 0,7]	4,5 [3,4 ; 1,4] A	5,4 [2,6 ; 1] A
	FLK	0 [0 ; 0]	7,3 [4 ; 1,6] A	8,5 [4,5 ; 1,8] A	7,7 [2 ; 0,8] A	6,7 [4,2 ; 1,7] A	4,5 [3 ; 1,2] A
Glasgow AV2	MeLK	0 [0 ; 0]	5,8 [3,2 ; 1,3] A	4,7 [3,4 ; 1,4] A	5,8 [3 ; 1,2] A	4,8 [2,4 ; 1] A	5,2 [2,4 ; 1] A
	FLK	0 [0 ; 0]	11 [6 ; 13,2] A	7 [5,2 ; 11,5] A	7 [4,5 ; 12] A	5 [3 ; 9,7] A	4 [0,7 ; 6,5]
Colorado AV1	MeLK	0 [0 ; 0]	1,8 [2,2 ; 0,9]	1,8 [1,8 ; 0,7]	3 [1,9 ; 0,8] A	2,3 [1,5 ; 0,6]	3,4 [1,9 ; 0,8] A
	FLK	0 [0 ; 0]	4,5 [4 ; 1,6] A	5,2 [3 ; 1,2] A	4,8 [1,9 ; 0,8] A	4 [3,3 ; 1,3] A	4,2 [3,3 ; 1,3] A
Colorado AV2	MeLK	0 [0 ; 0]	3,4 [3,1 ; 1,3] A	1,8 [2,3 ; 0,9]	3,5 [2,3 ; 1] A	3,2 [2,2 ; 0,9] A	4 [1,8 ; 0,7] A
	FLK	0 [0 ; 0]	7,5 [0,7 ; 9,2] A	5,5 [1,7 ; 7,5] A	6,5 [1,7 ; 8,2] A	2,5 [2 ; 7,5] A	3 [1,5 ; 6,5]
Melbourne AV1	MeLK	0 [0 ; 0]	2,8 [1,9 ; 0,8]	2,5 [2,9 ; 1,2]	2,7 [3 ; 1,2]	2,5 [4,2 ; 1,7]	1,8 [1,6 ; 0,6]
	FLK	0 [0 ; 0]	5,3 [4,2 ; 1,7] A	5,7 [4,3 ; 1,8] A	4,8 [3,6 ; 1,5] A	5,8 [5,3 ; 2,2] A	3,5 [3,8 ; 1,6]
Melbourne AV2	MeLK	0 [0 ; 0]	3,8 [3,2 ; 1,3]	2,7 [2,9 ; 1,2]	3 [3,3 ; 1,4]	2,7 [3,2 ; 1,3]	2,4 [2,3 ; 0,9]
	FLK	0 [0 ; 0]	6,5 [0 ; 8,5]	5 [0,7 ; 8,5] A	6 [1,5 ; 7,5] A	4 [1,5 ; 7,2]	0 [0,7 ; 2]

Letras Maiúsculas na mesma linha, significam diferenças com o MO (Basal), Letras minúsculas na mesma coluna, significam diferenças entre os grupos. Números sem a representação de letras significam não apresentarem diferenças. Testes não paramétricos, Mann Whitney rank sum test para avaliação entre grupos e wilcoxon para avaliação entre tempos ($p < 0,05$).

A escala de avaliação de dor de Glasgow demonstrou-se maior relação entre as suas pontuações e a realização dos resgates analgésicos. Colaborando com o estudo de Comassetto et al., (2017), os quais, citam que a escala de avaliação de Glasgow, como

tendo maior relação entre a necessidade de resgates pós-operatórios. Essa interpretação pode estar relacionada à menor subjetividade durante a avaliação. Devido às indicações diretas e simples, onde na escala é definindo qual o momento observar, o que observar, quais as possíveis alterações. Promovendo uma visão ampla e global do animal. Observando o animal na baía, na manipulação, nível de interação, interesse, palpação, comparado ao basal do animal. Assim torna-se bem definida e homogênea, cada etapa, com a descrição dos momentos por ordem sequencial.

O somatório de pontos da Escala do Colorado no grupo FLK, para o AV1, observou-se diferença em todos os momentos avaliados em relação ao basal, e no grupo MeLK, em 6 e 12 horas em relação ao momento basal. Para o AV2, o somatório de pontos observou-se no grupo FLK diferença entre o basal e todos os momentos, exceto 12 horas e no grupo MeLK, diferença com todos os momentos, exceto 4 horas, em relação ao momento basal (Tab. 3).

A escala de Colorado apresenta-se como uma escala altamente sensível, mas observa-se, muitos momentos falsos positivos. Devido à sua subjetividade, em definir qual momento deve ser observado determinado comportamento, tornando-se critério do avaliador (durante a chegada no ambiente ou após manipulação e ou estimulação do animal) a avaliação de alguns parâmetros; aliado à pontuação baixa, necessária para resgate analgésico. Com isso, apresentou-se com uma menor relação, entre os valores pontuados e a necessidade de resgate analgésico. Esse fato pode ser questionado pois, mesmo obtendo uma aplicação mais simples e rápida na prática clínica quando comparadas com as escalas descritivas (COUTINHO, 2012), não determina valor da acurácia alto, tornando assim a subjetividade um fator de impacto, interferindo diretamente na avaliação.

Dentro da avaliação utilizando a Escala de Melbourne para o no grupo FLK com o basal, para o e AV1 houveram diferenças em todos os momentos, exceto 12 horas, enquanto que e para o AV2, observou-se diferença nos momentos de 4 e 6 horas. Não havendo tido diferenças dentre os grupos e dentro do grupo MeLK, para ambos os avaliadores. A Escala de Melbourne, é descrita com elevada a acurácia em relação a outras escalas, mais simples e subjetivas (altamente dependente da avaliação e experiência do avaliador), por contar com fatores comportamentais, limitando a subjetividade da avaliação. Entretanto durante a aplicação na prática clínica, não foi interpretado como um fator positivo, visto que apenas em 1/12 animais, foi apontado

com a necessidade de resgate analgésico. Não tendo sido suficiente, o somatório total dos pontos, na para detectar a necessidade de resgate analgésico no pós-operatório de nenhum animal do grupo FLK (por ambos avaliadores) e de 1 animal do grupo MeLK (AV 1). Mesmo que apresentando-se diferença com o basal na maior parte dos momentos no grupo FLK, a mesma demonstrou-se pouca efetiva durante sua utilização.

Visto que em nenhum dos momentos a média do grupo foi capaz de alcançar, a média equivalente ao resgate analgésico. Comprovando assim a baixa sensibilidade para reconhecer pequenas mudanças nos comportamentos de dor (MICH e HELLYER, 2008). Poderia apresentar-se suficiente utilizando uma pontuação resgate de 6 pontos, como descrita por Comassetto et al., (2017), enquanto que, a pontuação mínima descrita pela literatura cita para a realização de resgates pós-operatórios 13 pontos.

Para o comparativo dos avaliadores, tendo visto que os sistemas de pontuação são muito variáveis, e exigem treinamento e experiência do observador (SILVA, 2013). No presente trabalho não observou-se diferença entre os avaliadores, entre as avaliações (tempos e grupos), devido às escalas escolhidas apresentarem critérios definidos, para observação das avaliações (SILVA, 2013).

Devido à subjetividade das escalas, é descrito a necessidade de um avaliador experiente para identificar e interpretar comportamentos de dor no paciente. Pois torna-se essencial que o observador apresente habilidade na avaliação algica para diminuir a interferência de fatores externos, assim como, a subjetividade nas avaliações de dor (COMASSETO et al., 2017). Esses fatores de impacto foram minimizados devido a preparação dos avaliadores, a associação de diferentes escalas para avaliação da presença de dor, (entre elas uma escala que apresentava uma sequência para a avaliação), assim como, de uma escala de sedação.

No presente estudo pôde-se apresentar a infusão como método eficaz dentro do período transoperatório, com satisfatório efeito analgésico no pós operatório, visto o grau de dor moderado a intenso, promovido pela extensa estimulação cirúrgica. Entretanto, foi observada maior necessidade de intervenção analgésica no grupo FLK, já nos primeiros momentos de avaliação, pelo efeito curto do fentanil (KUKANINCH e WIESE, 2015).

Como demonstrado um maior número de resgates foi necessário no grupo FLK, nas primeiras horas, com o grupo MeLK. No grupo MeLK, as medianas

apresentaram-se maiores nos momentos de 2 horas, possivelmente justificado pelo grau de sedação (Tab. 3) e nos momentos de 8 a 12 horas pós-operatória, apresentando-se recuperados, porém com presença sensibilidade dolorosa, onde pode-se observar maior necessidade de resgate analgésico (Tab. 4). Justificou-se, devido ao maior tempo de eliminação da metadona no organismo.

Avaliando-se a farmacologia da metadona em *bolus* IV em cães, a meia-vida terminal, apresentou-se com $3,9 \pm 1h$, clearance plasmático $27,9 \pm 7,6$ ml/min/kg (INGVAST-LARSON et al., 2010), o que sugere que a sua administração intravenosa, possa ter possibilitado a alteração no volume de distribuição, comparada quando realizada em *bolus* IV, sendo 9,2 L/kg (INGVAST-LARSON et al., 2010), com isso, alterado os volumes de eliminação e assim o tempo de ação analgésica da mesma. Com isso, nos períodos de 8 a 12 horas a maioria dos animais apresentava-se reativos aos estímulos da avaliação pontuados pelas escalas.

Tabela 4 - Número de resgates; número de animais resgatados por momentos, média de resgates por animais em cada momento, valor total de animais resgatados, valor total de resgate e valor médio total de resgate por grupo e por avaliador, no período pós-operatório de cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical e tratadas com fentanil, lidocaína e cetamina (FLK) ou metadona lidocaína e cetamina (MeLK).

Resgate		2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	12 horas	Animais Totais	Resgate Total
MeLK	Av 1	2/6 (0,33)	2/6 (0,33)	1/6 (0,17)	3/6 (0,5)	4/6 (0,67)	6/6	12 (2)
	Av 2	2/6 (0,33)	2/6 (0,33)	2/6 (0,33)	0/6 (0)	3/6 (0,5)	5/6	9 (1,5)
FLK	Av 1	4/6 (0,67)	5/6 (0,83)	5/6 (0,83)	2/6 (0,33)	1/6 (0,17)	6/6	17 (2,8)
	Av 2	4/6 (0,67)	5/6 (0,83)	4/6 (0,67)	2/6 (0,33)	1/6 (0,17)	6/6	16 (2,7)

O presente estudo permitiu, eficientes avaliações da presença da dor no pós-operatório, assim como, a intervenção para analgesia quando necessária. Permitindo uma monitoração, em intervalos, com a avaliação da eficácia analgésica no pós-operatória e do desempenho, da terapia analgésica, rotineiramente utilizada no trans-operatório, como sendo um grupo controle (FLK) (CEREJO et al., 2013), comparado ao grupo experimental MeLK. Visando a importância de estudos comparativos, para evolução de protocolos e fármacos, cada vez mais eficazes no tratamento da dor, sem a presença de efeitos indesejáveis e ou desconhecidos, ou com um custo inacessível.

5 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a administração de metadona, lidocaína e cetamina em infusão contínua pela via intravenosa, quando comparada com o grupo fentanil, lidocaína e cetamina, demonstrou-se com maior efeito depressor do sistema cardíaco (bradicardia), mas, sem comprometimento da pressão arterial.

Em relação ao número de resgates analgésicos no transoperatório, ambos os grupos demonstraram-se efetivos, não havendo necessidade de analgesia complementar no período trans-cirúrgico.

Dentro das avaliações álgicas, pós-operatória pode-se observar que as médias, no grupo FLK demonstraram-se maiores nos momentos iniciais, enquanto no grupo MeLK, apresentaram-se maiores nos momentos tardios.

Quanto ao número de resgates analgésicos no pós-operatório, ambos os grupos necessitaram de analgesia complementar em todas as pacientes, tendo sido, maior o número de resgates nas primeiras horas no grupo FLK, e posterior a oito horas, no grupo MeLK.

O número de resgates por animal, nos primeiros momentos, assim como a necessidade de analgesia complementar total, demonstrou-se maior no grupo FLK. Demonstrando que a o grupo MeLK, permitiu as pacientes pós-mastectomia unilateral radical, maior tempo de conforto pós-operatório, quando comparado ao grupo FLK.

Demostrou-se satisfatória a analgesia proporcionada pela metadona, lidocaína e cetamina, principalmente no pós-operatório imediato. Diminuindo a responsividade aos estímulos dolorosos, considerando a extensão do procedimento e o grau de dor estimado para mastectomia.

6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALVES, J. E. O.; SILVEIRA, M. D.; VIEIRA, E. M. P.; VIDAL, L. W. M.; Mecanismos fisiopatológicos da nocicepção e bases da analgesia perioperatória em pequenos animais. **Acta Biomedica Brasiliensia**, V. 8, nº 1, p. 56-68, Julho 2017.

BIAZZOTTO, C. B.; BRUDNIEWSKI, M.; SCHMIDT, A. P.; JÚNIOR, J. O. C. A. Hipotermia no Período Peri-Operatório - Perioperative Hypothermia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Rio de Janeiro, Vol. 56, Nº 1, p. 89-106, Janeiro - Fevereiro, 2006.

BOURNE, S.; MACHADO, A. G.; NAGEL, S.J; Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. **Neurosurgery Clinics of North America**. Vol. 25, nº 4. p. 629-638. Outubro, 2014.

CAMPAGNOL, D.; TEIXEIRA-NETO, F. J.; PECCININI, R. G.; OLIVEIRA, F. A.; ALVAIDES, R. K.; MEDEIROS, L. Q. Comparison of the effects of epidural or intravenous methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary journal**, Vol. 192, n. 3, p. 311-315, Junho 2012.

CASTRO, A. G. **Dor perioperatória em animais de companhia: Fisiopatologia, avaliação e controle**. 2011. 54f. Conclusão de especialização em Residência em Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2011.

CEREJO, S. A.; JÚNIOR, E. M.; NISHIMURA, L. T.; QUARTERONE, C.; FRANCO, L. G. Efeitos da infusão intravenosa contínua de fármacos anestésicos ou analgésicos sobre a anestesia geral com isoflurano: Estudo retrospectivo em 200 cães. **Semina: Ciências Agrárias**, Vol 34, nº 4, Abril, 2013.

COMASSETO, F.; ROSA, L.; RONCH, S. J.; FUCHS, K.; REGALIN, B. D.; REGALIN, D.; PADILHA, V.; OLESKOVICZ, N. Correlação entre as escalas analgésicas visual, de Glasgow, Colorado e Melbourne na avaliação de dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Vol. 69, n. 2, p. 355-365, 2017.

COUTINHO, A. F. O. S. V. **Subjetividade na avaliação da dor animal**. 2012. 79 f. Dissertação de Mestrado. Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa - 2012.

CREDIE, R. G.; NETO, F. J. T.; FERREIRA, T. H.; AGUIAR, A. JÁ.; RESTUTTI, F. C.; CORRENTE, J. E. Efeito da metadona na concentração alveolar mínima de isoflurano em cães. **Journal Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Vol. 37, n. 3, p. 240–249, Abril, 2010.

EPSTEIN, M. E.; RODAN, I.; GRIFFENHAGEN, G.; KADRLIK, J.; PETTY, A. R.; M. C.; ROBERTSON, S. A.; SIMPSON, W. AAHA/AAFP. Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. American Animal Hospital Association. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. Vol.17, nº 3, p.251–272, Março, 2015.

FANTONI, D. T.; AMBROSIO, A. M.; FUTEMA, F.; MIGLIATI, E. R.; TAMURA, E. Y. Utilização de alfentanil, sulfentanil e fentanil em cães anestesiados com halotano. **Ciência Rural**, Santa Maria, Vol. 29, nº 4, p. 681-688, Fevereiro, 1999.

FANTONI, D. T.; GAROFALO, N. A. Fármacos analgésicos opioides. In: **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**, Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 538 , 2012.

GAROFALO, N.A.; NETO, F.J.T.; PEREIRA, C.D.N.; PIGNATON, W.; VICENTE, F.; ALVAIDES R.K. Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. **The Veterinary Journal**. Vol.194 n º3, 398-404, Dezembro, 2012.

GOMES, L. G.; PYTLAK, D. B.; AMARAL, Â. R. B. et al. Avaliação da analgesia residual pós-operatória de duas soluções utilizadas para anestesia local por tumescência em cadelas submetidas à mastectomia unilateral. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46, n.1567, p. 1-5, Julho, 2018.

HASKINS, S. C. Monitoramento de pacientes anestesiados. In: Grimm, K. A. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones**. 5º ed. Oxford: WILEY blackwell. Cap. 4, p. 270-352. 2015.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**. v.13, n.1, p.1-12. 2008.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J. In: Grimm, K. A. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones**. 5º ed. Oxford: WILEY blackwell. Cap. 11, p. 611-676. 2015.

IIZUKA, T.; KAMATA, M.; YANAGAWA, M.; NISHIMURA, R. Incidence of intraoperative hypotension during isoflurane-fentanyl and propofol-fentanyl anaesthesia in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 198, nº1, p.289-291. Outubro, 2013.

INGVAST-LARSSON, C.; HOLGERSSON, A.; BONDESSON, U. L. F.; LAGERSTEDT, A. N.; OLSSON, K. Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**; v. 37, nº 1. p. 48-56, Janeiro, 2010.

MAIANTE, A. A.; TEIXEIRA NETO, F. J.; BEIER, S. L.; CORRENTE, J. E.; PEDROSO, C. E. B. P. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. **Journal Veterinary Pharmacology Therapy**. Vol. 32, p.317–328, Agosto, 2008.

McKUNE, C. M., MURRELL, J. C. NOLAN, A. M.; WHITE, K. L.; WRIGHT, B. D. Nociceção e dor. In: Grimm, K. A. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones**. Oxford: WILEY blackwell. Cap. 29, p. 584-624. 2017.

MICHALSKA, M.; KATZENWADEL, ARNDT.; WOLF, PHILIPP. Methadone as a “Tumor Theralgesic” against Cancer. **Frontiers in Pharmacology**, Vol. 8, nº 733, Outubro, 2017.

MICH, P.M.; HELLYER, P.W. Objective, categoric methods for assessing and analgesia. **Handbook of veterinary pain management**. 2 edition. Mosby Elsevier, St Louis, p. 78, 2008

NETO, J. O. B., MACHADO, M. D. T.; CORREA, M. A.; SCOMPARIM, H. A.; POSSP, I. P.; ASHMAW, H. A.. Metadona em pacientes com analgesia controlados por dor pos-operatorio: estudo randomizado, duplo-cego. **Journal of anesthesia**. Vol. 28, Issue 4, p.505–510. August 2014.

NETO, J. O. B.; GARCIA, M. A.; GARCIA, B. S. G. Revisando a metadona: farmacocinética, farmacodinâmica e uso clínico. **Revista Dor**. vol.16 no.1, São Paulo, Jan./Mar. 2015.

SANO, T.; NISHIMURA, R.; KANAZAWA, H.; IGARASHI, E.; NAGATA, Y.; MOCHIZUKI, M.; SASAKI, N. Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Vol. 33, nº. p. 266–273, 2006.

SAPONARO, V.; CROVACE, A.; De MARZO, L.; M.; CENTONZE, P.; STAFFIERI, F. Evolução dos efeitos eletrocardiograficos da medetomidina acepromazina e sua combinação em cães saudáveis. **Research in Veterinary Science**, Vol. 95, p.687-692, 2013.

SILVA, J. A. R. **Métodos de avaliação da dor aguda em cães**. monografia residência. 2013. 41f. Universidade Federal de Goiás Escola de Veterinária e Zootecnia, Goiânia, 2013.

SOARES, G. C. L.; CARDOSO, C. G.; JUNIOR, E. M. Causas e consequências da hipotermia: a importância da monitoração da temperatura no Perioperatório. **Revista Investigação Medicina Veterinária**. Vol. 14, nº 6, p.01-07, 2015.

SOARES, R. R.; CARVALHO, L. T. E.; TAVARES, A. L. Metadona no tratamento da dor pós-operatória. **Revista Médica de Minas Gerais**, Vol. 26, nº 7, p. 34-37, 2016.

SOUZA, P. S.; MILIOZZI, G.; RODRIGUES, C. A.; FRANCO, M.; SABINO, F. A. Abordagem terapêutica no controle da dor em cães no pós-operatório. **Ciência Veterinária**, v.1, nº 2, Junho, 2018.

WHITTEM, T.; BETHS, T.; BAUQUIER, SÉBASTIEN H. Farmacologia Geral dos Agentes Anestésicos e Analgésicos. In: Grimm, K. A. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones**. 5° ed. Oxford: WILEY blackwell. Cap. 7, p. 442-525. 2015.

ANEXO I

Escala comportamental de Glasgow

A. Olhe para o cão no canil:

I. O cão está:
dolorosa

Quieto	0
Choramingando	1
Gemendo	2
Gritando	3

II. O cão está para a ferida/ área

Ignorando	0
Olhando	1
Lambendo	2
Esfregando	3

B. Retire o animal do Canil:

III. Quando o cão levanta/caminha está:

Normal	0
Manco	1
Lento ou relutante	2
Rígido	3
Recusa a mover-se	4

C. Execute uma leve pressão palpando uma distância de 2 cm em torno da ferida cirúrgica:

IV. O cão:

Não reage	0
Olha ao redor	1
Esquiva-se	2
Rosna ou guarda a área	3
Avança/ morde	4
Chora	5

D. No geral:

V. O cão está:

Alegre e saltitando	0
Quieto	1
Indiferente ao meio	2
Nervoso/ ansioso	3
Deprimido/ Irresponsivo	4

VI. O Cão está:

Confortável	0
Perturbado/incomodado	1
Inquieto	2
Arqueado/tenso	3
Rígido	4

Pontuação resgate: 6/24

ANEXO II

ESCALA DE DOR DE MELBOURNE

CATEGORIA	DESCRIÇÃO	VALOR
1- Parâmetros fisiológicos		
a.	Fisiologicamente normal	0
b.	Pupilas dilatadas	2
c. escolha apenas uma	Percentagem do aumento da FC comparada a pré-operatória	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
d. escolha apenas uma	Percentagem do aumento da FR comparada a pré-operatória	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
e.	Temperatura retal acima da de referência	1
f.	Salivação	2
2- Resposta a palpação		
Escolha apenas uma	Sem alteração no pré-operatorio	0
	Defesa/reação quando palpado	2
	Defesa/reação antes da palpação	3
3- Atividade		
Escolha apenas uma	Em repouso: Dorme	0
	Em repouso: semiconsciente	0
	Em repouso: Alerta	1
	Coma	0
	Deprimido	2
	Rolando	3
4- Estado mental		
Escolha apenas uma	Submisso	0
	Amigável	1
	Desconfiado	2
	Agressivo	3
5- Postura		
a.	Defende e protege a área afetada (inclui a posição fetal)	2
b. escolha apenas uma	Decúbito lateral	0
	Decúbito esternal	1
	Sentado e estático. Cabeça levantada	1
	Estático, cabeça pendente	2
	Em movimento	1
	Postura anormal (ex. posição de reza ou curvado)	2
6- Vocalização		
Escolha apenas uma	Não vocaliza	0
	Vocaliza quando manipulado	2
	Vocaliza intermitente	2
	Vocaliza constante	3
O examinador consulta as descrições em cada categoria e decide a qual aproxima mais do comportamento do cão. O valor da descrição selecionada é adicionado à pontuação de dor. Algumas das descrições são mutuamente exclusivas (ex. um cão não pode estar em decúbito lateral ou de pé ao mesmo tempo), estando neste caso as descrições agrupadas com a nota "escolha apenas uma". A mínima pontuação de dor possível é 0 e a máxima pontuação de dor possível é de 27.		

ANEXO III

Escala de sedação (SAPONARO et al., 2013).

Aparência		Interações comportamentais	
Olhos profundos, ofuscados, rotação ventromedial	3	Não responde à voz ou toque	2
Olhos vidrados, mais apresentando movimento	2	Eleva a cabeça em resposta à voz ou toque	1
Membrana terceira pálpebra protraída, reflexo visão presente	1	Resposta normal à voz ou toque	0
Aparência normal	0	Move-se para longe à voz ou toque	-1
Pupilas dilatadas, expressão facial anormal	-1	Tenta morder, avança à voz ou toque	-2
Resistência		Resposta a palma	
Encontra-se com mínima restrição	2	Não responde	3
Pequena restrição da cabeça e pescoço	1	Mínima resposta	2
Tenta saltar apesar da contenção	-1	Lenta/ moderada resposta	1
Luta contra contenção continuamente	-2	Resposta rápida	0

ANEXO IV

ESCALA DO COLORADO

PONTOS	COMPORTAMENTO	REAÇÃO A PALPAÇÃO	TENSÃO CORPORAL
0	CONFORTÁVEL /DESCANSO	INDOLOR A PALPAÇÃO	MÍNIMA
	FELIZ, CONTENTE		
	SEM INCOMODO (AO REDOR, E NA FERIDA)		
	INTERESSADO/CURIOSO		
1	LIGEIRAMENTE INQUIETO/AGITADO;	REAGE A PALPAÇÃO DA FERIDA OU A OUTRA PARTE DO CORPO, OLHANDO EM VOLTA/CHORAMINGANDO	LEVE
	DISTRAÍDO PELOS ARREDORES		
2	PARECE DESCONFORTÁVEL QUANDO EM REPOUSO	RECUA, CHORAMINGA, GUARDA A ÁREA/ AFASTA	LEVE A MODERADA
	PODE CHORAMINGAR, ESFREGAR A FERIDA SEM ESTÍMULO		
	ORELHAS CAÍDAS, EXPRESSÃO FACIAL PREOCUPADA (SOMBRANCELHAS ARQUEADAS)		
	RELUTANTE EM RESPONDER		
	SEM PRESSA P INTERAGIR COM PESSOAS OU ARREDORES MAS OLHA AO REDOR		
3	INQUIETO, CHORAMINGANDO, GEMENDO, MORDE OU MASTIGA A FERIDA	PODE SER SUTIL (MUDANÇA OU AUMENTO DA FR), DOLOROSO PARA SE MOVER	MODERADA
	GUARDA OU PROTEGE A FERIDA, ALTERANDO DISTRIBUIÇÃO DE PESO (MUDANDO A POSIÇÃO DO CORPO)		
	NÃO DISPOSTO A SE MOVER		
4	CTE GEMENDO OU CHORANDO (SEM ESTIMULO)	CHORA POR PALPAÇÃO INDOLOR, ALODINIA	MODERADO A SEVERA
	PODE MORDER OU MASRTIGAR A FERIDA, MAS IMPROVÁVEL DE SE MOVER	AGRESSIVO A PALPAÇÃO	
	IRRESPONSIVO AO AMBIENTE		
	DIFICIL PARA DISTRAIR DA DOR		

ANEXO V



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA



Jataí, 31 de outubro de 2017.

PARECER CONSUBSTANCIADO REFERENTE AO ATENDIMENTO DE PENDÊNCIA DO PROTOCOLO Nº. 016/17

I - Finalidade do projeto de pesquisa (pesquisa/aula prática): Pesquisa

II - Identificação:

- ❑ **Data de apresentação a CEUA:** 24/08/17.
- ❑ **Título do projeto:** Avaliação de dois protocolos de infusão contínua para analgesia multimodal em cadelas submetidas à mastectomia unilateral.
- ❑ **Pesquisador Responsável/ Unidade:** Jéssica Bueno Guimarães / Pós-Graduação (Mestranda) em Biociência Animal - CIAGRA - Regional Jataí - UFG.
- ❑ **Pesquisadores Participantes:** Douglas Regalin; Flávia Augusta Oliveira; Bruna Ditzel da Costa Regalin; Jéssica Ribeiro Magalhães; Leuton Scharles Bonfim; Reiner Silveira de Moraes; Mario de Castro Magalhães Filho.
- ❑ **Médico Veterinário/CRMV:** Douglas Regalin/7871-VS.
- ❑ **Unidade onde será realizado:** Unidade Acadêmica Especial de Ciências Agrárias (CIAGRA) - Regional Jataí - UFG.



Ministério da Educação
Universidade Federal de Goiás
Coordenação de Pesquisa e Inovação
Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA-Jataí



VI - Parecer da CEUA:

De acordo com a documentação apresentada à CEUA, consideramos o projeto **APROVADO**, smj desta Comissão.

Solicitamos aos pesquisadores:

- ✓ **TODAS AS SOLICITAÇÕES DE ESCLARECIMENTOS E CORREÇÕES APRESENTADAS NO PARECER CONSUBSTANCIADO REFERENTE AO PROJETO DE PESQUISA DO PROTOCOLO N. 016/17 FORAM ATENDIDAS.**

Informação aos pesquisadores:

Reiteramos a importância deste Parecer Consubstanciado, e lembramos que a pesquisadora responsável deverá encaminhar à CEUA-Jataí o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Lei nº. 11.794 de 08/10/2008, e Resolução Normativa nº. 01, de 09/07/2010 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal-CONCEA. O prazo para entrega do Relatório é de **até 30 dias** após o encerramento da pesquisa, a qual está prevista para finalizar suas ações até **01 de março de 2019**.

VII - Data da reunião: 01/11/2017.

Dra. Mirian Machado Mendes
Coordenadora da CEUA-Jataí