

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIA ANIMAL

KALINE OGLIARI

**AVALIAÇÃO DE DOR EM GATAS SUBMETIDAS A
OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA UTILIZANDO TRÊS
PROTOCOLOS DE INFUSÃO CONTÍNUA**

Orientador: Prof. Dr. Douglas Regalin

JATAÍ - GO
2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
UNIDADE ACADÊMICA ESPECIAL DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) 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 9.610/98, 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.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

☒ Dissertação ☐ Tese

2. Nome completo do autora: KALINE OGLIARI

3. Título do trabalho: AVALIAÇÃO DE DOR EM GATAS SUBMETIDAS A OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA UTILIZANDO TRÊS PROTOCOLOS DE INFUSÃO CONTÍNUA

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento ☐ SIM ☒ NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:
a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado 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.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Doughlas Regalin, Orientador**, em 02/08/2021, às 13:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **KALINE OGLIARI, Discente**, em 03/08/2021, às 11:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2248457** e o código CRC **0F94DBE2**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

UNIDADE ACADÊMICA ESPECIAL DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº **017/2021-PPGBA** da sessão de Defesa de Dissertação de **KALINE OGLIARI**, que confere o título de Mestra no Programa de Pós-Graduação em **BIOCIÊNCIA ANIMAL**, área de concentração em Saúde e Produção Animal.

Ao trigésimo dia, do mês de julho do ano de dois mil e vinte e um, a partir das 14:30 horas, realizou-se por meio de videoconferência a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada “**AVALIAÇÃO DE DOR EM GATAS SUBMETIDAS A OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA UTILIZANDO TRÊS PROTOCOLOS DE INFUSÃO CONTÍNUA**”. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor Douglas Regalin (UACIAGRA/UFJ - Universidade Federal de Jataí/GO) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora Vanessa Sasso Padilha (UFSC/Universidade Federal de Santa Catarina) - membro titular externo e Professora Doutora Flávia Augusta de Oliveira (UFT/ Universidade Federal do Tocantins) - membro titular externo. Durante a arguição os membros da banca não fizeram sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora se reuniu em sessão secreta, a fim de concluir o julgamento da Dissertação, tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor Douglas Regalin, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, ao trigésimo dia, do mês de julho do ano de dois mil e vinte e um.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Doughlas Regalin, Orientador**, em 30/07/2021, às 17:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa Sasso Padilha, Usuário Externo**, em 30/07/2021, às 17:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Flávia Augusta de Oliveira, Usuário Externo**, em 30/07/2021, às 17:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2232327** e o código CRC **8EC1F3F0**.

KALINE OGLIARI

**AVALIAÇÃO DE DOR EM GATAS SUBMETIDAS A
OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA UTILIZANDO TRÊS PROTOCOLOS DE
INFUSÃO CONTÍNUA**

Orientador: Prof. Dr. Doughlas Regalin

Dissertação apresentada ao Programa de
Biociência Animal da Universidade Federal de
Goiás, como pré-requisito para obtenção do
grau de Mestre em Biociência Animal.

JATAÍ-GO

2021

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

Ogliari, Kaline

Avaliação de dor em gata submetidas a ovariosalpingohisterectomia utilizando três protocolos de infusão contínua [manuscrito] / Kaline Ogliari. - 2021.

32 f.

Orientador: Prof. Dr. Douglas Regalin.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Unidade Acadêmica Especial de Ciências Agrárias, Programa de Pós Graduação em Biociência Animal, Jataí, 2021.

Inclui siglas, abreviaturas, tabelas.

1. cetamina. 2. cirurgia. 3. escala de dor. 4. felinos. 5. metadona. I. Regalin, Douglas, orient. II. Título.

CDU 63

Agradecimentos

Quero agradecer, primeiramente, a Deus por me permitir realizar esse projeto de pesquisa, por me dar forças e me guiar nas decisões a serem tomadas.

Aos meus pais e meu irmão, que são as pessoas mais importantes da minha vida, sempre me apoiando e dando suporte para alcançar meus objetivos. Obrigada por todo o incentivo!

Ao meu namorado, Vinícius, por todo apoio e compreensão durante esses anos juntos, por ser meu companheiro e me incentivar em todos os momentos durante o mestrado.

Aos meus “filhos” de quatro patas, Lulu, que foi a razão para cursar a medicina veterinária, me dando a oportunidade de lhe ter como companheiro por 16 anos, e aos meus gatos Chico, Bento, Clarinha e Apolo que despertaram em mim o amor pelos felinos e ao Fred nosso novo companheiro.

Agradeço ao meu orientador Douglas Regalin, por acreditar tanto em mim, tenho muita honra de ser sua orientada desde a graduação. Obrigada por ser tão aberto com os seus orientados e nos incentivar a continuar sempre crescendo. Agradeço também à sua esposa Bruna Regalin, pessoa admirável, sempre disposta a compartilhar seus conhecimentos.

Agradeço a Jéssica Bueno por toda a ajuda durante a realização do projeto, uma profissional exemplar que se tornou uma grande amiga.

Agradeço a Thalita que foi minha companheira de mestrado do início ao fim, contribuindo para que esse projeto fosse finalizado. Ganhei uma grande amiga, que vou levar para a vida.

Agradeço aos meus estagiários por toda a ajuda, formamos uma equipe muito dedicada e unida, logo serão meus colegas de profissão e tenho certeza que terão muito sucesso.

Por fim agradeço aos tutores e as gatas que participaram desse projeto de pesquisa e contribuíram para que esse resultado fosse possível.

RESUMO

Em virtude da crescente busca por protocolos analgésicos em felinos, o presente estudo teve como objetivo comparar três protocolos de infusão analgésica, contendo cetamina (GC), metadona (GM), e cetamina associada a metadona (GCM), associado a infusão de propofol, totalizando 21 gatas, com idade de 6 meses a 3 anos, peso de 2-4 kg, submetidas a cirurgia de ovariosalpingohisterectomia eletiva. Foram alocadas em três grupos GC (n=7), GM (n=7) e GCM (n=7). O GC recebeu uma dose *bolus* cetamina 1 mg/kg intravenosa, o GM uma dose *bolus* de metadona 0,5 mg/kg intramuscular e o GCM recebeu duas doses *bolus* de cetamina 1 mg/kg intravenosa e metadona 0,5 mg/kg intramuscular, seguido da infusão de cetamina na dose de 10 µg/kg/min (GC), metadona na dose de 4,4 µg/kg/min (GM), e cetamina/ metadona (GCM) nas doses de 10 µg/kg/min e 4,4 µg/kg/min. Foram monitorados os parâmetros vitais: FC, PAS, T°C, f, ETCO₂, SpO₂, além de grau de relaxamento e necessidade de resgate analgésico. A avaliação de dor pós-operatória, foi realizada por 12 horas, com o auxílio da escala de dor multidimensional para felinos. As análises estatísticas foram realizadas com o teste de normalidade Shapiro-Wilk, para os dados paramétricos ONE WAY ANOVA seguida pelo teste Student-Newman-Keuls para avaliação entre grupo, entre momentos foi realizado ONE WAY- RM ANOVA, seguido pelo teste Bonferroni. Para os dados não paramétricos, ONE WAY- RM ANOVA seguido pelo teste de Freedman entre momentos, e entre grupos ONE WAY ANOVA seguido pelo Kruskal Wallis, os dados foram considerados significativos em $p < 0,05$. No período transoperatório, os grupos com metadona (GM e GCM) apresentaram bradicardia e excitação no período pós-operatório, em todos os grupos houve necessidade de resgate analgésico. No pós-operatório houve 1/7 resgate no GM, em 2/7 animais no GCM, e 5/7 animais do GC. Demonstrando satisfatória analgesia pós-operatória promovida pela infusão de metadona ou cetamina associada a metadona em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva.

Palavras-chave: cetamina, cirurgia, escala de dor, felinos, metadona

ABSTRACT

Due to the growing search for analgesic protocols in felines, this study aimed to compare three analgesic infusion protocols, containing ketamine (GC), methadone (GM), and ketamine associated with methadone (GCM), associated with infusion of propofol, totaling 21 female cats, aged 6 months to 3 years, weighing 2-4 kg, who underwent elective ovariosalpingohysterectomy surgery. They were divided into three groups GC (n=7), GM (n=7) and GCM (n=7). The CG received a bolus dose of ketamine 1 mg/kg intravenously, the GM a bolus dose of methadone 0.5 mg/kg intramuscularly and the GCM received two bolus doses of ketamine 1 mg/kg intravenously and methadone 0.5 mg/kg intramuscularly, followed by infusion of ketamine at a dose of 10 µg/kg/min (GC), methadone at a dose of 4.4 µg/kg/min (GM), and ketamine/methadone (GCM) at doses of 10 µg/kg/min and 4.4 µg/kg/min. Vital parameters were monitored: HR, SBP, T°C, f, ETCO₂, SpO₂, in addition to the degree of relaxation and need for analgesic rescue. The evaluation of postoperative pain was performed for 12 hours, with the aid of the multidimensional pain scale for cats. Statistical analyzes were performed using the Shapiro-Wilk normality test for parametric data ONE WAY ANOVA followed by the Student-Newman-Keuls test for between-group evaluation, between moments ONE WAY-RM ANOVA was performed, followed by the Bonferroni test. For non-parametric data, ONE WAY-RM ANOVA followed by Freedman test between time points, and between groups ONE WAY ANOVA followed by Kruskal Wallis, data were considered significant at p<0.05. In the transoperative period, the groups with methadone (GM and GCM) presented bradycardia and excitement in the postoperative period, in all groups there was need for analgesic rescue. Postoperatively, there was 1/7 rescue in the GM, in 2/7 animals in the GCM, and 5/7 animals in the CG. Demonstrating satisfactory postoperative analgesia promoted by the infusion of methadone or ketamine associated with methadone in female cats undergoing elective ovariosalpingohysterectomy.

Keywords: ketamine, surgery, pain scale, felines, methadone.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	IX
ABSTRACT	X
LISTAS DE ABREVIATURAS	XII
1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
1.1 DOR.....	13
1.2 METADONA	14
1.3 CETAMINA	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
CAPÍTULO 1.....	22
INTRODUÇÃO.....	24
MATERIAIS E MÉTODOS	25
ANIMAIS.....	25
PROCEDIMENTO ANESTÉSICO	26
AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA.....	28
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
RESULTADOS	30
TABELA 01:	32
DISCUSSÃO.....	34
FIGURA 01	38
TABELA 02	38
FIGURA 02	40
TABELA 03	40
CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS	42

LISTAS DE ABREVIATURAS

ASA – American Society of Anesthesiology

bpm – batimentos por minuto

ETCO₂ – Concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (mmHg)

f – Frequência respiratória (rpm)

FC – Frequência cardíaca (bpm)

FIO₂ – Fração inspirada de oxigênio (%)

GC – Grupo cetamina

GCM – Grupo cetamina e metadona

GM – Grupo metadona

IC – Infusão contínua

IM – Intramuscular

IV – Intravenoso

mmHg – milímetros de mercúrio

mvm – movimentos por minuto

OSH – ovariossalpingohisterectomia

PAS – Pressão arterial sistólica (mmHg)

PEEP – Pressão expiratória final positiva (cm H₂O)

P_{inp} – Pressão inspiratória (cm H₂O)

SpO₂ – Saturação periférica de oxigênio (%)

TC° - Temperatura corporal (graus celsius – C°)

TI:E – tempo de inspiração e expiração (segundos)

UFJ – Universidade Federal de Jataí

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Dor

A dor é definida pela Associação Internacional para o estudo da dor (IASP) como um mecanismo sensorial desagradável e uma experiência emocional associada com o real ou potencial dano tecidual (TASK FORCE ON TAXONOMY OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 1994). A dor é resultado da experiência própria, portanto desafia as características anatômicas, fisiológicas e/ou farmacológicas, pois depende especificamente do indivíduo, podendo a mesma estar presente na ausência do estímulo nocivo externo, demonstrando-se por alterações comportamentais, como medo e estresse. Já a nocicepção é um processo neural de codificação de estímulos nocivos, que podem ter como consequências aumento da pressão sanguínea em animais anestesiados durante a estimulação intensa (McKUNE et al., 2015).

O tratamento da dor em gatos tem sido por muitos anos negligenciado (LASCELLES et al., 1999), no entanto, a medicina veterinária já vem mudando essa questão com o desenvolvimento de escalas de dor específicas para felinos como a de Brondani et al. (2011). As particularidades da espécie felina dificultam a identificação e quantificação da intensidade da dor em gatos (BRONDANI, 2011), em relação a características da espécie em apresentar sinais inexpressivos de desconforto, bem como à ausência de outras alterações fisiológicas (WRIGHT, 2002). A escala multidimensional de dor aguda em felinos (BRONDANI, 2011) é uma das mais eficazes para o reconhecimento da dor e auxilia no desenvolvimento do manejo terapêutico.

Em fevereiro de 2016 foi publicado um consenso sobre alguns sinais comportamentais confiáveis para avaliar dor em gatos, alguns desses sinais: dificuldade para pular, marcha anormal, relutância em se movimentar, reação à palpação, redução do apetite, mudanças no humor geral, postura curvada, lambendo ou mordendo determinada região, cabeça abaixada, fotofobia, dentre outros. Quando estes sinais estão presentes, provavelmente o gato está com dor, mas a ausência dos sinais não exclui a presença da dor (MEROLA e MILLS, 2016). De acordo com as diretrizes da Word Small Animal Veterinary Association (WSAVA) fatores importantes devem ser levados em consideração quando se avalia dor, como: localização e duração da cirurgia (para dor pós-operatória), ambiente, variação de casa indivíduo,

idade, e condição clínica do gato. Saber como é o comportamento e a rotina normal do gato é essencial para identificar alterações de comportamento (MATHEWS et al., 2014).

A escala da UNESP- Botucatu para avaliação da dor pós-operatória em gatos foi a primeira escala multidimensional específica para avaliação da dor em felinos que foram submetidos a cirurgia abdominal. Essa escala apresenta 10 pontos: postura, conforto, atividade, atitude, diversos comportamentos, reação à palpação da ferida cirúrgica, reação a palpação do abdômen/flanco, pressão arterial, apetite e vocalização. A pontuação final reflete na avaliação global da intensidade da dor que é obtida pela soma dos pontos dados em todos os itens e varia de zero (ausência de dor arbitrária) a trinta (dor máxima). Os escores finais classificam a dor como leve (0 - 8 pontos), moderada (9 - 21 pontos) e intensa (22 - 30 pontos). Com base nessas pontuações, o estabelecimento terapia analgésica (ou reavaliação da dor) deve ser considerada para pontuações maiores ou iguais a oito, e é fortemente recomendado para pontuações maiores ou iguais para dez pontos (BRONDANI et al., 2013).

A dor aguda pós-operatória é um importante problema dentro da medicina veterinária e tem despertado interesse devido ao potencial risco de evoluir para a dor crônica se não for tratada adequadamente, o que agrava a recuperação e a qualidade de vida do paciente (PERGOLIZZI JUNIOR et al., 2014). Desta forma, o reconhecimento da dor através de escalas multidimensionais é um passo importante para realizar o efetivo manejo da dor pós-operatória, porque a dor tem impacto direto na qualidade da recuperação e desencadeia respostas no organismo que são indesejáveis aos pacientes. Após a identificação da dor é possível instituir o tratamento com fármacos analgésicos opioides, não opioides, antiinflamatórios não esteroidais e outras classes que vêm sendo estudadas para o controle de dor pós-operatória como a cetamina (BEILIN et al., 2003).

1.2 Metadona

A metadona é um agonista opioide μ com características farmacológicas semelhantes a morfina. Entretanto, O isômero R (-) da metadona possui atividade μ -agonista, enquanto seu outro isômero S(+) possui atividade antagonista nos receptores NMDA. Consequentemente, os isômeros R(-) e S(+) da metadona promovem sinergismo, o que auxilia na obtenção do efeito antinociceptivo, sendo útil nos casos de hiperalgesia e tolerância a opioides (WAGNER, 2009; KUKANICH e

WIESE, 2015). A metadona tem um efeito analgésico nos felinos com duração de 4 a 8 horas, meia-vida mais longa após a injeção intravenosa (3.9 ± 1.0 horas) e uma depuração total do organismo 27,9 mL/kg/minuto (INGVAST-LARSSON et al. 2010).

A metadona possui ação agonista em receptores opioides, afinidade pelos receptores NMDA, além de apresentar ação inibitória na recaptção da norepinefrina e serotonina (GORMAN et al., 1997). O agonismo nos receptores opioides combinado com o antagonismo não competitivo em NMDA parece desencadear o bloqueio efetivo da sensibilização central (EBERT et al., 1995). Assim como, a ação antagonista NMDA parece estar associada ao bloqueio da hiperalgesia imediata e tardia (HOLTMAN e WALA, 2007). De acordo com Cintra et al. (2017) a metadona pela via intravenosa na dose de 0,3 mg/kg foi eficaz no controle de dor pós-operatória em gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia por pelo menos 6 horas.

A administração da metadona durante o transoperatório reduziu o requerimento analgésico pós-operatório, assim como auxiliou na modulação da resposta de estresse em gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia, quando administrada na dose de 0,2 mg/kg pela via epidural ou intramuscular (BERNARDI, 2008). Ferreira (2010) demonstrou que doses de 0,6 mg/Kg e 0,3 mg/Kg de metadona, por via transmucosa ou IV, têm eficácia para uso como analgésico em gatos, sendo que em ambas as doses e vias, a farmacocinética demonstrou moderada biodisponibilidade do fármaco. Observou-se também efeitos antinociceptivos de duas e quatro horas em gatas submetidas a estímulo mecânico após a administração de metadona pela via intravenosa (0,3 mg/kg) e transmucosa (0,6 mg/kg), respectivamente. A dose preconizada da metadona em gatos é de 0,1 a 0,3 mg/kg, por via IV, SC ou IM (KERR, 2007).

Em um estudo realizado por Amengual (2017) relatou que o uso de metadona nas doses estudadas em bolus 0,2 mg/kg IV, a cada 4 horas, no pós-operatório por 24 horas, não causou depressão respiratória pós-operatória com base na gasometria arterial por um período de até 24 horas em cães após cirurgia torácica e/ou lombar. Porém, em todos os animais anestesiados do grupo metadona, a mesma resultou em apneia superior a 1 minuto e foi necessária ventilação mecânica para manter o PaCO₂ dentro dos limites normais. A depressão respiratória, baseada na gasometria arterial, não foi observada em nenhum momento do estudo durante o período pós-operatório de 24 horas com opioide nas doses estudadas, e ainda os cães desse mesmo estudo foram sedados levemente no pós-operatório. A metadona tende a produzir menos

sedação do que a morfina em cães, sendo relatado apenas sedação leve a moderada quando administrada isolada e com o efeito máximo em 30 minutos após a administração intramuscular na dose de 0,3 mg/kg (Lascelles, 2000).

Pereira et.al. (2013) realizou um estudo com 16 cadelas comparando a administração da metadona em um único bolus intramuscular e intravenoso na dose de 0,3 mg/kg, o qual observou que após a administração intravenosa de metadona em cadelas submetidas a ovariectomia, houve a ocorrência de bloqueios atrioventriculares, contrações ventriculares prematuras e bradicardia, que podem ser atribuídos ao aumento do tônus vagal, devido aos efeitos cronotrópicos negativos da metadona.

1.3 Cetamina

A cetamina possui efeito analgésico no controle da dor pós-operatória e o mecanismo de ação está relacionado, principalmente, à inibição não competitiva dos receptores glutamérgicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) na medula espinhal, em doses menores quando comparadas com aquelas necessárias para induzir anestesia cirúrgica, explicando porque este anestésico conserva propriedades anti-hiperalgésicas mesmo em doses subanestésicas (HARPER, 2007). A cetamina liga-se a um receptor fenciclidina dentro do receptor NMDA, portanto, o canal de cálcio precisa estar aberto e ativo por estimulação nociceptiva para que a cetamina promova o seu efeito analgésico. Porém, uma vez ligada ao receptor, reduz o tempo e a frequência de abertura do canal, diminuindo o influxo de cálcio. Portanto, é pouco provável que seja um verdadeiro analgésico. Em vez disso, parece demonstrar efeito anti-hiperalgésico e reduzir a sensibilização central no pós-operatório (HOCKING et al., 2007). Além de que a cetamina atua também em receptores opióides κ e μ , discute-se que provavelmente parte da analgesia seja mediada pela ativação destes receptores (POSNER e BURNS, 2009).

A cetamina é um anestésico dissociativo bastante utilizado em várias espécies, apresentando atividade analgésica em doses subanestésicas. A dose considerada subanestésica quando menor que 2 mg/kg em bolus pela via intramuscular e menor que 1 mg/kg em bolus pela via intravenosa ou peridural (AIDA et al., 2000). Além de fármaco analgésico, é considerado anti-hiperalgésico e anti-alodínico, e pode ser utilizada para tratamento de dor neuropática (POZZI et al., 2006). Gaynor (2008), relatou uma boa recuperação em cães submetidos a amputação do membro torácico

que receberam a administração em bolus de 0,5 mg/kg pela via intravenosa, seguida da administração transoperatória de cetamina em infusão na dose de 10µg/kg/min produzindo o controle da dor que se estende durante o pós-operatório, concluindo que a cetamina promove boa analgesia somática.

A cetamina é amplamente utilizada para indução e manutenção da anestesia em medicina veterinária, além de ser um fármaco analgésico. As doses subanestésicas de cetamina são recomendadas para o tratamento da dor aguda e crônica em cães, cavalos e humanos e ainda para anestesia balanceada e analgesia transoperatória em pacientes veterinários (Muir, 2010). Em gatos, as publicações são limitadas em relação a eficácia antinociceptiva da cetamina quando administrada isoladamente (Robertson et al., 2003). O uso de infusões de cetamina com doses crescentes por um período de tempo prolongado resultou em recuperações prolongadas da anestesia geral inalatória em gatos (Pascoe et al., 2007). Por isso, é importante encontrar uma dose adequada para o uso da infusão de cetamina que promova analgesia efetiva e com mínimos efeitos colaterais. Vários estudos revelaram que a cetamina suprime a soma temporal de estímulos repetitivos, em vez de um único estímulo doloroso, necessitando de mais publicações sobre o uso de infusões de cetamina com baixa dose em gatos e seus efeitos colaterais (Lee et al., 2011).

A cetamina age bloqueando de maneira não competitiva os receptores NMDA, sendo que quanto menor sua dose, maior sua afinidade por esses receptores. As doses de cetamina necessárias para bloquear receptores NMDA são relativamente menores do que aquelas utilizadas para induzir a anestesia cirúrgica (CORTOPASSI e FANTONI, 2009), portanto é relatada pela literatura que a sua dose para promover o efeito analgésico, em infusão contínua, varia de 0,2 µg/kg/min a 10 µg/kg/min (AGUIAR, 2009), o que explica por que este anestésico conserva propriedades analgésicas mesmo em doses subanestésicas, pois atua nos receptores do tipo NMDA em sinapses da medula espinhal (CORTOPASSI e FANTONI, 2009).

A cetamina age na dor aguda de forma marginal e parece mais eficaz em estados patológicos de dor ao inibir o wind-up espinhal e a sensibilização central, porque a estimulação intensa e sustentada do receptor NMDA é necessária para ativá-lo e remover o bloqueio do canal pelo cálcio. Wind-up é induzido pela estimulação da fibra C no corno dorsal, e é considerado um dos vários processos iniciais da sensibilização central, que desempenha uma função importante no desenvolvimento da dor crônica (Eide, 2000).

As evidências publicadas de analgesia com cetamina em gatos submetidos a cirurgia ainda são limitadas. Robertson et al. (2002; 2003) relataram a antinocicepção ao teste térmico em gatos conscientes após uma dose única de 2 mg/kg de cetamina, o efeito inicial foi de curta duração e houve sedação. Após a recuperação da sedação, o teste térmico diminuiu abaixo dos valores basais e os gatos demonstraram respostas exageradas aos estímulos térmicos, sugerindo uma resposta tardia de hiperalgesia ou alodinia após a administração de cetamina. Em um outro estudo realizado por Ambros e Duke (2012) a antinocicepção térmica e mecânica foi apenas temporária, inicialmente após a dose de ataque de 0,5 mg/kg cetamina IV, após o término da infusão de cetamina na dose de 10 mcg/kg/min, os limiares térmicos e mecânicos retornaram aos valores basais e a resposta aos estímulos térmicos e mecânicos não se alterou durante o restante do período de estudo, porém estudos de antinocicepção causam estímulos menores e diferentes dos procedimentos cirúrgicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGUIAR, A. J. A. Anestesia intravenosa total. In: FANTONI, Denise Tabacchi; CORTOPASSI, Silvia Renata Gaiado. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009. Cap. 18, p. 275 – 297.
2. AMBROS, B.; DUKE, T. Efeito de infusões de cetamina de baixa taxa de dose sobre os limites térmico e mecânico em gatos conscientes. **Anestesia e analgesia veterinária**, v. 40, ed. 6, 2013.
3. AMENGUAL, M.; LEIGH, H.; RIOJA, E. Efeitos respiratórios pós-operatórios de fentanil intravenoso em comparação com metadona intravenosa em cães após cirurgia na coluna vertebral. **Anestesia veterinária e analgesia**, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2016.11.010>
4. BEILIN, B.; BESSLER, H.; MAYBURD, E.; SMIRNOV, G.; DEKEL, A.; YARDENI, I.; SHAVIT, Y. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. **Anesthesiology**, v. 98, n. 1, p. 151-155, 2003.
5. BERNARDI, C. A. **Comparação do efeito analgésico da metadona via intramuscular ou epidural em gatas submetidas a ovariossalpingohistectomia**. 2008. 49f. Dissertação (mestrado em ciência animal). Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, 2008.
6. BRONDANI, J. T.; LUNA, S. P. L.; MINTO, B. W.; SANTOS, B. P. R.; BEIER, S. L.; MATSUBARA, L. M.; PADOVANI, C. R. Confiabilidade e pontuação mínima relacionada à intervenção analgésica de uma escala multidimensional

para avaliação de dor pós-operatória em gatos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 1, p. 153-162, 2013.

7. BRONDANI, J. T.; LUNA, S.P.L.; PADOVANI, C.R. Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. **A J V R**, v.72, n.2, p.174 – 183, 2011.
8. CINTRA, P.P.; DUQYE, C.T.N.; SILVEIRA, M.P.; SANTOS, M.A.A.P.; SILVA, M.M.V.; CRIVELLENTI, L.Z.; JUNIOR, E.M. Cardiorespiratory and electrocardiographic effects of methadone or morphine in the perioperative period in anesthetized dogs with continuous rate infusion of propofol and submitted to ovariohysterectomy. **Semina: Ciências Agrárias, Londrina**, v. 38, n. 1, p. 209-220, jan./fev. 2017.
9. CORTOPASSI, S. R. G.; MASSONE F. Anestesia Intravenosa. In: FANTONI, Denise Tabacchi; CORTOPASSI, Sílvia Renata Gaiado. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009. Cap. 14, p. 228 – 236.
10. EBERT, B.; ANDERSEN, S.; KROGSGAARD-LARSEN, P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. **Neurosci Lett**, v. 187, p.165-168.1995.
11. EIDE, P.K. Wind-up e o complexo do receptor NMDA de uma perspectiva clínica. **Eur J Pain**, v. 4, p. 5 – 15, 2000.
12. FERREIRA, T. H. A **Farmacocinética da metadona e seus efeitos antinociceptivos, comportamentais e sobre a concentração alveolar mínima de sevoflurano em felinos**. 2010. 122f. Tese (doutorado em anestesiologia). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu. 2010.
13. GAYNOR, J. S. Control of Cancer Pain in Veterinary Patients. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**. v.38, p.1429-1448, 2008.
14. GORMAN, A.L.; ELLIOTT, K.J.; INTURRISI, C.E. The d- and l- isomers of methadone bind to the noncompetitive site on the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. **Neurosci Lett**; v. 223, p. 5-8, 1997.
15. HARPER, T. D. Perioperative uses of low-dose ketamine for pain management. **Plastic Surgical Nursing**, v. 27, n. 2, p. 98-101, 2007.
16. HOCKING, G.; VISSER, E.J.; SCHUG, S.A.; COUSINS, M. J. Ketamine: Does Life Begin at 40?. **Pain: Clinical Updates**; v. 15, n. 3, p.1-6, 2007.
17. HOLTMAN, J.R.; WALA, E.L. Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats. **Anesthesiology**; v. 106, p.563-571, 2007

- 18.INGVAST-LARSSON, C., et al., Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**; v. 37, p. 48-56, 2010.
- 19.KERR, C. Pain Management I: Systemic Analgesic. IN: SEYMOUR, C., DUKE-NOVAKOVISKI, T. BSAVA. Manual of canine and feline. **Anaesthesia and Analgesia**. 2ed. Londres: Editora BSAVA, cap.9, p.89-103, 2007.
- 20.KUKANICH, B., et al. The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. **Journal Vet Pharmacol Ther** v. 28, 461-466, 2005.
- 21.LASCELLES, B.D.X.; CAPNER, C.A.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. **Vet Rec**; v. 145, p.601–604, 1999.
- 22.LEE, H.L.; CHO, S.H.; KIM, S.H. O efeito da infusão alvo-controlada de cetamina em baixa dose na dor pelo calor e no limiar de soma temporal. **J Anesth**. V. 25, p. 516 – 522, 2011.
- 23.MATHEWS, K.; KRONEN, P. W.; LASCELLES, B. D. X.; NOLAN, A.; ROBERTSON, S. A.; STEAGALL, P. V. M.; WRIGHT, B. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, n. 6, p. 10-68, 2014.
- 24.McKUNE, C. M., et al. Nociceptions and pain. In: Grimm, K. A. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones**. 5° ed. Oxford: WILEY blackwell. 2015. Cap. 29, p. 584-624.
- 25.MEROLA, I.; MILLS, D. S. Behavioural signs of pain in cats: an expert consensus. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. 1 - 15, 2016.
- 26.MUIR, W.W. Antagonistas do receptor NMDA e dor: cetamina. **Vet Clin North Am Equine Pract**. V. 26, p. 565 – 578, 2010.
- 27.PADILHA, V. S. **Eficácia analgésica da metadona, da cetamina ou da associação em gatas**. 2013. 73f. Dissertação (mestrado em ciência animal). Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC, Lages - SC. 2013.
- 28.PASCOE, P.J.; ILKIW, J.E.; CRAIG, C. Os efeitos da cetamina na concentração alveolar mínima de isoflurano em gatos. **Vet Anaesth Analg**, v. 34, p. 31 – 39, 2007.
- 29.PEREIRA, D.A.; MARQUES, J.A.; BORGES, P.A.; BATISTA, P.A.C.S.; OLIVEIRA, C.A.; NUNES, N.; LOPES, P.C.F. Efeitos cardiorrespiratórios da metadona, pelas vias intramuscular e intravenosa, em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.65, n.4, p.967-974, 2013.

30. PERGOLIZZI JUNIOR, J. V.; RAFFA, R. B.; TAYLOR JUNIOR, R. Treating acute pain in light of the chronification of pain. **Pain Management Nursing**, v. 15, n. 1, p. 380-390, 2014.
31. POSNER, L.P.; BURNS, P. Injectable anesthetic agents. In: RIVIERE, J.E.; PAPICH, M.G. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 9a ed. San Francisco: Wiley-Blackwell. p. 279-282, 2009.
32. POZZI, A.; MUIR III, W. W.; TRAVERSO, F. Prevention of central sensitization and pain by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.228, n.1, p.53-60, 2006.
33. ROBERTSON, S.A.; LASCELLES, B.D.; TAYLOR, P. Efeito da cetamina em dose baixa nos limites térmicos em gatos. **Vet Anaesth Analg**, v. 30, p. 110, 2003.
34. ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M.; DAVIES, W. O efeito da lidocaína e cetamina nos limiares térmicos em gatos. **Vet Anaesth Analg**, v. 29, p. 95 – 96, 2002.
35. TASK FORCE ON TAXONOMY OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. Part III: pain terms, a current list with definitions and notes on usage. In: MERSKEY, H.; BOGDUK, N. (Eds.). **Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms**. 2. ed. Seattle: International Association for the Study of Pain, 1994. p. 207-214.
36. WAGNER, A.E. Opioides. In: Gaynor, J.S.; Muir III, W.W. **Manual de Controle da dor em Medicina Veterinária**, 2.ed. São Paulo: Med Vet, cap. 9, 2009. P. 193-220.
37. WRIGHT, B.D. Clinical pain management techniques for cats. **Clin. Tech. Small. Anim. Pract.**, v.17, p.151-157, 2002.

CAPÍTULO 1

Acta Scientiae Veterinariae

ARTIGO DE PESQUISA

Avaliação de Dor em Gatas Submetidas a Ovariosalpingohisterectomia Utilizando Três Protocolos de Infusão Contínua

Kaline Ogliari¹, Thalita de Castro Carvalho Santos¹, Antônio Severino Neto², Gabriel
Lopes Germano², Jhenifer Baptista de Oliveira Diniz², Leuton Scharles
Bonfim³, Bruna Ditzel da Costa Regalin⁴ & Doughlas Regalin⁴

¹Mestranda do Programa de Pós-graduação em Biociência Animal, Universidade Federal de
Jataí, Setor Parque Industrial, Jataí, Goiás, Brasil. CORRESPONDÊNCIA: K. Ogliari
(kalineogliari@discente.ufg.br – + 55 (64) 999025517/ T. C.C. Santos (@discente.ufg.br - +55.
Programa de Pós-graduação em Biociência Animal, Rodovia BR 364 km 195 – Setor Parque
Industrial, Jataí, Goiás, Brasil.

²Granduando em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Jataí (UFJ), Jataí, Goiás,
Brasil.

³Médico Veterinário do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Jataí (UFJ), Jataí,
Goiás, Brasil.

⁴Docente da Universidade Federal de Jataí (UFJ), Jataí, Goiás, Brasil.

RESUMO

Introdução: A prevenção e o controle da dor são fatores essenciais nos procedimentos
anestésicos. Não há estudos comprovando a eficácia analgésica e segurança na utilização de
protocolos com fármacos como a metadona e a cetamina em infusão contínua em felinos.
Portanto, o presente estudo visou avaliar a eficácia analgésica e a segurança na utilização da
metadona ou cetamina ou metadona e cetamina em infusão contínua para a espécie felina,
utilizando avaliação dos parâmetros transoperatórios (FC, PAS, f, SpO₂, ETCO₂ e T°C) e

avaliação de dor com escala multidimensional durante 12 horas no pós-operatório no modelo de dor de ovariosalpingohisterectomia eletiva.

Materiais, métodos e resultados: Neste estudo foram utilizadas 21 gatas híginas, com idade entre 6 meses e 4 anos, e peso entre 2 e 4 kg, submetidas a cirurgia de ovariosalpingohisterectomia eletiva. Foram alocadas em três grupos, GM (n=7), GC (n=7) e GCM (n=7), de forma randomizada. O GC recebeu uma dose bolus cetamina 1 mg/kg intravenosa, o GM uma dose bolus de metadona 0,5 mg/kg intramuscular e o GCM recebeu duas doses bolus de cetamina 1 mg/kg intravenosa e metadona 0,5 mg/kg intramuscular, seguido da infusão de metadona na dose de 4,4 µg/kg/min (GM), cetamina na dose de 10 µg/kg/min (GC) e cetamina/ metadona (GCM) nas doses de 10 µg/kg/min e 4,4 µg/kg/min, respectivamente, na taxa de 5 ml/kg/hora de fluidoterapia com os analgésicos, e mantidas em anestesia geral com infusão de propofol em taxa variada. Com avaliação transoperatória dos parâmetros vitais (FC, PAS, f, SpO₂, ETCO₂, T°C), além de grau de relaxamento e necessidade de resgate analgésico. A avaliação de dor pós-operatória, foi realizada por 12 horas, com o auxílio da escala de dor multidimensional para felinos. Houve aumento significativo nos parâmetros transoperatórios de FC e PAS nos momentos de maior estímulo nociceptivo, de M3 a M5 em todos os grupos. No período pós-operatório não houve diferença significativa entre grupos, o somatório de pontos e resgate foram maiores no GC.

Discussão: O aumento da frequência cardíaca e pressão arterial sistólica, principalmente, nos momentos de pinçamento dos pedículos ovarianos e cervix já era esperado, pois são momentos de maior estímulo nociceptivo, que desencadeiam alterações fisiológicas, como resposta simpática ao estresse, o que leva a taquicardia e hipertensão, por isso é importante a monitoração dos parâmetros transoperatórios, e realização de resgate analgésico quando necessário. Nos grupos GC e GCM houve resgate no transoperatório de M2 a M7 e no GM de M3 a M6, sendo que os momentos avaliados após o pinçamento do pedículo direito, esquerdo

e cervix (M3 a M5), houve maior estímulo nociceptivo, necessitando de resgate analgésico com fentanil¹ no M3 6/7 animais em GC, GM e GCM, no M4 5/7 animais em GC, 7/7 em GM e GCM, no M5 6/7 animais em GC e GCM, 5/7 animais em GM. No período pós-operatório nenhum animal necessitou de mais de um resgate no período de 12 horas. No grupo GC 2/7 animais necessitaram de resgate no T2 e 3/7 animais em T4, os animais que necessitaram de resgate em T2 e T4 não foram os mesmos. No grupo GM 1/7 animal necessitou de resgate em T8. No grupo GCM 1/7 animal em T2 e 1/7 em T4 necessitaram de resgate analgésico, porém não houve diferença significativa entre momentos em um mesmo grupo e entre grupos. Sendo assim, a metadona agindo em receptores opioides e antagonizando receptores NMDA, isolada ou juntamente com a cetamina, promoveram analgesia satisfatória para dor aguda pós-operatória satisfatória em gatas submetidas a OSH eletiva.

Palavras-chave: cetamina, cirurgia, escala de dor, felinos, metadona.

INTRODUÇÃO

A utilização da combinação de analgésicos é chamada de analgesia multimodal, tendo maior eficácia que o uso de fármacos isolados no controle da dor aguda pós-ovariossalpingohisterectomia em gatos [1]. Sendo atualmente a melhor forma de inibir a sensibilidade dolorosa e impedir que seus efeitos deletérios interfiram na recuperação e qualidade de vida do paciente [2]. Assim como demonstrado em um estudo em que o protocolo realizado pela associação de metadona e cetamina administrado em bolus único pela via intramuscular, em gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva, promoveu analgesia pós-operatória satisfatória, reduzindo o requerimento de analgésicos no período pós-operatório. Porém a administração de cetamina e metadona isoladas não produziram analgesia suficiente para o pós-operatório [3].

No entanto estudos baseados na utilização de fármacos como a metadona e a cetamina em infusão contínua têm demonstrado eficácia para o controle de dor pós-operatória em cães [4], porém os efeitos analgésicos utilizando esses fármacos em infusão contínua em felinos ainda não são conhecidos, e não há estudos comprovando a eficácia e segurança na utilização desses protocolos em gatos. Portanto, o presente estudo visou avaliar a eficácia analgésica e a segurança na utilização da metadona e cetamina isoladas ou em associação em infusões contínuas para a espécie felina, através da avaliação dos parâmetros transoperatórios e avaliação de dor com escala multidimensional no pós-operatório.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Foram utilizadas 21 gatas híbridas, sem raça definida, com idade entre 6 meses e 4 anos, e peso entre 2 e 4 kg, com a confirmação de que a paciente se encontra livre de alterações sistêmicas e se enquadra na classificação ASA I. As gatas foram provenientes da rotina do Hospital Veterinário da UFJ com a aprovação do tutor, o qual assinou o Termo de Autorização para Ato Anestésico e Cirúrgico e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os pacientes passaram por uma avaliação clínica, física, análise dos exames laboratoriais (hemograma e bioquímico renal (ureia e creatinina) e bioquímica hepática (fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, gama glutamil transferase), ultrassonografia para descartar prenhez ou cio, além de avaliação comportamental, sendo incluídas apenas gatas dóceis e de fácil manejo. As gatas foram alocadas aleatoriamente em três grupos de 7 animais no grupo cetamina, 7 animais no grupo metadona e 7 animais no grupo cetamina/metadona, totalizando 21 animais.

Os animais foram dispostos individualmente na sala de avaliação de dor, um animal por semana, com gaiolas individuais de tamanho 40x30x50 centímetros, caixa de areia, ração

comercial super premium, água ad libitum, almofada e cobertor próprio, iluminação com a luz do dia, ambiente silencioso com aclimação do ar e enriquecimento ambiental com brinquedos e arranhadores.

Todos os animais passaram por um período de ambientalização de 12 horas e então foi realizado a avaliação dos parâmetros basais e interação com o observador, sendo de extrema importância esse período visto que os felinos alteram o comportamento em um ambiente desconhecido, podendo confundir os avaliadores. Previamente ao procedimento cirúrgico realizou-se o jejum alimentar de 12 horas e jejum hídrico de duas horas.

Procedimento anestésico

No dia anterior a cirurgia foram realizadas tricotomias da região cirúrgica, do local do acesso vascular e do local de monitoração da pressão não invasiva, no dia da cirurgia realizou-se o acesso venoso nas veias cefálicas do membro torácico esquerdo e direito para administração da infusão contínua de propofol da manutenção anestésica e para a administração da infusão contínua de analgésicos. Após a indução com propofol² na dose total de 8 mg/kg fixa para todos os animais, foram intubados com sonda tipo Murphy adequada ao seu tamanho, e conectados ao ventilador mecânico da Oxymag³ ligado ao cilindro de oxigênio com a seguinte programação: modo de ventilatório ciclado a pressão, P_{Insp} 12 cm/H₂O, frequência respiratória inicial de 12 movimentos por minuto, TI:E = 1:2, PEEP = 0, FiO₂ = 100%, a frequência respiratória era variável mantendo a eucapnia.

Todos os grupos foram mantidos em infusão contínua com propofol² à taxa variada de 0,3-0,15 mg/kg/min tempo dependente [5], iniciando com a dose de 0,3 mg/kg/min, e então os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal, onde permaneceram sem estímulos por 15 minutos, para padronização do plano anestésico, e após esses 15 minutos era realizada uma leitura dos parâmetros fisiológicos, denominados de parâmetros fisiológicos basais (M0) especificados a seguir, e ocorreu a redução da dose do propofol² para 0,25 mg/kg/min. Logo

após, foi administrado uma dose em *bolus* de cetamina⁴ 1 mg/kg IV nos grupos cetamina (GC) e cetamina/metadona (GCM) e uma dose em *bolus* de metadona¹ 0,5 mg/kg IM nos grupos metadona (GM) cetamina/metadona (GCM),) e uma dose *bolus* de solução salina no GM por via IV e no GC por via IM, assim padronizando todos os grupos com um *bolus* IM e um *bolus* IV, tornando os observadores “cegos” ao tratamento, e então iniciava-se a infusão contínua (IC) dos fármacos diluídos em 250 ml de solução fisiológica 0,9% na taxa de 5 ml/kg/hora nas doses de 10 µg/kg/min de cetamina e 4,4 µg/kg/min de metadona por via intravenosa, após 15 minutos da início da infusão dos analgésicos era realizada uma nova avaliação dos parâmetros (M1).

No início da infusão contínua analgésica após a administração dos bolus analgésicos era realizada a antisepsia, colocação dos campos cirúrgicos e organização da mesa cirúrgica. No período transoperatório novas leituras dos parâmetros eram realizadas durante as etapas da cirurgia, nos momentos de incisão de pele (M2), pinçamento do pedículo direito (M3), do pedículo esquerdo (M4), da cérvix (M5), celiorrafia (M6) e dermorrafia (M7). Nos momentos M2 e M5 realizava-se a redução do propofol para a dose de 0,2 mg/kg/min e 0,15 mg/kg/min, respectivamente, em todos os animais do estudo independente de plano anestésico, se necessário realizava-se *bolus* adicional de propofol. Em caso de resposta positiva frente ao estímulo cirúrgico (aumento de 20% na pressão arterial ou frequência cardíaca em relação ao valor basal) era administrado um bolus de fentanil¹ na dose de 2,5 µg/kg, diluído em solução fisiológica (na proporção de 1:1), administrado pela via intravenosa em dois minutos.

A avaliação pós-operatória foi realizada com o auxílio de uma escala multidimensional de dor aguda em felinos⁷. Esta avaliação foi realizada por um período de 12 horas após o término do procedimento cirúrgico. A equipe de cirurgiões foi a mesma para todos os pacientes, assim não interferindo no estímulo e tempo de cirurgia.

Avaliação transoperatória

Em cada momento previamente citados durante o transoperatório os animais foram submetidos à avaliação dos seguintes parâmetros cardiovasculares: Frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) com auxílio monitor multiparamétrico com eletrocardiograma⁵; Saturação da oxihemoglobina (SpO₂) através do pulsoxímetro⁵; Concentração final expirada de dióxido de carbono (ETCO₂) através da capnometria do monitor multiparamétrico⁵, a temperatura esofágica em °C, mensurada com um termômetro esofágico⁵, Pressão arterial sistólica em milímetros de mercúrio (mmHg) utilizando um Doppler vascular⁶; Frequência respiratória (f) em movimentos por minuto (mpm) programados no ventilador mecânico Oxymag³; e avaliação do plano anestésico. O grau de relaxamento era avaliado pelo cirurgião, com pontuação variando de 0-3 (0: ruim – sem relaxamento muscular/dificuldade de relaxar o pedículo, 1: regular – pouco relaxamento/menos resistência para tracionar o pedículo, 2: bom – relaxamento muscular/ sem dificuldade para tracionar o pedículo/ mas não totalmente relaxado, 3: ótimo – excelente relaxamento muscular/ pedículo totalmente relaxado.

Avaliação pós-operatória

A avaliação de dor no período pós-operatório ocorreu em 2, 4, 6, 8 e 12 horas após o término do procedimento cirúrgico (T2, T4, T6, T8 e T12 respectivamente), onde as leituras foram realizadas sempre por dois avaliadores “cegos” aos tratamentos, com o mesmo nível de treinamento, por meio da escala multidimensional de dor em felinos, a qual avalia alteração psicomotora, como postura, conforto, atividade e atitude; proteção da área dolorosa, como a reação à palpação da ferida cirúrgica, reação à palpação do abdome/flanco; variações fisiológicas, através da mensuração de pressão arterial e apetite, e ainda expressão vocal de dor. A avaliação analgésica pós-operatória foi realizada com o auxílio da escala multidimensional específica para identificação de dor aguda pós-operatória na espécie felina da UNESP-

181 Botucatu⁷, quando a pontuação era maior ou igual a oito pontos nessa escala específica os
182 animais recebiam o resgate analgésico, no qual era administrado metadona na dose de 0,2
183 mg/kg, por via intramuscular.

184 Foi utilizada a escala de sedação adaptada de END [6] no período pós-operatório, onde
185 os animais recebiam pontuações de -2 a 2. Sendo os pontos negativos para excitação, -2
186 excitação intensa e -1 excitação leve, 0 animal sem alterações, e os pontos positivos para
187 sedação, 2 muito sedado e 1 levemente sedado.

188 No final de 12 horas todos os animais receberam meloxicam⁷ na dose de 0,1 mg/kg e
189 dipirona⁸ na dose de 25 mg/kg, pela via intramuscular, seguido de mais dois dias de tratamento
190 prescrito para casa, meloxicam⁷ por via oral na dose de 0,05 mg/kg, a cada 24 horas, associado
191 à dipirona⁸ na dose de 25 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas durante 3 dias. Como não houve
192 quebra de protocolo de assepsia não foi prescrito antibioticoterapia para casa, foi realizado
193 apenas antes do procedimento cirúrgico com Cefazolina⁹ na dose de 25 mg/kg, por via
194 intravenosa.

195 *Análise estatística*

196 Para análise estatística foi utilizado o software (SigmaPlot 12.0), realizou-se o teste de
197 normalidade Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos foram submetidos à Análise de Variância
198 de Uma Via (one way ANOVA) seguida pelo teste Student-Newman-Keuls para comparação
199 entre grupos, e foi utilizada a Análise de Variância de uma Via com Repetições Múltiplas (one
200 way ANOVA RM) seguido pelo teste Bonferroni para comparação entre tempos dentro do
201 mesmo grupo. Para os dados não paramétricos, foi utilizada a Análise de Variância de uma Via
202 com Repetições Múltiplas (one way ANOVA RM) seguida do teste de Friedman para
203 comparação entre momentos dentro do mesmo grupo, e Análise de Variância de Uma Via (one
204 way ANOVA) seguida do teste Kruskal-Wallis para comparação entre os grupos. Análise de
205 sobrevivência e curva de Kaplan Meyer para avaliar a necessidade de resgate analgésico com o

software (Prisma) utilizando o teste Log-rank. Todos foram considerados significativos quando $p < 0.05$.

RESULTADOS

O peso médio dos animais no GC, GM, GCM foi de $3,23 \pm 0,7$ Kg; $2,36 \pm 0,6$ Kg; $2,8 \pm 0,5$ Kg, respectivamente, no qual não houve diferença entre os grupos.

Em relação aos parâmetros fisiológicos no transoperatório na avaliação da média da frequência cardíaca (Tabela 1), no GC houve aumento significativo em M3, M4 e M5 em relação a M0, já no GM não houve diferença em relação a M0 e no GCM houve diferença de M2 a M5 em relação a M0, sendo que o valor de M1 e M2 foram inferiores a M0. Entre grupos, a média da frequência cardíaca no GC foi maior em M1, M2 e M7 quando comparado com GM e GCM. Na pressão arterial sistólica, no GC e GM houve aumento significativo em M3 e M4 em relação a M0, no GCM houve aumento da PAS em M3, M4 e M5 em relação a M0. Ainda sobre a PAS, não houveram diferenças entre grupos (Tabela 1).

Não houve diferença significativa nos valores de frequência respiratória durante o período transoperatório entre momentos e entre grupos, pois foi realizada ventilação controlada (Tabela 1). Em relação aos valores de temperatura corpórea (TC°) houve diferença no GC e GM nos momentos M1 a M7 em relação ao M0, e no GCM houve diferença nos momentos M2, M3, M4, M5, M6 e M7 em relação ao M0. Não houve diferença na temperatura corpórea entre os grupos (Tabela 1).

Em relação aos valores da saturação de oxihemoglobina (SpO_2), o GM apresentou valor maior em M4 quando comparado a GC e GCM, não havendo diferenças entre grupos em outros momentos bem como diferenças entre momentos em todos os grupos. Os valores de concentração de dióxido de carbono ao final da expiração ($ETCO_2$) diferiram no GCM nos

- 230 momentos M3, M4 e M5 em relação a M0, e no GM em M3, M4, M5 e M6 em relação ao basal;
- 231 não houve diferença entre grupos (Tabela 1).

Tabela 01: Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bat/min), pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), frequência respiratória (f, mov/min), temperatura corpórea (TC°, graus celsius), saturação de oxihemoglobina (SpO₂, %), concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂mmHg), dose de propofol em infusão contínua (IC propofol, mg/kg/min), total de resgates no transoperatório (número total de resgates), grau de relaxamento (GR) no trans-operatório de gatas submetidas a OSH eletiva tratadas com infusão contínua de cetamina (GC), metadona (GM) ou cetamina/metadona (GCM).

PARÂMETROS	GRUPOS	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
FC	GC	114 ± 25	118 ± 16	131 ±28	157 ±30 A	154±25 A	151±32 A	143±34	147±38
	GM	118±30	84±19	86±21 a	136±36 a	151±48	147±36	117±42	100±39 a
	GCM	108±23	75±12 Aa	82±19 Aa	146±09 A	142±15 A	141±15 A	108±17	90±19 a
PAS	GC	144 ±49	144±53	158±47	215±51 A	202±58 A	176±50	143±42	143±42
	GM	160±65	115±26	119±37	217±68 A	222±64 A	204±69	164±69	137±43
	GCM	120±52	117±39	121±34	238±66 A	209±58 A	180±38 A	127±32	116±29
F	GC	10±5	10±6	12±7	12±7	12±7	12±7	11±7	11±7
	GM	11±7	12±7	13±7	13±7	13±8	13±8	13±7	13±8
	GCM	8±4	7±4	7±3	7±3	7±3	7±3	7±3	6±3
T°C	GC	37,3 ±0,8	36,5±0,7 A	36,4±0,9 A	36,3±0,9 A	36,2±0,9 A	36,1±0,9 A	36±0,9 A	36±0,9 A
	GM	37,0±0,4	36,2±0,4 A	35,9±0,4 A	35,7±0,5 A	35,6±0,5 A	35,6±0,6 A	35,6±0,6 A	35,7±0,6 A
	GCM	36,8±0,7	36,3±0,4	36,1±0,4 A	35,8±0,5 A	35,8±0,6 A	35,5±0,6 A	35,4±0,6 A	35,4±0,7 A
SPO ₂	GC	98±1	98±2	98±1	97±1	98±2 b	98±2	98±2	97±2
	GM	98±1	99±1	99±1	98±2	100±0	98±2	98±2	98±2
	GCM	98±2	98±1	97±2	97±1	97±1 b	97±2	98±2	98±1
ETCO ₂	GC	36±11	37±11	37±10	39±10	36±8	35±7	35±7	37±8
	GM	33±5	36±7	36±5	38±6 A	40±6 A	39±5 A	39±6 A	37±5
	GCM	28±6	29±6	29±7	32±8 A	32±8 A	32±8 A	31±9	30±9

Letra A na linha indica valor diferente de M0, ANOVA RM seguido pelo Teste Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letra a minúscula na linha indica valor diferente do grupo cetamina (GC) e b minúsculo na linha indica valor diferente do grupo metadona (GM), ANOVA Uma Via seguido pelo Teste SNK ($p \leq 0,05$).

Em relação ao número de resgates realizados em cada grupo, houve diferença no GC, GM e GCM nos momentos M3, M4 e M5 em relação a M0 (basal = 0 resgates). Não houve diferença significativa entre os grupos. Sobre o grau de relaxamento não houve diferença entre momentos nos três grupos (GC, GM e GCM) e entre os grupos do presente estudo.

Para a avaliação de dor pós-operatório foi utilizada a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu, a mesma é validada e específica para a espécie felina (BRONDANI et al., 2013). Nos parâmetros avaliados pela escala não houveram diferenças entre momentos dentro de um mesmo grupo e entre grupos, para o avaliador A e B.

No somatório total de pontos da escala de dor de cada animal não diferiram entre os grupos para o avaliador A, já para o avaliador B houve diferença no GC em relação ao GCM no T4. Entre momentos dentro do mesmo grupo para o avaliador A houve diferença em T4 no GC e GCM, e no GM em T2 e T4 houve diferença no somatório final. No GC houve diferença em T2 e T4 em relação ao basal, no GM e GCM houve diferença em T2, T4 e T6 em relação ao basal para o avaliador B. Porém, clinicamente houveram mais resgates em GC em relação aos outros grupos, no entanto sem diferença estatística, clinicamente um total de 5 gatas (n=7) quando comparado com os outros grupos GM 1 gata (n=7) e GCM 2 gatas (=7). O resgate era realizado quando um ou ambos os avaliadores pontuavam escores iguais ou acima de 8 pontos.

Um outro ponto avaliado foi a sedação através de uma escala de sedação adaptada de END (Wagner et al. 2017), pois os fármacos, principalmente, a cetamina leva a alterações comportamentais que devem ser diferenciadas de dor. No GC, GM e GCM, houve um aumento nos escores de sedação em T2, para ambos os avaliadores, e em T4 no GCM em relação ao momento basal para o avaliador B, os pacientes do GC e GM

1 permaneceram em estado de euforia e excitação em 2 e 4 horas de pós-operatório. Não
2 houveram diferenças entre grupos nos escores de sedação.

3 No somatório total da escala de sedação de cada animal não houve diferença entre
4 os grupos tanto para o Avaliador A quanto para o B. Entre momentos, para o avaliador
5 A, houve diferença no T2 para os três grupos. Para o avaliador B, entre momentos, houve
6 diferença em T2 para os três grupos, e em T4 para o GCM somente. No grupo metadona
7 85,7% dos animais apresentavam-se excitados com 2 horas de pós-operatório, no GCM
8 42,8% das gatas apresentaram euforia e no GC 100% dos animais se recuperaram
9 tranquilos e sonolentos.

11 DISCUSSÃO

12 A prévia seleção dos pacientes do projeto tinha como pré-requisito o
13 temperamento dócil, por isso foi possível realizar a canulação dos pacientes sem estresse
14 e sem medicação pré-anestésica, proporcionando uma indução anestésica suave, seguindo
15 todos os padrões de manejo “cat friendly”. Após a indução nenhum animal do presente
16 estudo entrou em apneia, mesmo assim iniciou-se a ventilação mecânica concomitante à
17 infusão de propofol para manutenção anestésica, houve resistência ao ventilador nos
18 primeiros minutos na maioria dos animais, mas como permaneceram os 15 minutos
19 iniciais com infusão de propofol sem estímulo, o plano anestésico foi estabilizado e não
20 houve mais resistência ao ventilador mecânico.

21 No presente estudo não houve interferência do anestésico geral, pois todos os
22 animais foram submetidos ao mesmo protocolo anestésico. Foi realizada taxa variada
23 tempo dependente, iniciando em 0,3 mg/kg/min e reduzindo até 0,15 mg/kg/min, a
24 escolha dessa modalidade de anestesia total intravenosa variando a taxa conforme o
25 tempo foi escolhida porque segundo [5] a taxa de infusão com propofol em felinos deve

1 ser reduzida progressivamente em função do tempo, em razão dos felinos
2 biotransformarem o propofol lentamente, tendo efeito acumulativo. A utilização da taxa
3 variada tempo dependente foi eficaz, visto que o tempo para extubação variou entre dois
4 e dez minutos em todos os animais, e não houve apneia após o desmame da ventilação
5 mecânica em nenhum animal do presente estudo.

6 Os parâmetros cardiovasculares estão relacionados com o efeito dos fármacos e
7 estímulo nociceptivo durante a cirurgia [8]. A dor cirúrgica é considerada aguda por ser
8 relativamente breve e geralmente aliviada pela escolha certa de fármacos analgésicos,
9 seja no período pré, trans ou pós-operatório. O aumento da frequência cardíaca e pressão
10 arterial sistólica, principalmente, nos momentos de pinçamento dos pedículos ovarianos
11 e cérvix já era esperado, a dor aguda desencadeia alterações fisiológicas, como resposta
12 simpática ao estresse, o que leva a taquicardia e hipertensão, por isso é importante a
13 monitoração dos parâmetros transoperatórios, e mediante ao aumento das variáveis
14 cardiovasculares, deve-se realizar o resgate analgésico [9], corroborando com a
15 metodologia desse estudo. Os resgates analgésicos ocorreram em um maior número de
16 animais nos momentos M3, M4 e M5 para os três grupos, momentos avaliados após o
17 pinçamento do pedículo direito, esquerdo e cérvix, respectivamente, tendo maior estímulo
18 nociceptivo levando a resposta simpática ao estresse.

19 Os valores de frequência cardíaca diminuíram após o início da infusão analgésica
20 e período de espera de 15 minutos antes da cirurgia, principalmente nos GM e GCM, com
21 bradicardia (abaixo 90 bpm) em 6/7 animais do GCM e do GM. Em relação a pressão
22 arterial sistólica 1/7 animais do GM e 2/7 animais do GCM ficaram hipotensos após o
23 início da infusão analgésica. Essas alterações cardíacas podem ter sido observadas por
24 conta dos efeitos cronotrópicos negativos dos opioides, com aumento do tônus vagal, que
25 se destacam as alterações cardiovasculares, hipotensão, contrações ventriculares

1 prematuras e bradicardia [10, 11]. As alterações cardiovasculares não foram tratadas para
2 não interferir nos outros momentos de avaliação. A bradicardia também foi observada em
3 outro estudo realizado com administração de 1 mg/kg de metadona por via intravenosa
4 em cães sob anestesia geral com isoflurano, em comparação com cães conscientes [12].
5 Além disso, os pacientes permaneceram sem estímulo em M0 e M1, contribuindo para a
6 redução mais significativa dos parâmetros cardiovasculares, e consequentemente para a
7 diferença entre grupos.

8 A variável frequência respiratória não sofreu alterações, visto que os animais
9 foram conectados com ventilação mecânica, alterando a frequência respiratória entre 5-
10 12 rpm para manter a eucapnia. Os valores de ETCO_2 no grupo GM nos momentos M3 a
11 M6 e no GCM nos momentos M3 a M5 foram maiores em relação ao basal, porém
12 permaneceram dentro do valor limite para felinos, que varia de 28-35 mmHg [13]. A
13 utilização de opioides (principalmente a metadona) e infusão contínua com propofol
14 levam a depressão respiratória intensa, como já observado em um estudo realizado com
15 cadelas utilizando infusão de propofol e metadona intravenosa em *bolus* único na dose de
16 0,3 mg/kg [14]. Em virtude disso a frequência respiratória foi modulada através da
17 ventilação mecânica com pressão positiva para eucapnia, visando a manutenção de
18 ETCO_2 durante o transoperatório. Na avaliação da SpO_2 em M4, os valores dos grupos
19 GC e GCM foram menores em relação ao GM, porém permaneceram dentro dos
20 parâmetros normais de saturação de oxihemoglobina em felinos >97% [15].

21 No grupo GC em quatro animais houve a necessidade de *bolus* de propofol, mesmo
22 após o início da infusão de cetamina, porque não estavam em plano anestésico e
23 apresentavam resistência a ventilação mecânica. Valores maiores de frequência cardíaca
24 e pressão arterial antes do início da cirurgia também foram observados nesse grupo,
25 podendo ser justificada pelo plano superficial que os pacientes apresentaram e a

1 dificuldade de estabilização do plano anestésico. As doses utilizadas no *bolus* e infusão
2 de cetamina foram subanestésicas, promovendo mais analgesia que sedação, isso porque
3 quanto menor sua dose, maior sua afinidade para bloquear de maneira não competitiva os
4 receptores NMDA, as doses para analgesia são relativamente menores do que aquelas
5 utilizadas para induzir a anestesia cirúrgica [16]. Portanto, no GC a taxa variada não
6 proporcionou uma boa estabilidade de plano anestésico e anestesia multimodal, visto que
7 a cetamina não contribuiu para a manutenção anestésica como a metadona.

8 Nos grupos GC e GCM houve resgate no transoperatório de M2 a M7 e no GM de
9 M3 a M6, sendo que nos momentos M3, M4 e M5, no tracionamento dos pedículos
10 ovarianos e cérvix, a maioria dos animais desses grupos necessitaram de resgate
11 analgésico com fentanil¹, pois são os momentos de maior estímulo nociceptivo (Tabela
12 2). Não houve diferença significativa entre os grupos e entre os momentos, foi observado
13 clinicamente que nos momentos de maior estímulo nociceptivo todos os grupos tem
14 probabilidade de receber resgate analgésico (Figura 01), sendo assim nenhum dos três
15 protocolos de infusão teve eficácia para o período transoperatório, visto que nos
16 momentos de maior estímulo nociceptivo a analgesia não foi suficiente.

17

18

19

20

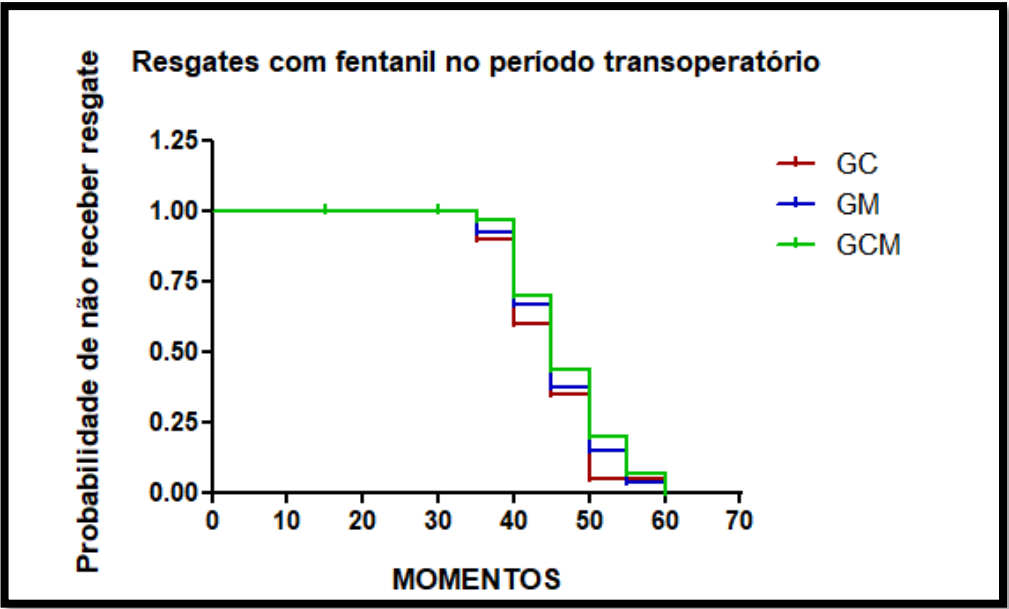
21

22

23

24

1 **Figura 01:** Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) de 21 gatas (n=7)
2 submetidas a OSH e tratadas com cetamina, metadona ou cetamina/metadona em infusão
3 no período transoperatório (GC, GM e GCM, respectivamente), M0 (15 minutos), M1
4 (30 minutos), M2 (35 minutos), M3 (40 minutos), M4 (45 minutos), M5 (50 minutos),
5 M6 (55 minutos) e M7 (60 minutos).



6
7
8

9 **Tabela 02:** Percentual dos animais que receberam resgate transoperatório com fentanil,
10 submetidos à ovariosalpingohisterectomia e tratadas com infusão contínua de cetamina (GC),
11 metadona (GM) ou cetamina/metadona (GCM). Nenhum animal recebeu mais de um resgate
12 em um mesmo momento.

Grupo		% animais						
Momentos	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
GC	0/7(0%)	0/7(0%)	1/7(14%)	6/7(85%)	5/7(71%)	6/7(85%)	1/7(14%)	1/7(14%)
GM	0/7(0%)	0/7(0%)	1/7(14%)	6/7(85%)	7/7(100%)	5/7(71%)	2/7(28%)	0/7(0%)
GCM	0/7(0%)	0/7(0%)	0/7(0%)	7/7(100%)	7/7(100%)	6/7(85%)	3/7(42%)	1/7(14%)

13

14 A avaliação basal é importante para conhecimento prévio dos animais, antes do
15 estímulo cirúrgico, assim identificando características e comportamentos específicos de
16 cada animal para não interferir na avaliação de dor nas 12 horas de pós-operatórias [7].
17 Em relação aos resgates no período pós operatório nenhum animal necessitou de mais de
18 um resgate no período de 12 horas (Tabela 03). No grupo GC o número de resgates foi
19 maior que os outros grupos, 2/7 animais necessitaram de resgate no T2 e 3/7 animais em

T4, os animais que necessitaram de resgate em T2 e T4 não foram os mesmos. No grupo GM 1/7 animais necessitou de regate em 8 horas de pós-operatório, porém foi o único animal que necessitou de resgate nesse período, o restante em T8 e T12 não apresentavam nenhum sinal de dor. No grupo GCM 1/7 animais em T2 e 1/7 animais em T4 necessitaram de resgate analgésico, porém não houve diferença significativa entre momentos em um mesmo grupo e entre grupos. A administração do resgate era realizada e na avaliação seguinte com 2 horas de intervalo, as pontuações da escala reduziam consideravelmente.

Foi observado um resgate a mais no grupo GCM (2/7) quando comparado ao GM (1/7). Normalmente administração de dois fármacos ou mais é chamada de analgesia multimodal, sendo mais eficaz que o uso isolado no controle de dor aguda pós operatória [1]. Porém, isso não foi observado nesse estudo podendo ser explicado por alteração individual ou alteração comportamental causada pela cetamina. O uso de cetamina e da metadona em doses mais altas podem confundir o avaliador na interpretação da escala de dor, por isso a importância de associar uma escala de sedação [17], conforme realizado nesse estudo. Apesar do GC somar mais pontos na escala e necessitar de mais resgates analgésicos quando comparado a GM e GCM, a maior pontuação atingida pela escala foi de 16 pontos, podendo ser explicado porque a dor esperada na OSH é a dor moderada, que seria no máximo 21 pontos segundo a escala de dor. As alterações comportamentais mais observadas foram proteção da área dolorosa, agressividade, falta de interação com o observador e com o ambiente, dorso arqueado e alteração frequente da posição corporal, nos momentos que pontuavam acima de 8 pontos, sendo comum para todos os animais que necessitaram de resgate.

Sendo assim, a metadona agindo em receptores opioides e antagonizando receptores NMDA, isolada ou juntamente com a cetamina [17], promoveram analgesia

satisfatória para dor aguda pós-operatória satisfatória em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva. A figura 02 demonstra que a probabilidade de receber resgate analgésico foi maior no GC, quando comparado ao GM e GCM, que apresentaram probabilidade semelhante.

Figura 02: Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) de 21 gatas (n=7) submetidas a OSH e tratadas com cetamina, metadona ou cetamina/metadona em infusão avaliadas no período pós-operatório (GC, GM e GCM, respectivamente), T0 (12 horas antes da cirurgia), T2 (2 horas de pós-operatório), T4 (4 horas de pós-operatório), T6 (6 horas de pós-operatório), T8 (8 horas de pós-operatório), T12 (12 horas de pós-operatório).

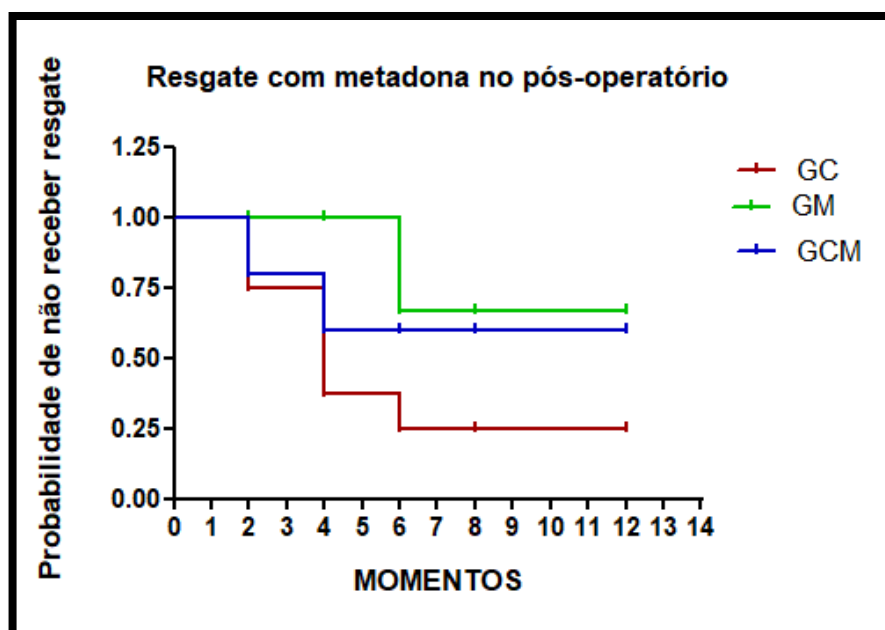


Tabela 03: Percentual dos animais que receberam resgate pós-operatório com metadona, submetidos a ovariosalpingohisterectomia e tratadas com infusão contínua de cetamina (GC), metadona (GM) ou cetamina/metadona (GCM). Nenhum animal recebeu mais de um resgate.

Grupos	% animais					
Tempo (h)	T0	T2	T4	T6	T8	T12
GC	0 (0/7)	28 (2/7)	43 (3/7)	0 (0/7)	0 (0/7)	0 (0/7)
GM	0 (0/7)	0 (0/7)	0 (0/7)	0 (0/7)	14 (1/7)	0 (0/7)
GCM	0 (0/7)	14 (1/7)	14 (1/7)	0 (0/7)	0 (0/7)	0 (0/7)

A dificuldade na avaliação da dor nas primeiras horas de pós-operatório já foi relatada [3], onde 47,6% das gatas avaliadas apresentaram excitação neste momento. Demonstrando a importância da escala de sedação, que neste estudo apresentou diferença significativa nos três grupos após duas horas pós-cirúrgico em comparação ao momento basal, pois tanto a metadona quanto a cetamina possuem propriedades sedativas e podem ter como efeito colateral a excitação e euforia nas primeiras horas após a infusão, principalmente, em doses elevadas ou em infusão contínua por um tempo prolongado, assim dificultando a avaliação nesse momento [19]. No grupo metadona 85,7% dos animais apresentavam-se excitados nas primeiras quatro horas de pós-operatório, dificultando a avaliação e aferição de pressão arterial, sendo explicado pela dose alta de metadona utilizada em *bolus* (0,5 mg/kg) seguida de infusão contínua, um efeito colateral já descrito quanto a utilização de metadona em doses altas em felinos, sugere-se para novos estudos utilizar doses menores de metadona no *bolus* [19].

CONCLUSÃO

Conclui-se que em relação ao período transoperatório os três grupos tiveram analgesia semelhante, necessitando de resgate nos momentos de maior estímulo nociceptivo. A infusão com metadona e metadona associada a cetamina promoveram uma analgesia satisfatória no período pós-operatório em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, reduzindo o uso de analgésicos nesse período. A infusão de cetamina isolada não promoveu uma analgesia pós-operatória satisfatória em gatas submetidas a OSH, visto que houveram mais resgates pós-operatórios e maiores pontuações na escala de dor. Os três protocolos de infusão analgésica foram seguros para a utilização na espécie felina, porém a metadona na dose utilizada em *bolus* e em infusão

promove maior excitação pós-operatória por até quatro horas em felinos, além de bradicardia transoperatória na dose utilizada.

FABRICANTES

¹Cristália, São Paulo, SP, Brazil.

²União Química, São Paulo, SP, Brazil.

³Magnamed, São Paulo, SP, Brazil.

⁴Syntec, São Paulo, SP, Brazil.

⁵Philips Dixtal CM 120 – Oxymed, São Paulo, SP, Brazil.

⁶Parks Medical Eletronics, Beaverton, OR, United States.

⁷Ourofino, São Paulo, SP, Brazil.

⁸Agener União, São Paulo, SP, Brazil.

⁹Eurofarma, São Paulo, SP, Brazil.

Aprovação do comitê de ética. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética no uso de animais (CEUA) da Unidade Acadêmica Especial de Ciências Agrárias, da Universidade Federal de Jataí, sendo o protocolo número 017/2019.

Declaração de interesses. Os autores informam que não há conflito de interesse. Os autores são os únicos responsáveis pelo conteúdo e redação de artigo.

REFERÊNCIAS

- 1 **Pogatzki-Zahn E.M., Zahn P.K. 2006.** From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 19. 551-555.
- 2 **Klaumann P.R. 2010.** A importância dos receptores NMDA na patofisiologia da dor em pequenos animais. 37f. São Paulo, SP. Monografia (Especialização em

Anestesiologia) – IBVET (Instituto Brasileiro de Veterinária), Faculdade de Jaguariúna, São Paulo.

3 Padilha V.S, Tochetto R., BEIER S.L., VOLPATO J., OLESKOVICZ, N. 2015.

Avaliação da analgesia pós-operatória da metadona, da cetamina, ou da sua associação em gatas submetidas a ovariosalpingo-histerctomia. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 47 (2). 372-380.

4 Gaynor J.S. 2008. Control of cancer pain in Veterinary patients. *Veterinary clinics of North America, Small Animal Practice.* 38. 1429-1448.

5 Comasseto F., Gehrcke M.I., Lima M.P.A, Tochetto R., Oleckovicz N. 2015. *Semina: Ciências Agrárias.* 36 (2). 797-806.

6 Wagner M.C., Hecker K.G., Pang D.S. 2017. Sedation levels in dogs: a validation study. *BMC Veterinary Research.* (13). 110.

7 Brondani J.T., Luna S.P.L., Minto B.W., Santos, B.P.R., Beier, S.L., Matsubara, L.M., Padovani C.R. 2012. Validade e responsividade de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 64 (6). 1529-1538.

8 Wagner A.E. 2009. Opioides. In: Gaynor, J.S., Muir III, W.W. *Manual de Controle da dor em Medicina Veterinária, 2.ed.* São Paulo: Med Vet., pp.193-220.

9 Sakata R. 2001. Tratamento da dor. In: Yamashita, A. M., Takaoka, F., Auler Junior, J. O. C., Iwata, N. M. *Anestesiologia Saesp.* 5. ed. São Paulo: Atheneu. pp. 1165-1182.

10 Guedes A.G.O., Rudé E.P., Rider M.A. 2006. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.* 33 (1). 28-35.

- 1 **11 Monteiro E.R., Picoli F.M., Oliveira M.G. 2008.** Efeitos sedativo e
2 cardiorrespiratório da administração da metadona, isoladamente ou em associação à
3 acepromazina ou xilazina, em gatos. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 45. 289-297.
- 4 **12 Garofalo N.A. 2010.** Alterações hemodinamicas e neuroendocrinas associadas ao
5 uso da metadona em cães conscientes e anestesiados com isoflurano. 120f. Botucatu,
6 SP. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de medicina, Universidade Estadual
7 Paulista.
- 8 **13 Aguiar A.J. 2009.** Anestesia intravenosa total. In: FANTONI, D. T.,
9 CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em Cães e Gatos. 2. ed.* São Paulo: Roca. pp. 275
10 - 297.
- 11 **14 Cintra P.P., Duqye C.T.N., Silveira M.P., Santos M.A.A.P., Silva, M.M.V.,**
12 **Crivellenti L.Z., Junior E.M. 2017.** Cardiorespiratory and electrocardiographic
13 effects of methadone or morphine in the perioperative period in anesthetized dogs
14 with continuous rate infusion of propofol and submitted to ovariohysterectomy.
15 *Semina: Ciências Agrárias.* 38 (1). 209-220.
- 16 **15 Haskins S.C. 2015.** Monitoring anesthetized patients. In: Grimm A., Lamont L. A.,
17 Tranquilli W.J., Greene S.A., Robertson S.A. *Veterinary Anesthesia and Analgesia.*
18 **5. ed.** Iowa: Blackwell Pub. pp. 86-113.
- 19 **16 Cartopassi S.R.G., Massone F. 2009.** Anestesia Intravenosa. In: FANTONI, D.T.,
20 CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em Cães e Gatos. 2. ed.* São Paulo: Roca. pp. 228
21 - 236.
- 22 **17 Brondani J.T., Luna S.P.L., Padovani C.R.** Refinement and initial validation of a
23 multimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats.
24 *A. J. V. R.* 72 (2). 174-183.
- 25 **18 Hellyer P.W., Robertson S.A., Fails A.D. 2007.** Pain and its management. In:
26 Tranquilli W.J., Thurmon J.C., Grimm K.A. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.*
27 **4 ed.** Blackwell Publishing. pp. 31-53.

- 1 **19 Monteiro E.R., Picoli F.M., Oliveira M.G. 2008.** Efeitos sedativo e
- 2 cardiorespiratório da administração da metadona, isoladamente ou em associação à
- 3 acepromazine ou xilazina, em gatos. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 45. 289-297.