



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA  
DEPARTAMENTO DAS CLÍNICAS VETERINÁRIAS**

**EFICÁCIA ANALGÉSICA DA METADONA ASSOCIADA A INFUSÃO CONTÍNUA  
DE FENTANIL, CETAMINA E LIDOCAÍNA NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE  
CADELAS SUBMETIDAS A OVARISSALPINGOHISTERECTOMIA.**

**IZABELLY COSTA OLIVEIRA MESQUITA**

**São Luís – MA**

**2016**

IZABELLY COSTA OLIVEIRA MESQUITA

**EFICÁCIA ANALGÉSICA DA METADONA ASSOCIADA A INFUSÃO CONTÍNUA DE FENTANIL, CETAMINA E LIDOCAÍNA NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE CADELAS SUBMETIDAS A OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA.**

**Trabalho de conclusão de curso, apresentado ao departamento de estágio e monografia da Universidade Estadual do Maranhão, como requisito parcial para conclusão do curso de bacharelado em Medicina Veterinária.**

**Orientador: JOSÉ RIBAMAR DA SILVA JÚNIOR**

São Luís – MA

2016

Ficha catalográfica

Mesquita, Izabelly Costa Oliveira.

Eficácia analgésica da metadona associada a infusão contínua de fentanil, cetamina e lidocaína no pós-operatório imediato de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia/ Izabelly Costa Oliveira Mesquita. – São Luís, 2016.

51f

Monografia (Graduação) – Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual do Maranhão, 2016.

Orientador: Prof. Dr. José Ribamar da Silva Júnior.

1.Metadona. 2.Analgesia. 3.Ovariosalpingohisterectomia. I.Título

CDU: 636.7:616-089.5

IZABELLY COSTA OLIVEIRA MESQUITA

**EFICÁCIA ANALGÉSICA DA METADONA ASSOCIADA A INFUSÃO CONTÍNUA  
DE FENTANIL, CETAMINA E LIDOCAÍNA NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE  
CADELAS SUBMETIDAS A OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA.**

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof Dr. José Ribamar da Silva Júnior

Orientador

---

Prof. Dr. Luís Carlos Rêgo Oliveira

1º membro

---

Med. Vet. Mestre Karoline Gonçalves Moraes

2º membro

Dedico aos meus avós Izabel Ferreira, Domingos Oliveira e José de Alencar (*in memoriam*), principalmente a minha avó por ser uma pessoa tão especial e inesquecível em minha vida, por quem eu sinto falta todos os dias e por nunca se acostumar com sua ausência. Sei que de onde estiverem, estão muito felizes por mim.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por me conceder o dom da vida e estar sempre ao meu lado em todos os momentos.

À minha mãe, Maria Judite Costa Oliveira, por ser a pessoa que mais me apoiou em todos esses anos de estudos e que sempre se esforçou para que eu conseguisse alcançar o sonho de estar em uma faculdade, e sei que será a pessoa mais feliz pela minha formação acadêmica.

Ao meu pai Bernardo Rocha de Oliveira, por ser meu apoio estrutural e ser um exemplo fiel de amor, dedicação e humildade.

Ao meu esposo Herbert Mesquita Araújo, por sempre me tranquilizar nos momentos difíceis que passava na faculdade e na monografia, e por escutar minhas apresentações por telefone mesmo quando estava ausente e por sempre estar pronto a me ajudar quando mais precisava.

Ao meu orientador José Ribamar da Silva Júnior, por todos os momentos em que tirava as minhas dúvidas, até mesmo por mensagens, e pela ajuda essencial no decorrer desta monografia, por sempre me mostrar que tudo parecia "fácil" quando eu achava tudo difícil, agradeço eternamente por ter dado a oportunidade de desenvolver este trabalho na área que mais amo, obrigada!

As minhas amigas Walterlana Sampaio e Vanessa Luz, por toda ajuda nos dias de castrações, e em especial a Lana Sampaio, por sempre nos ajudarmos em todos os sentidos durante o desenvolvimento deste projeto.

A Karoline Gonçalves Moraes, por sempre tirar minhas dúvidas quando precisava e pela realização de todas as castrações do projeto, e ao Dglan Firmo Dourado por sempre estar disposto a ensinar e ajudar.

A minha irmã Berilene Costa Oliveira, por entender as dificuldades enfrentadas no mundo acadêmico e entender nossos desencontros durante esses

cinco anos; pelas férias que não se cruzavam, te agradeço pelo amor incondicional, te amo!

A minha madrinha Maria do Livramento, por ser minha segunda mãe e por toda a ajuda e incentivo em toda a minha vida, obrigada por todo o investimento financeiro no pré-vestibular, sua ajuda foi imprescindível na minha formação.

Aos meus amigos fieis desses cinco anos, Thais Lara (obrigada pela ajuda Dija), Carolina, Julie, Pablo, Taynan e Thais Bastos, por sempre estarmos juntos nas alegrias e tristezas, os melhores momentos eu passei com vocês, obrigada por fazerem desse curso o mais agradável possível.

Ao HOVET-UEMA pela oportunidade de realizar este projeto em suas dependências, e a todos os funcionários que me ajudaram direta ou indiretamente.

A toda a minha família que torce pelo meu sucesso profissional e pelo incentivo que eu recebo de cada um.

E por fim, não menos importante, a minha filha de quatro patas, Penélope, por ser minha companhia mais doce e meiga todos esses anos, e pelas várias lambidas gratificantes.

## RESUMO

A analgesia nos diversos tempos operatórios é um dos objetivos de qualquer técnica de anestesia. Neste contexto o emprego dos agentes opioides a fim de atender este objetivo tornou-se uma prática comum. Objetiva-se avaliar a analgesia pós-operatória imediata da associação de metadona-fentanil-cetamina-lidocaína por via venosa durante cirurgia de ovariosalpingohisterectomia em cadelas. Foram utilizadas 16 cadelas, divididas em dois grupo de 8 animais, grupo metadona (G1), e grupo controle (G2). Como medicação pré-anestésica no G1 utilizou-se a associação de acepromazina (0,05mg/kg) e metadona (0,1mg/kg), no G2 somente a acepromazina foi utilizada. Na indução, utilizou-se cetamina (1mg/kg), lidocaína (1mg/kg), fentanil (2ug/kg) e midazolam (0,5mg/kg) em ambos os grupos. Na infusão contínua, utilizou-se cetamina (10µg/kg/min), lidocaína (50ug/Kg/min), fentanil (0,03 ug/kg/min) e Metadona (0,2mg/kg/min) e G2 que recebeu a mesma infusão sem a metadona. Para avaliação de analgesia pós-operatória, os animais foram examinados em esquema duplo-cego, com 1 avaliador em tempos diferentes a cada 30 minutos por 120 minutos após o término da cirurgia, utilizando a escala de dor da Universidade de Melbourne. No presente estudo, a maioria dos animais de ambos os grupos, mantiveram as FC e FR dentro dos valores aceitáveis para a espécie. O G1 apresentou menores pontuações quando avaliado a analgesia no pós-operatório, sugerindo uma menor resposta ao estímulo doloroso, confirmando que o protocolo proposto no G1, com a utilização da metadona, apresentou melhores resultados e maior efeito de analgesia no pós-cirúrgico.

Palavras-chave: Metadona. Analgesia. Ovariosalpingohisterectomia.

## ABSTRACT

Analgesia in different operative times is one of the goals of any anesthetic technique. In this context, the use of opioid agents in order to meet this goal has become a common practice. Objective is to evaluate the immediate postoperative analgesia association of methadone, fentanyl, ketamine, intravenous lidocaine during ovariohysterectomy surgery in dogs. They used 16 dogs divided into two groups of 8 animals, methadone group (G1) and control group (G2). As premedication in G1 used to acepromazine association (0.05mg / kg) and methadone (0.1 mg / kg) in G2 only acepromazine was used. At induction, was used ketamine (1 mg / kg), lidocaine (1 mg / kg), fentanyl (2UG / kg) and midazolam (0.5mg / kg) in both groups. At continuous infusion, was utilized ketamine (10mg / kg / min), lidocaine (50ug / kg / min), fentanyl (0.03 ug / kg / min) and Methadone (0.2mg / kg / min) and G2 He received the same brewing without methadone. For evaluation of post-operative analgesia, the animals were examined in a double-blind scheme, with one reviewer at different times every 30 minutes for 120 minutes after surgery, using the pain scale, University of Melbourne. In the present study, the majority of animals in both groups remained the HR and RR within the acceptable range for the species. G1 had lower scores when evaluated analgesia postoperatively, suggesting a lower response to painful stimuli, confirming that the proposed protocol in G1, with the use of methadone, showed better results and greater analgesic effect after the surgery.

Keywords: Methadone. Analgesia. Ovarysalpingohysterectomy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: Sistema nociceptivo. Representação da via de transmissão do estímulo nociceptivo. Adaptado por FERRANTE (1993). .....	21
FIGURA 2: Fórmula estrutural da metadona .....	28

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Escala de avaliação subjetiva de dor da Universidade de Melbourne (FIRTH & HALDANE, 1999) .....	35
TABELA 2: Média e desvio padrão da idade (meses) e peso (kg) de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia, com adição de metadona (G1) e sem (G2) a infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina.....	36
TABELA 3: Comparativo de avaliação de resposta à dor, no pós-operatório, segundo a escala de Melbourne, em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua com fentanil, lidocaína e cetamina com (G1) e sem metadona (G2) .....	39
TABELA 4: Média e desvio padrão da frequência cardíaca (FC) no pós-operatório imediato em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua com fentanil, lidocaína e cetamina com (G1) ou sem (G2) a adição de metadona.....	40
TABELA 5: Média e desvio padrão da frequência respiratória (FR) no pós-operatório imediato em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua com fentanil, lidocaína e cetamina com (G1) ou sem (G2) a adição de metadona.....	41
TABELA 6: Média e desvio padrão da Temperatura (TC) no pós-operatório imediato em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua com fentanil, lidocaína e cetamina com (G1) ou sem (G2) a adição de metadona.....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS

ASA – American society of anesthesiology

Bpm – batimentos por minuto

CPME - Corno Posterior Medular

EV – endovenosa

EDTA - ácido etilenodiamino tetra-acético

FLK - fentanil, lidocaína, ketamina

FC – frequência cardíaca

FR – frequência respiratória

G1 - grupo 1

G2 - grupo 2

HUV - Hospital universitário veterinário

IM – intramuscular

Mg/kg – miligramas por quilogramas

ml/min/kg - mililitro por minuto por quilogramas

MLK - morfina, lidocaína, cetamina

MPA – medicação pré-anestésica

NMDA - N-metil-D aspartato

OSH – ovariosalpingohisterectomia

Rpm – respiração por minuto

SNC - sistema nervoso central

SNP - sistema nervoso periférico

T30 – tempo trinta

T60 – tempo sessenta

T90 – tempo noventa

T120 – tempo cento e vinte

TR – temperatura retal

UEMA - Universidade Estadual do Maranhão

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	17
2.1 GERAL.....	17
2.2 ESPECÍFICOS .....	17
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	18
3.1 DEFINIÇÃO DA DOR NOS ANIMAIS.....	18
3.2 FISIOPATOLOGIA DA DOR.....	19
3.3 MÉTODOS DE ANÁLISE DA DOR.....	21
3.4 TERAPIA ANTIÁLGICA.....	24
3.5 METADONA .....	27
3.6 ACEPROMAZINA .....	30
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	32
4.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS.....	32
4.2 LOCAL DE ESTUDO.....	32
4.3 DIVISÃO DOS GRUPOS .....	32
4.4 AVALIAÇÃO ANALGÉSICA .....	33
4.5 OUTRAS ALTERAÇÕES.....	34
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	34
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	36
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	46
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	47

## 1 INTRODUÇÃO

A analgesia no tempo operatório é um dos objetivos de qualquer técnica de anestesia. Neste contexto o emprego dos agentes opióides a fim de atender este objetivo tornou-se uma prática comum. Em medicina veterinária a anestesia multimodal é uma prática crescente e consiste na utilização de dois ou mais fármacos ou técnicas analgésicas, em que cada agente contribui com determinado efeito farmacológico, proporcionando menor depressão cardiovascular e respiratória (POSSO; ASHMAWI, 2012). Diante deste contexto, as técnicas de analgesia mais empregadas são as que usam infusões contínuas de anestésicos dissociativos, locais e opioides.

Os opioides são amplamente empregados para o controle da dor, quer seja para o trans-operatório como para o pós-operatório. Dentre os benefícios obtidos com o uso destes fármacos podemos citar os efeitos analgésicos e sedativos. Além disso, estes fármacos podem ser administrados por diferentes vias e promoverem diversos graus de analgesia, em função da dose e do agente utilizado. A administração parenteral de opioides tem eficácia comprovada na dor aguda intensa, no entanto, por possuírem meia vida curta, geralmente são necessárias doses repetidas para a manutenção da analgesia (PASCOE, 2000; VALADÃO et al., 2002).

As associações de opioides a outros agentes, se mostram muito vantajosas em conferir analgesia para o período trans-operatório, porém são extremamente deficientes no período pós-operatório. Neste aspecto, em pacientes humanos, Simoni et al. (2009) demonstraram que o emprego de um opioide com ação antagonista dos receptores NMDA, concomitantemente ao emprego do remifentanil, diminuiria ou evitaria desenvolvimento da dor, e conseqüentemente, o controle da mesma no período pós-operatório seria mais efetivo.

Pensando nisto, a inclusão da Metadona, um opioide com atividade  $\mu$ -agonista e antagonista de receptores NMDA (CALVO et al., 2016) de latência e duração prolongada, ainda pouco utilizada na prática anestésica diária, se mostra uma alternativa a ser considerada, pois apresenta efeito analgésico com prolongado período de ação e possui uma alta potência. (Lamont & Mathews, 2007; Fantoni & Garofalo, 2012).

Todavia, na literatura em Medicina Veterinária, ainda não foram relatados os efeitos da associação deste fármaco a técnica tradicional de infusão contínua com

anestésicos e nem se esta associação realmente incrementa a analgesia no pós-operatório. Com isso, objetiva-se com este estudo avaliar a eficácia analgésica pós-operatória da adição de metadona na infusão contínua de fentanil, cetamina e lidocaína sob anestesia com isoflurano em cadelas submetidas ao procedimento de ovariosalpingohisterectomia.

A hipótese testada neste estudo foi de que a inclusão da Metadona, na técnica tradicional de infusão contínua de Cetamina, Lidocaína e fentanil, incrementaria a analgesia no período pós-operatório imediato.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar o incremento da analgesia pós-operatória imediata da associação de metadona a técnica de analgesia por infusão contínua de fentanil-cetamina-lidocaína durante cirurgia de ovariossalpingohisterectomia em cadelas.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Observar a ocorrência de alterações comportamentais com a adição de metadona na técnica de analgesia;
- Observar o aparecimento de efeitos adversos durante a avaliação;
- Verificar se há incremento analgésico no período pós-operatório.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Definição da dor nos animais

A dor em animais é uma experiência emocional e sensorial aversiva (uma percepção), que elícita ações motoras protetoras, resulta em abstinência aprendida e pode modificar as características da espécie, inclusive o comportamento social. A incapacidade de se comunicar verbalmente não exclui a possibilidade de que um indivíduo esteja sentindo dor e necessite de tratamento para alívio adequado. A dor é sempre subjetiva e cada indivíduo aprende o significado da palavra através de experiências relacionadas com lesões no início da vida (RAUBER, 2011 apud BERNO, 2015 p. 3).

Hoje existe o reconhecimento dos animais vertebrados como seres sencientes, ou seja, que têm a capacidade de sentir (TURNER J.; D`SILVA, J. 2006). A partir de tal reconhecimento, sugere-se que nas decisões envolvendo animais seja considerado o impacto das ações humanas sobre o grau de bem-estar animal.

Em procedimentos cirúrgicos, a dor representa importante ponto crítico de bem-estar durante o período pós-operatório. Aleixo e Tudury (2005) relatam que a dor é uma sensação desagradável presente em inúmeras doenças e procedimentos cirúrgicos.

Cunha (2005), relata que há benefícios óbvios para o bem estar dos animais que são submetidos à analgesia. Um bom manejo da dor resulta em conforto para o animal, que irá se alimentar adequadamente e descansar enquanto se recupera de um trauma severo. Partindo disto, a analgesia torna-se parte fundamental do tratamento global do paciente. Sua programação deve ser feita o mais precocemente possível, de acordo com o caso, o que permite definir o tipo de terapia analgésica mais adequada para aquele animal. O planejamento precoce da terapêutica analgésica permite esclarecer e educar o proprietário quanto ao método selecionado, o que é um dos principais fatores de otimização do tratamento (FANTONI, D.T. et al. 2012).

O manejo da dor é mais facilmente realizado nos casos de trauma ou cirurgias, ou seja, quando a dor possui caráter agudo (HELLYER *et al.*, 2007). Nesse contexto, a analgesia preventiva tem se destacado por reduzir ou prevenir a dor pós-

operatória e por modular a hipersensibilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal decorrente de estímulos nociceptivos prolongados, por meio da administração de analgésicos (Otero, 2005).

Uma boa conduta no tratamento da dor nos animais, também irá auxiliar na diminuição de alterações comportamentais dos mesmos. Clinicamente existe uma relação clara entre dor crônica e comportamentos depressivos e submissos, relacionados com uma redução significativa da qualidade de vida, porém alguns animais que demonstrem dor aguda podem apresentar o mesmo tipo de comportamentos, exibindo um comportamento vigilante, tímido ou medroso (MICH & HELLYER, 2008). À medida que a dor se torna mais intensa, os animais podem apresentar comportamento agressivo, como resposta secundária evidente ao desconforto, mesmo aqueles que nunca o revelaram ser (FORD & MAZZAFERRO, 2007). Posto isto, é possível concluir que a agressividade está mais frequentemente associada à dor aguda grave (MICH & HELLYER, 2008).

A dor não é apenas um incômodo, mas envolve complexas reações fisiológicas, com manifestações autonômicas e psicológicas que levam à imunossupressão, à diminuição da perfusão tissular, ao aumento do consumo de oxigênio, do trabalho cardíaco, ao espasmo muscular, à alteração da mecânica respiratória e à liberação dos hormônios do “stress” com aumento do nível de aldosterona, cortisol, e catecolaminas culminando no aumento do catabolismo e diminuição da ingestão de água e de comida, levando a perda de peso e alteração do balanço nitrogenado, fazendo a relação direta destes eventos com o aumento da morbimortalidade do paciente (BASSANEZI; OLIVEIRA FILHO, 2006).

### **3.2 Fisiopatologia da dor**

A detecção de estímulos nocivos é iniciada pela transformação dos estímulos ambientais físicos ou químico e em sinais elétricos (potências de ação) que, das fibras nervosas periféricas, são transferidos do sistema nervoso periférico (SNP) para o sistema nervoso central (SNC). A partir de um potencial gerado nos nociceptores- sejam eles viscerais, osteoarticulares, musculoesquelético ou tegumentares – o estímulo seguirá pelas fibras aferentes primárias até a medula espinhal, e através das vias ascendentes, será projetado no córtex, onde ocorre a percepção consciente da dor após conexões com estruturas como o tálamo e

formação reticular. As fibras aferentes primárias são classificadas em três classes, de acordo com a dimensão do corpo celular e seus axônios (FANTONI, D.T. et al. 2012).

1. Fibras A $\beta$ : são fibras de diâmetro grande (maior que 10  $\mu\text{m}$ ), mielinizadas e de condução rápida, responsáveis por sensações inócuas. 2. Fibras A $\delta$ : são de diâmetro intermediário (2 a 6  $\mu\text{m}$ ), mielinizadas. Sua velocidade de condução é intermediária, modulando a primeira fase da dor: mais aguda ou semelhante à pontada. 3. Fibras C: são fibras de diâmetro pequeno (0,4 a 1,2  $\mu\text{m}$ ), não mielinizadas e de velocidade de condução lenta, responsáveis pela segunda dor ou dor difusa, queimação persistente, (PISERA, 2005).

O processo nociceptivo se inicia quando determinado estímulo nocivo, seja ele químico, térmico ou mecânico, é transformado em sinais elétricos pelos receptores periféricos. Esses receptores são terminações nervosas livres das fibras A $\delta$  e C, e estão situados nas extremidades dos nervos sensoriais, funcionando como transdutores pela conversão do estímulo nociceptivo em um potencial de ação. Os canais iônicos antes bloqueados se tornam abertos após o estímulo, resultando no influxo de sódio ou cálcio ao longo de um gradiente de difusão, ocasionando a despolarização da membrana plasmática e geração do potencial de ação (VIÑUELA-FERNANDEZ et al., 2007; MUIR III, 2009).

No segundo estágio, a transmissão, ocorre o processamento dos sinais nocivos, que é o processo em que as fibras A $\delta$  e C chegam à medula espinhal através das raízes dorsais dos nervos espinhais e então fazem a sinapse com lâminas específicas dentro da substância cinzenta medular, originando o impulso nociceptivo por meio de receptores acionados no Corno Posterior Medular (CPME) com interneurônios que influenciam nas informações sensitivas, bloqueando ou permitindo a transmissão dos aferentes primários ao SNC (FANTONI, 2011).

Por conseguinte, vem a modulação, onde, uma vez que o estímulo doloroso atinge a medula, este pode ser transmitido aos neurônios de projeção ou suprimido na região do corno dorsal da medula, onde os interneurônios são os responsáveis por essas ações. O córtex insular está envolvido nas respostas autonômicas à dor, e o giro cingulado anterior, envolvido na resposta comportamental à dor (MEINTJES, 2012) (Figura 1).

A percepção e a propagação do estímulo nociceptivo são determinados, tanto no sistema nervoso central quanto na periferia. A percepção envolve o

processamento cognitivo ou consciente da dor. Pode ser modificada por opioides sistêmicos, agonistas  $\alpha_2$  ou com opioides associados aos tranquilizantes. A anestesia inalatória abole esta percepção (MOREIRA 2005).

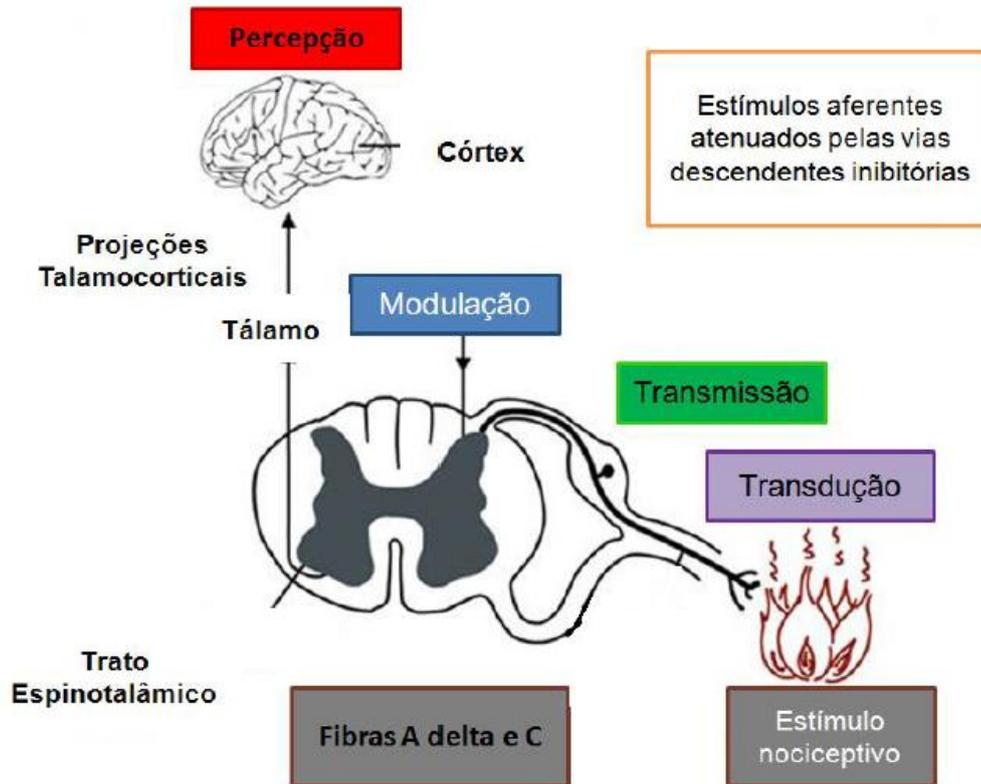


Figura 1: Sistema nociceptivo. Representação da via de transmissão do estímulo nociceptivo, que é transformado em um potencial de ação e conduzido até o sistema nervoso central onde acontece a percepção. Adaptado por FERRANTE (1993).

### 3.3 Métodos de análise da dor

A identificação e caracterização da dor representa um desafio na Medicina Veterinária, principalmente pela inabilidade de comunicação verbal. O reconhecimento da dor é responsabilidade do Médico Veterinário, embora informações obtidas pelo proprietário do animal possam ser extremamente úteis para a avaliação da gravidade do processo. É fundamental conhecer o comportamento de cada espécie animal, no entanto, existem variações individuais, que devem ser consideradas, baseando-se na fisiopatologia da dor. O desenvolvimento de estratégias racionais e efetivas no controle da dor em cães e gatos só é possível a partir de uma avaliação confiável da nocicepção nesses pacientes. Essa avaliação torna-se mais consistente a partir da associação de vários

indicadores, objetivos e subjetivos, em escalas multivariadas de acesso à nocicepção, adequadas para cada situação (HORTA, R. S. 2014).

As maiores dificuldades na avaliação da dor surgem porque os animais não possuem uma linguagem ou um comportamento padrão que consiga descrever a dor por eles sentida. (FLECKNELL, 1994; LIVINGSTONE E CHAMBERS, 2000; HANSEN, 2003; ANTUNES *et al*, 2008).

Com isso, a percepção dolorosa nos animais é de difícil quantificação, tanto por seu caráter subjetivo e também pela não verbalização pelo paciente (RABELO E CROWE, 2005). A avaliação do comportamento animal tem grande relevância para o diagnóstico de dor, existem traços típicos da espécie, e frequentemente há variações na resposta de um animal para outro aos estímulos dolorosos. Inclui a história detalhada, exame físico, laboratoriais e de imagem, e quando possível, deve-se buscar um diagnóstico regional, anatômico, etiológico, patológico e funcional (FANTONI, 2011), alguns animais se apresentam depressivos quando estão com dor, demonstram apatia e por vezes vocalizam insistentemente, enquanto outros se tornam excessivamente agressivos (TEIXEIRA, 2005).

Devido ao fato de estruturas anatômicas e mecanismos neurofisiológicos envolvidos na percepção da dor serem marcadamente semelhantes nos homens e nos animais, é razoável assumir que, se um estímulo é doloroso para uma pessoa, o será também para um animal (TEIXEIRA, 2005).

Durante muito tempo a avaliação da dor era realizada apenas fisiologicamente através das frequências cardíaca e respiratória, pressão sanguínea arterial e dilatação da pupila. Atualmente sabe-se que estes parâmetros colaboram para a avaliação da dor, mas podem ser enganosos, pois não sofrem alterações específicas relacionadas com o processo doloroso (FANTONI et al., 2011).

Com isso, as mudanças comportamentais também podem indicar a presença de dor, tais como vocalização, agitação, agressão, diminuição do apetite, falta de interação com membros da família e posturas anormais. Além disso, podem estar presentes alterações no padrão de sono, na resposta à manipulação, onde podem tentar proteger a área ou mesmo movimentarem-se de forma a evitar a manipulação. Na presença de dor, a área normalmente está tensa, o que pode ser mais perceptível na palpação abdominal (MUIR & GAYNOR, 2008) e também podem ter alterações na expressão facial e claudicação (FIRTH & HALDANE, 1999; HOLTON et al., 2001; YAZBEK, 2008).

Todavia, em alguns casos, determinados parâmetros avaliados não são confiáveis. Por exemplo, a vocalização, que é frequentemente incluída em tabelas de avaliação da dor, pode ocorrer a partir do uso de fármacos que provocam excitação, como os opioides. Além disso, a vocalização pode simplesmente estar relacionada com características comportamentais do animal, independentemente da presença de dor (MANTEUFFEL et al., 2004).

A avaliação da dor pode ser feita de forma objetiva, sendo geralmente descrita por meio de um sinal mensurável que varia de forma direta ou indireta com a intensidade da dor. São exemplos: a frequência cardíaca, dosagens de b-endorfinas, catecolaminas e cortisol, resposta à pressão, imagem termográfica, sinais comportamentais e eletroencefalografia. Outra forma de avaliação são os métodos subjetivos: análise do comportamento animal presencial (PRICE et al., 2003) e sistemas de escores de dor (TAYLOR et al., 2002; KRAYCHETE et al., 2009). Alguns autores ainda preferem usar uma mescla de parâmetros, tentando obter respostas mais consistentes (UNLUGENC et al., 2003). Também são inclusos parâmetros como salivação e dilatação pupilar para a avaliação da dor, embora a dilatação pupilar apesar de estar significativamente relacionada com o grau de dor quando utilizando a escala de dor numérica em cães após cirurgia, pode não ser útil na avaliação da dor em animais hospitalizados (MICH & HELLYER, 2008),

Atualmente, as respostas fisiológicas e comportamentais podem ser utilizadas para avaliar e comparar a gravidade da dor sentida por cães submetidos a diferentes injúrias físicas com ou sem analgesia.

Dentre as escalas mais importantes, está a Escala de Dor da Universidade de Melbourne, essa ferramenta foi desenvolvida com base em alterações comportamentais tais como grau de atividade, resposta à palpação, postura, estado mental e vocalização. Também foram incluídos parâmetros fisiológicos, sendo eles frequência cardíaca, frequência respiratória, grau de dilatação pupilar e temperatura retal. O escore final é dado pela somatória da pontuação de cada categoria e pode variar entre 0 e 27; considerando-se que o animal está com dor quando o escore fica igual ou acima de 13 (FIRTH & HALDANE, 1999).

Esta escala é baseada em respostas comportamentais e fisiológicas específicas, incluindo descritores múltiplos em seis categorias. Tais categorias contam com observações comportamentais que limitam assim a interpretação e propensão do observador, além de avaliar mudanças no comportamento ou na

conduta, aumentando a sensibilidade da escala. No entanto, até o presente momento, sua validação ainda é limitada (GAYNOR & MUIR, 2009).

Esta escala tem como vantagens o fato de ser mais precisa que as escalas unidimensionais, descritas anteriormente, e a capacidade de discriminar a importância de certos comportamentos ou parâmetros. Por avaliar múltiplos fatores, como alterações do comportamento, torna-se mais sensível e específica, e ao basear-se em observações comportamentais, limita interpretações tendenciosas por parte do observador (MICH & HELLYER, 2009).

Tem como desvantagens o fato de requerer conhecimento acerca dos estados mental e comportamental do doente antes da anestesia/cirurgia. Apesar de o corpo clínico poder corresponder a este conhecimento, o comportamento manifestado pelo animal num ambiente para ele confortável, como em casa, provavelmente será desconhecido. Por outras palavras, o comportamento após a cirurgia será comparado com um comportamento já por si alterado, que existe devido ao fato do doente se encontrar num ambiente hospitalar, não familiar. Devem também ter-se em consideração experiências prévias, que podem ter um papel importante na resposta do doente e podem pôr em causa o rigor da escala. Outra desvantagem é o fato de esta escala não ter em conta os efeitos residuais ou adversos da anestesia (ex.: disforia, sedações prolongadas) (MICH & HELLYER, 2009).

### **3.4 Terapia antiálgica**

No que se refere aos cuidados veterinários, são grandes os empenhos para melhorar os conhecimentos, o reconhecimento e o tratamento da dor em animais (HELLYER, 2002). Além da consideração ética da supressão da dor, são comprovados os benefícios do uso dos analgésicos reduzindo o estresse emocional, não liberando substâncias deletérias para o organismo e facilitando a recuperação do paciente, reduzindo a mortalidade e a morbidade (ANDRADE, 2002). Segundo Fantoni (2012 p.32), o tratamento do fator causal da dor é importante, mas é um erro esperar a resolução do processo patológico para controlar a dor, pois a mesma piora o estado clínico do paciente, além de ter um efeito psicológico extremamente danoso. Tratar a dor pós-operatória deve ser sempre o objetivo imediato, especialmente a dor dinâmica, associadas as atividades físicas. Planejar a analgesia

é fundamental para se poder controlar de modo eficaz a dor aguda ou crônica. O planejamento, além de melhorar a qualidade do atendimento ao paciente, tem a vantagem de acelerar a sua recuperação, sendo recomendável um planejamento individualizado de analgesia para cada animal.

O manejo da dor inclui técnicas de analgesia antes (analgesia preemptiva), durante e depois da cirurgia para diminuir a dor somática e respostas reflexas autonômicas aos estímulos nociceptivos, reduzir o stress e ansiedade, e garantir o conforto e bem-estar. Dessa forma, tem sido empregada, na Medicina Veterinária, a associação de fármacos com propriedades analgésicas a fim de bloquear a dor por diferentes mecanismos farmacodinâmicos, o que se denomina analgesia multimodal (BELMONTE et al., 2013). Anestesia multimodal tornou-se uma prática comum, porque diminui a depressão respiratória e cardiovascular causada por inalação de anestésicos, já que a adição de diferentes drogas reduz a necessidade de tais agentes (FANTONI & CORTOPASSI 2010).

A infusão contínua de analgésicos por via endovenosa (EV) é bastante utilizada no pré, trans e pós-operatório, pois mantém um nível plasmático adequado, evitando efeitos colaterais indesejáveis causados por picos plasmáticos, quando na utilização de bolus. Os analgésicos mais utilizados são; fentanil, morfina, lidocaína, cetamina, dexmedetomidina e associações, como MLK (morfina, cetamina e lidocaína) e FLK (fentanil, lidocaína e cetamina). Esses fármacos podem apresentar efeito cumulativo, sobretudo após muitas horas de infusão, fato mais observado nas associações que contenham o fentanil por seu caráter lipossolúvel. Tanto o uso do FLK como do MLK proporcionam sedação considerável após certo período de infusão, o que pode ocasionar perda do apetite (FANTONI, 2012). A cetamina é bem conhecido por exercer efeitos simpaticomiméticos, de tal modo que muitos pacientes respondem com um aumento da pressão arterial, frequência cardíaca, e débito cardíaco (TRABER, 1968).

Essas associações de fármacos são importantes para a utilização de doses menores quando utilizados isoladamente, como a cetamina, onde após a administração isolada, a pressão arterial e os batimentos cardíacos são frequentemente elevados. Uma das principais diferenças da cetamina frente a outros anestésicos intravenosos é a capacidade de estimular o sistema cardiovascular (BORGBJERG & FRIGAST, 1997; ERRANDO et al., 1999), embora o mecanismo de estimulação ainda não esteja totalmente conhecido (MON, 2005). A cetamina induz

uma estimulação simpática, com aumento da frequência cardíaca, débito cardíaco, trabalho e consumo de oxigênio pelo miocárdio (BOOTH, 1992; LIN, 1996; REVES et al., 2000).

A técnica de MLK ou FLK em infusão contínua consiste da administração intravenosa de um anestésico injetável (cetamina) associada a um anestésico local, como a lidocaína e um opioide que pode ser o fentanil ou a morfina. O objetivo de se utilizar essas associações de fármacos são incrementar a terapia analgésica seja no trans ou no pós-cirúrgico, além de minimizar ao máximo a dose dos anestésicos gerais utilizados durante o período cirúrgico. A vantagem em se associar esses fármacos que possuem propriedades analgésicas isoladamente é a complementaridade do efeito analgésico entre eles e a possibilidade de utilização de doses baixas, o que minimiza a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos desses fármacos (AUGUSTO, M. M., 2010).

O citrato de fentanil é um opióide, derivado sintético da morfina, agonista de receptores opióides do tipo  $\mu$  (BODNAR & KLEIN, 2004), com potência analgésica cerca de 100 vezes maior que a da morfina (BRANSON & GROSS, 2001). Quando administrado pela via intravenosa, seus efeitos têm início em 1 a 5 minutos (NIEMEGERES et al., 1976; BOVILL et al., 1984; THURMON et al., 1996b) apresentando pico de efeito entre 3 e 5 minutos e meia-vida plasmática de cerca de 45 minutos. Este fármaco possui propriedades lipofílicas, atingindo rapidamente o SNC e sua meia-vida de eliminação é de 3 a 12 horas, sendo biotransformado no fígado e eliminado pelos rins (PASERO, 2005).

Apesar do considerável progresso científico e farmacológico, a dor continua a ser substancialmente subtratada. O uso de Opiáceos permanece a área de maior interesse entre muitos médicos e o aumento da variedade das formulações disponíveis reforça a situação.

### **3.5 Metadona**

Estruturalmente diferente da morfina e seus congêneres, a metadona (6-dimetilamina-4,4-difenil-3-3-heptanona) é um opioide sintético que possui um carbono assimétrico em sua estrutura molecular (Figura 1). Esta assimetria resulta na composição de 2 enantiômeros: o enantiômero levógiro (L-metadona / Rmetadona) e o enantiômero dextrógiro (D-metadona / S-metadona), (INTURRISI,

2005). Sendo que a atividade analgésica é exercida principalmente pelo isômero levogiro (GORMAN et al. 1997; FANTONI & GAROFALO, 2012).

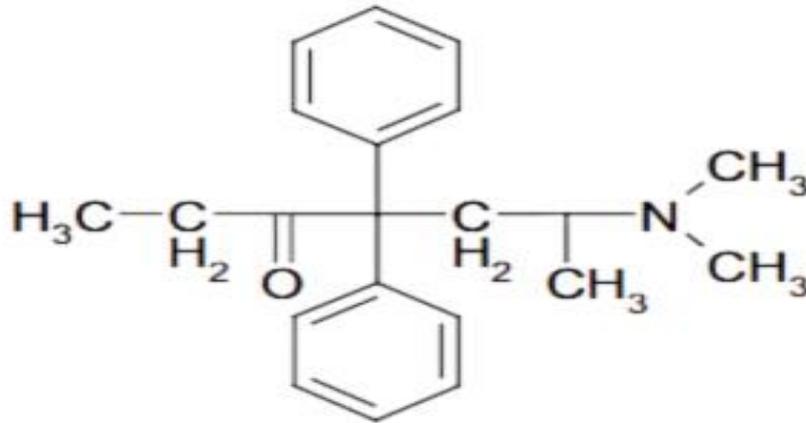


Figura 1: Fórmula Metadona

A metadona é um opioide sintético com propriedades farmacológicas semelhantes à da morfina (BLEY et al., 2004). Apresenta atividade agonista nos receptores opioides mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) e kappa ( $\kappa$ ) localizados em sítios centrais e periféricos, no entanto, apresenta maior afinidade e seletividade com os receptores  $\mu$  (PECKHAM E TRAYNOR, 2006). Pertencente à classe dos opioides, a metadona atua como antagonista de receptores NMDA (N-metil-D aspartato) na medula espinhal, podendo incrementar a analgesia e diminuir a ocorrência de tolerância pelo seu uso contínuo (WAGNER A.E. 2002). A metadona também apresenta outras características clínicas desejáveis como excelente absorção por via oral, alta potência e prolongado período de ação (LAMONT & MATHEW, 2007; FANTONI & GAROFALO, 2012).

A metadona em cães é sintetizada principalmente pelo fígado (GARRETT ET AL., 1985) e o alto valor da depuração corresponde a 89% do fluxo hepático sanguíneo em cães (DAVIES & MORRIS 1993), os quais implica que a biodisponibilidade oral seria pobre. Este sugestão é ainda apoiada pelos resultados que após administração oral da metadona (2 mg kg) em cães, a droga não podia ser detectado no plasma (KUKANICH ET AL., 2005).

Em pequenos animais a metadona produz efeitos semelhantes à morfina. No entanto, quando ambos os fármacos são empregados em doses similares, reporta-se que a metadona produz menor intensidade sedação e menor incidência de êmese que a morfina (HELLEBREKERS, 2002). Em caninos, é o opioide de escolha para utilização na medicação pré-anestésica, pois não causa vômito. Portanto, animais

que requerem sedação mais profunda devem ser medicados previamente com uma associação de metadona e midazolam, xilaxina, medetomidina, ou acepromazina. O tempo de efeito analgésico da metadona é de aproximadamente 4 a 8 horas.

Em cães, pela via parenteral, nas doses de 0,25 a 1 mg/kg, este fármaco produziu analgesia de 2 a 6 horas. Leibetseder et al. (2006) utilizaram uma dose de 0,3 mg/kg, pelas vias intravenosa e epidural, sendo obtidos efeitos analgésicos similares entre as duas vias de administração. De acordo com resultados de Dobromylskyj et al. (2000) e Rohrer Bley et al. (2004), a metadona administrada pela via intramuscular em gatas conferiu analgesia entre 1,5 a 6,5 horas. Além deste efeito analgésico, metadona pode resultar em alguns efeitos adversos, tais como bradicardia e respiração ofegante após administração intramuscular em um intervalo de dose de 0,3 a 1 mg / kg (MENEHETI et al., 2014).

Em um estudo realizado por Monteiro et al. 2008, a taxa de pulso diminuiu após a administração intramuscular de 0,5 mg/kg de metadona isoladamente ou em combinação com acepromazina (0,05 mg/kg/IM). Em outro estudo realizado em cães conscientes, metadona IV (1 mg/kg) também diminuiu a frequência cardíaca (HELLEBREKERS et al., 1989). Neste último estudo, os autores sugeriram que a bradicardia foi mediada, pelo menos parcialmente, através da liberação de vasopressina após a administração de metadona em doses de 1 mg/kg ou superior.

Nos seres humanos, metadona epidural foi relatada por causar menos náuseas, prurido, sedação e retenção urinária comparada à morfina (GEDNEY & LIU 1998). Além disso, a incidência de efeitos secundários dos opiáceos por via epidural em cães é inferior após comparação com a administração parentérica (VALVERDE ET AL., 1989). No entanto, informações sobre o uso peridural de metadona no cão é escassa (Jones 2001), e apenas os efeitos da metadona extradural e intravenosa em isoflurano e os requisitos de analgesia pós-operatória foram relatados nesta espécie (LEIBETSEDER ET AL. 2006).

Pereira, (2010) sugere que a administração de metadona, na dose de 0,3 mg/kg, pelas vias intramuscular e intravenosa em cadelas submetidas à ovariectomia promoveu alterações cardiorrespiratórias discretas e poucos efeitos adversos.

Em estudo em cães, a metadona IV produziu sedação marcante em todos os animais, nenhum apresentou êmese e disforia (KUKANICH et al., 2005), contrariando outro estudo comparativo com morfina (MAIANTE et al., 2009) onde foi

observada sedação discreta a moderada, não sendo possível a diferenciação da intensidade entre os fármacos. Além disso, vocalização intermitente e comportamento disfórico foram notados após a administração de ambos os fármacos (morfina e metadona) (MAIANTE et al., 2009).

Campagnol et al. (2012) avaliaram os efeitos da metadona pelas vias epidural e intravenosa sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano em cães. Foram realizados 3 tratamentos em que os animais receberam 0,5mg/kg de metadona pela via intravenosa ou epidural. Quando a administração era pela via epidural, realizavam-se estímulos elétricos em membro torácico ou pélvico. Cinco horas após a injeção epidural houve redução na concentração alveolar mínima de isoflurano no grupo que recebia estímulo elétrico nos membros torácicos, indicando progressão cranial do fármaco na coluna espinhal, além disso, houve redução mais significativa da concentração alveolar mínima nos grupos que receberam a epidural em comparação com a intravenosa. Neste mesmo experimento foram observados que em todos os tratamentos houve redução da frequência cardíaca e aumento da pressão arterial sistólica no momento 2,5h, que poderia ser explicado pelo aumento da resistência vascular periférica, conferida pelo fármaco.

Em um estudo realizado por Canfran 2016, o efeito de sedação com dexmedetomidina foi potenciado por metadona. Estudos anteriores relataram uma potencialização do efeito sedativo da dexmedetomidina quando combinado com diferentes opioides. A metadona administrada a 0,5 mg / kg demonstrou produzir sedação intensa quando combinada com dexmedetomidina 10 ug / kg IM de investigação em cães saudáveis (CARDOSO et al., 2014).

No entanto, numa recente estudo (RASZPLEWICZ et al., 2013), uma dose mais baixa de dexmedetomidina (5 ug / kg) produziu menos sedação do que a medetomidina (10 ug / kg) quando cada agente foi combinado com butorfanol (0,1 mg / kg). Estes dados sugerem aumento da potenciação da sedação produzida por dexmedetomidina quando metadona foi usada em vez de butorfanol. Um estudo mais recente (PUIGHIBET et al., 2015) sugeriu que ou butorfanol (0,4 mg / kg) ou metadona (0,4 mg / kg) proporcionaria um grau de sedação moderada a profunda semelhante de quando combinados com a medetomidina (2,5 ug / kg).

Garofalo, (2012), em um estudo realizado, a administração de metadona em cães conscientes induziu reduções moderadas na frequência cardíaca (15-33% abaixo dos valores basais) e em índice cardíaco (22% abaixo dos valores basais).

Nesse relatório, a metadona induzia leve sedação a moderada em todos os cães, enquanto os sinais de disforia foram observadas em apenas 1/6 animais, contrastando com o comportamento emoção / disfórico observado em todos os cães no presente estudo (MAIANTE et al., 2009).

A metadona em geral, apresenta poucos efeitos cardiorrespiratórios, quando ocorrem, os efeitos mais comuns são a diminuição da frequência cardíaca, depressão respiratória e hipotermia (WERNER B.E. & TABOADA J. 1994). No entanto, estes efeitos foram considerados pelos autores, ser de pouco significado clínico. Também tem sido mostrado que metadona não provoca o vômito (BLANCQUAERT et al. 1986).

O sistema termorregulador hipotalâmico é afetado pela administração de opioides (ALVES M.B. 2007). A hipotermia é resposta comum, especialmente quando os opioides são utilizados durante a MPA, na presença de outras drogas depressoras do sistema nervoso central (LAMONT L.A. & MATHEWS K.A. 2007). A depressão respiratória dose-dependente é um outro efeito colateral que pode ser atribuído ao uso dos opioides, especialmente os agonistas de receptores *mu*, como a morfina, metadona e fentanil (BONAGURA J.D. 1994).

### **3.6 Acepromazina**

A neuroleptoanalgesia é um estado de depressão do sistema nervoso central e analgesia produzido pela associação de um agente neuroléptico a um opioide (BREARLEY, 1994), resultando em analgesia, sedação, manutenção da estabilidade autonômica, neurológica e cardiovascular (BISSONNETTE et al., 1999). Além disso, promove sedação mais profunda do que a soma dos efeitos de dois fármacos utilizados de forma isolada, com a vantagem de não incrementar os efeitos colaterais e de viabilizar o uso de doses menores dos fármacos utilizados. Os animais apresentam sonolência, porém permanecem responsivos a estímulos (BREARLEY, 1994; STEAGALL et al., 2006). O agente neuroléptico mais utilizado na medicina veterinária em pequenos animais é a acepromazina, pertencente ao grupo dos fenotiazínicos (CORTOPASSI & FANTONI, 2002). Tais agentes diminuem a ansiedade e são comumente empregados em associação com opioides para potencializar a analgesia (PASCOE, 1992) e a sedação (STEPIEN et al., 1995), além de reduzir os riscos de excitação (LAMONT, 2002).

A acepromazina é derivada fenotiazinico mais comumente utilizado como medicação pré-anestésica na medicina veterinária (FANTONI, 2009). Também conhecida como acetilpromazina, e apresenta-se na forma de maleato, com fórmula molecular  $C_{23}H_{26}N_2O_5S$ , peso molecular 442, de ponto de fusão entre 220 e 240°C e pH de 5,2, na concentração de 0,1% (MASSONE, 2008). Segundo Fantoni (2009), os fenotiazínicos promovem efeitos tranquilizantes e neurológicos, devido a bloquearem, no SNC, neurotransmissores como serotonina e dopamina, como também a deprimirem a formação reticular.

A sedação com acepromazina é geralmente menos confiáveis quando comparado com sedação com agonistas  $\alpha_2$ -adrenoceptores, especialmente se os cães já estão agitados (BROCK, 1994). No entanto, a qualidade e confiabilidade de sedação com acepromazina pode ser melhorada por uma combinação com um opioide tal como a metadona (MONTEIRO ET AL 2008, 2009). No sistema respiratório, a acepromazina promove discreta diminuição da frequência respiratória (MUIR et al., 2001), mas potencializa a depressão causada por outros fármacos. Por diminuir a sensibilidade dos receptores ao dióxido de carbono, pode diminuir a frequência e o volume-minuto (FANTONI, 2009). Segundo Spinosa et al. (1996), a acepromazina produz queda da temperatura corporal, consequência da vasodilatação cutânea e da ação do fármaco nos mecanismos termorreguladores do hipotálamo. Em pequenos animais, a dose de acepromazina normalmente empregada varia de 0,05 a 0,1 mg/kg pela via intravenosa, e até 0,2 mg/kg pela via intramuscular, não devendo ultrapassar o total de 3 mg (FANTONI, 2009).

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Seleção dos Animais e local de estudo**

A composição das amostras foi proveniente da rotina cirúrgica do Hospital Veterinário Universitário Francisco Edilberto Uchôa Lopes, da Universidade Estadual do Maranhão (HVU-UEMA) e as cirurgias foram realizadas no centro cirúrgico de pequenos animais.

Após aprovação do Comitê de Ética e Experimentação Animal (CEEA), sob protocolo 0005/2015, da Universidade Estadual do Maranhão 18 cadelas, adultas, com idade média entre 1 e 9 anos e peso corporal acima de 6kg foram selecionadas para o estudo. A seleção dos animais foi baseada em exame clínico e seguido de exames laboratoriais, (hemograma completo, pesquisa de babesia e erlichia e perfis bioquímicos como ureia, creatinina, fosfatase alcalina, e alanina amino transferase), onde só foram selecionados para o experimento, animais clinicamente saudáveis e que se apresentavam dentro dos parâmetros aceitáveis no resultado dos exames complementares e classificadas como ASA I (American Society of Anesthesiology).

### **4.3 Divisão dos grupos**

As cadelas foram submetidas a jejum hídrico e sólido de 6 e 12 horas respectivamente, as mesmas foram acondicionadas nos canis um dia antes do procedimento cirúrgico. No dia do experimento, as cadelas foram previamente cadastradas nas fichas clínicas do hospital e as mesmas receberam antibioticoprofilaxia com Benzilpenicilina procaína na dose de 22.000 UI/kg por via intramuscular. Após toda a avaliação pós-operatória, os animais receberam uma dose de 0,2mg/kg/im de meloxicam. Os animais foram separados aleatoriamente em 02 grupos com 9 animais cada, onde um grupo (G1) recebeu Metadona na medicação pré-anestésica (MPA) (0,1mg/kg) e durante a infusão (0,02mg/kg/minuto) junto com à infusão contínua de cetamina (10µg/kg/min), lidocaína (50ug/Kg/min) e fentanil (0,03 ug/kg/min). No grupo que não recebeu a Metadona (G2) o protocolo de anestesia e da infusão foram iguais apenas sem a adição de Metadona na MPA e durante a infusão. Em todos os grupos os animais receberam na medicação pré-anestésica a acepromazina (0,05mg/kg), por via intramuscular (IM). Após a MPA, foi realizada a tricotomia na região abdominal e fez-se acesso venoso com cateteres de

polietileno 20 ou 22G em uma das veias cefálicas para a infusão dos fármacos anestésicos.

A velocidade de infusão manteve-se padronizada em 10 ml/kg/h. Após 20 minutos da MPA, os animais foram induzidos com cetamina (1mg/kg), lidocaína (1mg/kg), fentanil (2ug/kg) e midazolam (0,5mg/kg) na mesma seringa em ambos os grupos.

Os animais foram intubados com sonda compatível ao diâmetro da traqueia e foram mantidos com isoflurano em 100% de oxigênio, em sistema respiratório com reinalação parcial de gases, com fluxo diluente fixado em 100ml/kg/O<sub>2</sub>/minuto mantendo o animal em plano anestésico compatível com o procedimento cirúrgico, sendo as cirurgias e anestésias realizadas sempre pelo mesmo cirurgião e anestesista.

O tempo de infusão dos fármacos analgésicos, nos dois grupos, foi fixado em 40 minutos. Os animais que tiveram tempo de infusão superior ao tempo determinado, em decorrência do tempo cirúrgico, foram excluídos do experimento.

#### 4.4 Avaliação analgésica

Para avaliação da analgesia no período pós-operatório imediato, os animais foram examinados em esquema cego, onde o avaliador não saberia a qual grupo pertencia o animal. As cadelas foram avaliadas a cada 30 minutos por 120 minutos após o término da cirurgia, nos tempos: T30 (30 minutos pós-cirurgia), T60 (60 minutos pós-cirurgia), T90 (90 minutos pós-cirurgia) e T120 (120 minutos pós-cirurgia) utilizando a escala de dor da Universidade de Melbourne (TABELA 1) (FIRTH & HALDANE, 1999).

Tabela 1. Escala de avaliação subjetiva de dor da Universidade de Melbourne (FIRTH & HALDANE, 1999).

<b>Categoria</b>	<b>Descrição</b>	<b>Escore 30</b>	<b>Escore 60</b>	<b>Escore 90</b>	<b>Escore 120</b>
Resposta fisiológica	Variáveis fisiológicas dentro dos limites de referência.	0	0	0	0
	Pupilas dilatadas	2	2	2	2
Apenas um no caso de estar fora de referência	FC>20% acima do valor pré-operatório	1	1	1	1
	FC>50% acima do valor pré-operatório	2	2	2	2
	FC>100% acima do valor pré-operatório	3	3	3	3
	FR20%> acima do valor pré-operatório	1	1	1	1
	FR50%> acima do valor pré-operatório	2	2	2	2
	FR100%> acima do valor pré-operatório	3	3	3	3
	Temperatura retal excede os valores de referência para cães.	1	1	1	1
	Salivação	2	2	2	2
Resposta a	Sem mudança do comportamento pre-	0	0	0	0

palpação (2,5cm)	operatório; Guarda reação quando tocado; Guarda reação mesmo antes de ser tocado;	2 3	2 3	2 3	2 3
Atividade	Durante o repouso: dormindo; Durante o repouso: semiconsciente; Durante o repouso: acordado; Comendo; Agitado, levanta e deita constantemente; Rolando e se debatendo	0 0 1 0 2 3	0 0 1 0 2 3	0 0 1 0 2 3	0 0 1 0 2 3
Estado mental	Submisso; Amigável; Cauteloso, desconfiado; Agressivo;	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Postura	Guardando ou protegendo a área afetada; Decúbito lateral; Decúbito esternal; Sentado ou posição quadrupedal, cabeça erguida; Posição quadrupedal, cabeça levemente baixa; Se movimentando; Posição anormal (coluna curvada);	2 0 1 1 2 1 2	2 0 1 1 2 1 2	2 0 1 1 2 1 2	2 0 1 1 2 1 2
Vocalização	Quieto, sem vocalizar; Vocaliza quando tocado; Vocalizado intermitente; Vocalização contínua;	0 2 2 3	0 2 2 3	0 2 2 3	0 2 2 3
<b>TOTAL</b>					

Para avaliação subjetiva da dor, foi utilizada a Escala de Dor da Universidade de Melbourne (UMPS – *University of Melbourne Pain Scale*), essa ferramenta foi desenvolvida com base em alterações comportamentais tais como grau de atividade, resposta à palpação, postura, estado mental e vocalização. Também foram incluídos parâmetros fisiológicos, sendo eles frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), grau de dilatação pupilar, temperatura retal (TR) e salivação. Onde o escore final é dado pela somatória da pontuação de cada categoria e pode variar entre 0 e 27; considerando-se que o animal está com dor quando o escore fica igual ou superior a 12 pontos (FIRTH & HALDANE, 1999).

A pontuação da escala varia de 0 a 27 pontos e quando o resultado do avaliador fosse igual ou maior que 12, era realizado resgate analgésico com dipirona injetável na dose de 25 mg/kg por via EV, ou infusão contínua de 0,01 mg/kg de cetamina, nessa ordem estrita segundo a necessidade de cada paciente após reavaliação analgésica. Os pacientes que tiveram resgate analgésico foram mantidos no estudo para fins estatísticos, repetindo a pontuação da última avaliação.

#### 4. 5 Outras alterações

Alterações comportamentais como euforia ou disforia, caracterizadas por: agitação, “choro”, vocalização, movimentos repetidos de cabeça, movimento de pedalagem dos membros anteriores e outras alterações foram registradas, assim como a ocorrência de vômito ou náuseas.

#### **4.5 Análise estatística**

Para análise estatística dos dados não paramétricos (avaliação de analgesia), utilizou-se o teste de Wilcoxon. Para verificação das frequências de ocorrências de efeitos adversos ou alterações comportamentais utilizou-se o teste do Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher. Para as variáveis FC, FR e TC os dados foram arranjados em esquema fatorial tratamentos e tempos (2x4) e submetidos aos testes de: Normalidade (Cramer von-mises) e Homocedasticidade (Brown and Forsythe), após constatada essas pressuposições, os dados foram submetidos a análise de variância (ANOVA) e as médias comparadas pelo teste de Tukey. Em todos os testes o nível de significância estipulado foi o de 5%.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Todas as cadelas submetidas às cirurgias do projeto passaram por exames clínicos e laboratoriais, onde as mesmas estavam saudáveis e aptas para participarem do procedimento cirúrgico de ovariosalpingohisterectomia eletiva. Nenhuma das cadelas pertencentes ao G1 apresentou problemas no período pós-cirúrgico; já no G2, quatro animais retornaram com apatia, mas ao ser examinado constatou-se que se tratava de dor, onde os mesmos receberam uma dose, por via intramuscular, de Tramadol (3mg/kg) e Meloxican (0,2mg/kg). Tramadol ainda foi receitado para o animal por 4 dias.

Não foram observadas diferenças estatísticas ( $p > 0,05$ ) entre os grupos com relação a idade e peso (Tabela 2). A duração do procedimento cirúrgico foi na média de  $33 \pm 3,7$  minutos para o G1 e para o G2 de  $32 \pm 2,3$  minutos não havendo diferenças entre estes ( $p > 0,05$ ).

Tabela 2: Média e desvio padrão da idade (meses) e peso (kg) de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia, com adição de metadona (G1) e sem (G2), na infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina.

VARIÁVEL	GRUPOS	
	G1	G2
IDADE	$33^a \pm 13,22$	$57^a \pm 38$
PESO	$13,6^a \pm 6,8$	$12,8^a \pm 5,9$

\* Médias seguidas de letras iguais, minúsculas na linha, para o mesmo parâmetro, não diferem entre si pelo teste de Tukey a  $p > 0,05$ . Teste de normalidade de Cramer-von Mises:  $w=0,12/ p > 0,25$ . Teste de homogeneidade das variâncias de Brown and Forsythe:  $F=1,37/ p=0,52$ .

Após o término de cada cirurgia, as cadelas, tanto do G1, como do G2, foram levadas para a sala de recuperação, onde foram colocadas sobre colchão térmico e sob observação do avaliador durante toda a avaliação.

Nenhum dos animais apresentou efeitos adversos ou alterações de comportamento no pós-cirúrgico, tais como vômito, excitação/disforia ou náusea, em ambos os grupos. Estes resultados contrariam os achados descritos por Garofalo et al. (2012) que relataram a ocorrência de disforia pós-extubação em cães que haviam recebido 1mg/kg de metadona por via venosa. Para estes autores as reações de disforia observadas estão relacionadas a dois fatores: 1 – estimulação de receptores

“*mu*” em animais livre de dor e 2 - ao aumento, promovido pela metadona, das concentrações de epinefrina e norepinefrina. Esta observação é explicada pela menor ocorrência, destes efeitos, no grupo que havia sido anestesiado também com Isoflurano. Neste grupo os níveis de catecolamina foram menores, pela inibição de liberação destas pelo Isoflurano, ou seja, animais que haviam recebido metadona, mas foram anestesiados pelo isoflurano tinham menores níveis de catecolaminas circulantes, por isso a menor ocorrência das alterações de comportamento.

Em nosso estudo os animais foram anestesiados com isoflurano, o mesmo anestésico utilizado no estudo de Garofalo et al. (2012), portanto a não ocorrência de alterações em nosso experimento possa se derivar desta ação do isoflurano sob os níveis de catecolaminas circulantes, porém não podemos afirmar esta hipótese, já que não mensuramos as concentrações das catecolaminas citadas anteriormente.

Larsson et al. (2010) relataram em cães a ocorrência de vocalização como a alteração mais comum nesta espécie, após a aplicação de 0,4 mg/kg de metadona, tanto pelas vias subcutânea como pela via venosa, porém os mesmos autores não observaram a ocorrência de vômito. Os autores ainda citam que a vocalização causada pela metadona, em estudos de dor, possa confundir a avaliação de resposta nociceptiva frente ao seu efeito analgésico.

Calvo et al. (2016) relataram a ocorrência em um animal do seu estudo, que havia recebido metadona e fora submetido a cirurgia ortopédica, de violenta resposta de excitação e agressão, havendo a necessidade de sedação para controle do animal. Para os autores esta resposta deva ter sido pela inabilidade, neste animal, da metadona causar analgesia.

Reações como salivação, defecação e vocalização também foram relatadas por Menegheti et al. (2014) em cães que haviam recebido doses crescentes de metadona. Como citamos anteriormente não observamos reações adversas e nem alterações de comportamento nos animais estudados. Outra possível razão para a não ocorrência destas alterações deva ter sido a adição da acepromazina, a fenotiazina mais usada em medicina veterinária (LEMKE, 2014), no protocolo de MPA de ambos os grupos.

Nossos resultados estão de acordo aos descritos por Monteiro et al. (2008) que também não observaram alterações de comportamento em cães que haviam recebido acepromazina (0,1mg/kg) e metadona (0,5mg/kg). Os autores ainda relataram a ocorrência de sinais claros de excitação nos cães que haviam recebido a

metadona isoladamente. Monteiro et al. (2009) afirmaram que o grau de sedação da associação acepromazina e metadona foi superior ao proporcionado pelas associações de acepromazina com: morfina ou butorfanol ou tramadol e que no grupo associado com metadona nenhum efeito adverso, em termos comportamentais, foi observado, com os autores relatando que em 1 animal deste grupo correu defecação após a aplicação da metadona. Ainda no estudo destes autores, foi observado no grupo tratado com morfina em associação a acepromazina a ocorrência de náusea em 5 dos 6 animais 5(6), vômito 1(6) e defecação 2(6). Ainda neste contexto Robinson & Borer-Weir (2013) também não observaram alterações de comportamento em cães submetidos a vários procedimentos eletivos e que haviam recebido a associação de acepromazina e metadona.

Para Santana et al. (2010) as fenotiazinas diminuem a ansiedade e são comumente empregados em associação com opióides para potencializar a analgesia e a sedação, além de reduzir os riscos de excitação. Estes efeitos foram confirmados por Vynckt et al. (2011) em cães sedados com a associação de acepromazina e metadona.

Canfran et al. (2016) associaram, um agente de sedação, a dexmedetomidina a metadona e também não observaram a ocorrência de alterações comportamentais, afirmando que o grau de sedação proporcionado pela dexmedetomidina foi potencializado pela adição de metadona. Os mesmos resultados descritos por estes últimos autores já haviam sido descritos há 20 anos por Kramer et al. (1996). Para Lemke (2014) os efeitos sedativos da acepromazina em associação a opióides podem perdurar por até 3 horas.

Em nosso estudo o modelo de dor empregado foi o de realização da OSH, pois ela já provou ser útil no estudo do mecanismo e tratamento desse tipo de dor (GONZALES et al., 2000). Quanto à analgesia no pós-operatório imediato os resultados demonstraram que os animais tratados com metadona (G1) tiveram escores de dor mais baixos ( $p < 0,05$ ) que os animais não tratados (G2) durante todos os tempos de avaliação (Tabela 3). Entre os tempos de avaliação dentro dos grupos os escores de dor para o grupo tratado com metadona (G1) se elevou no tempo T60 sendo maior que o escore observado no tempo T30 ( $p < 0,05$ ), porém os valores dos escores sempre ficaram abaixo dos valores considerados como dor pelo método de avaliação. Os escores de dor do grupo não tratado (G2) não se alteram durante os tempos de avaliação.

A maior média de pontuação obtida encontra-se no T60 do grupo G2, seguida dos tempos T30, T90 e T120 respectivamente, ainda em relação ao G2, 6 animais necessitaram de resgate analgésico com dipirona 25mg/kg.

Foram avaliados cada um dos itens dispostos na tabela de Melbourne em relação às respostas fisiológicas e comportamentais das cadelas nos tempos, em minutos, 30 (T30), 60 (T60), 90 (T90) e 120 (T120).

Tabela 3. Comparativo de avaliação de resposta à dor, no pós-operatório, segundo a escala de Melbourne, em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua com fentanil, lidocaína e cetamina com (G1) e sem metadona (G2).

GRUPOS	Escore de Avaliação			
	T30	T60	T90	T120
G1	0,66 <sup>aA</sup>	2,33 <sup>bA</sup>	2,5 <sup>bA</sup>	2,77 <sup>bA</sup>
	± 1,41	± 2,40	± 1,94	± 1,67
G2	3,88 <sup>aB</sup>	4,22 <sup>aA</sup>	3,77 <sup>aB</sup>	3,25 <sup>aB</sup>
	± 3,26	± 1,20	± 1,20	± 1,56

\* Médias seguidas de letras iguais, minúsculas na linha e maiúsculas na coluna, não diferem pelo teste de Wilcoxon a  $p > 0,05$ .

Os animais pertencentes ao G1 apresentaram-se com a maioria das variáveis fisiológicas dentro dos limites de referência, nenhum dos animais deste grupo apresentou aumento da frequência cardíaca (FC) em relação ao pré-operatório, com a mesma não variando entre os tempos ( $p > 0,05$ ) (Tabela 4).

Ao compararmos os grupos, o G1 teve na avaliação inicial (T30), a única média inferior ao G2 ( $p < 0,05$ ), porém dentro dos limites fisiológicos. Os valores de referência utilizados para frequência cardíaca em cães no presente trabalho foram de 80-120 batimentos por minuto (bpm), (FIRTH & HALDANE, 1999), onde todos os animais do G1, em todos os tempos apresentam média dentro dos valores fisiológicos considerado normais para a espécie. No G2, os animais apresentaram uma elevação da FC no T30, no entanto, na média geral do grupo, os animais estavam dentro dos valores de referência.

Tabela 4. Média e desvio padrão da frequência cardíaca (FC) no pós-operatório imediato em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua com fentanil, lidocaína e cetamina com (G1) ou sem (G2) a adição de metadona.

GRUPOS	TEMPOS				Média
	T30	T60	T90	T120	± DP
G1	105 <sup>aA</sup>	100 <sup>aA</sup>	87 <sup>aA</sup>	93 <sup>aA</sup>	96 <sup>A</sup>
	± 21	± 21	± 21	± 25	± 22
G2	143 <sup>aB</sup>	118 <sup>abA</sup>	108 <sup>bA</sup>	102 <sup>bA</sup>	118 <sup>B</sup>
	± 31	± 28	± 27	± 15	± 29

\* Médias seguidas de letras iguais, minúsculas na linha e maiúsculas na coluna, para o mesmo parâmetro, não diferem entre si pelo teste de Tukey a  $p > 0,05$ . Teste de normalidade de Cramer-von Mises:  $w = 0,06 / p > 0,25$ . Teste de homogeneidade das variâncias de Brown and Forsythe:  $F = 0,67 / p = 0,42$ . Os dados de frequência cardíaca (FC) foram transformados por LOG10 para atender as pressuposições de normalidade dos erros e homocedasticidade.

Para a frequência respiratória (FR) (Tabela 5) observamos média geral superior do G1 em relação ao G2 ( $p < 0,05$ ). Estas diferenças foram ainda significativas ( $p < 0,05$ ) nos tempos T60 e T90 entre os grupos.

O intervalo de FR considerado para este trabalho foi de 20-40 rpm, segundo Firth & Haldane, (1999). Em ambos os grupos, nenhum dos animais apresentou-se apneico, todas as cadelas do G2 estavam com valores considerados normais para a espécie. No G1, após o procedimento cirúrgico, os animais apresentaram a FR ligeiramente aumentadas no T60 e T90, mas no limite, fato que pode ter ocorrido pela utilização da metadona, onde Menegheti et al. (2014) cita que a metadona pode resultar em alguns efeitos adversos, tais como bradicardia e respiração ofegante após administração intramuscular em um intervalo de dose de 0,3 a 1 mg / kg. No tempo T30, ainda avaliando a FR, os valores entre os grupos foram iguais estatisticamente ( $p > 0,05$ ) e logo em seguida permaneceram diferentes até T90 voltando a igualdade no T120.

Respiração ofegante tem sido descrita como uma alteração comum em cães que receberam metadona, em diferentes vias, doses e procedimentos (LARSSON et al., 2010; CÁNFRAN et al., 2016).

Tabela 5. Média e desvio padrão da frequência respiratória (FR) no pós-operatório imediato em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua com fentanil, lidocaína e cetamina com (G1) ou sem (G2) a adição de metadona.

GRUPOS	TEMPOS	MÉDIA
--------	--------	-------

	T30	T60	T90	T120	± DP
<b>G1</b>	30 <sup>aA</sup> ± 9	43 <sup>bA</sup> ± 9	42 <sup>bA</sup> ± 9	27 <sup>aA</sup> ± 3	35 <sup>A</sup> ± 11
<b>G2</b>	37 <sup>aA</sup> ± 15	21 <sup>bB</sup> ± 5	23 <sup>bB</sup> ± 9	24 <sup>bA</sup> ± 8	26 <sup>B</sup> ± 11

\* Médias seguidas de letras iguais, minúsculas na linha e maiúsculas na coluna, para o mesmo parâmetro, não diferem entre si pelo teste de Tukey a  $p > 0,05$ . Teste de normalidade de Cramer-von Mises:  $w = 0,06 / p > 0,25$ . Teste de homogeneidade das variâncias de Brown and Forsythe:  $F = 0,67 / p = 0,42$ . Os dados de frequência respiratória (FR) foram transformados por LOG10 para atender as pressuposições de normalidade dos erros e homocedasticidade.

A temperatura (T) (Tabela 6) mostrou-se ligeiramente baixa, semelhante ao descrito por Sessler (1997) onde cita que a hipotermia é observada com grande frequência no trans-operatório de procedimentos anestésico-cirúrgicos.

A temperatura em cães, utilizada como base para este trabalho foi de 37,5 a 39,5 (FIRTH & HALDANE, 1999). Tanto no G1, como no G2, as cadelas avaliadas nos intervalos estabelecidos para o pós-operatório, apresentaram valores ligeiramente abaixo da média de referência para a espécie canina. A hipotermia apresentou-se mais acentuada no G1, que pode estar relacionada ao uso da metadona, fato semelhante é mencionado por Lamont, (2007), onde cita que a hipotermia é resposta comum, especialmente quando os opioides são utilizados durante a MPA, na presença de outras drogas depressoras do sistema nervoso central. Outro fator para a diminuição da temperatura em ambos os grupos, seria o uso da acepromazina, onde segundo Spinosa et al. (1996), a acepromazina produz queda da temperatura corporal, consequência da vasodilatação cutânea e da ação do fármaco nos mecanismos termorreguladores do hipotálamo. A diminuição da temperatura nos animais após o ato cirúrgico também estar associado ao fato de haver agravantes relacionados ao ambiente cirúrgico, assim como a anestesia geral, que deprime o mecanismo regulador da temperatura, e também por haver uma depressão do SNC, ação ratificada por Guyton et al., (2002), relatando que a interação do mecanismo termorregulador se faz em um nível alto do SNC, no qual o hipotálamo desempenha um papel vital. Ele governa os mecanismos relacionados à perda e produção de calor, dirigindo as reações orgânicas de forma a impedir ou atenuar as elevações e as quedas da temperatura corpórea.

Tabela 6. Média e desvio padrão da Temperatura (TC) no pós-operatório imediato em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua com fentanil, lidocaína e cetamina com (G1) ou sem (G2) a adição de metadona.

GRUPOS	TEMPOS				Média ± DP
	T30	T60	T90	T120	
<b>G1</b>	34,89 <sup>aA</sup> ± 0,86	35,25 <sup>aA</sup> ± 0,78	35,29 <sup>aA</sup> ± 0,89	34,28 <sup>aA</sup> ± 1,12	35 <sup>A</sup> ± 0,84
<b>G2</b>	36,8 <sup>aA</sup> ± 0,59	36,62 <sup>aA</sup> ± 0,56	36,75 <sup>aA</sup> ± 0,74	37,10 <sup>aA</sup> ± 0,58	36,82 <sup>B</sup> ± 0,61

\* Médias seguidas de letras iguais, minúsculas na linha e maiúsculas na coluna, para o mesmo parâmetro, não diferem entre si pelo teste de Tukey a  $p > 0,05$ . Teste de normalidade de Cramer-von Mises:  $w=0,06/ p > 0,25$ . Teste de homogeneidade das variâncias de Brown and Forsythe:  $F=0,67/ p=0,42$ .

Nenhum dos animais utilizados no G1 apresentou salivação no pós-operatório quando avaliados nos diferentes intervalos de tempo, o que diferiu do G2, onde 50% das cadelas apresentaram salivação nos primeiros 30 minutos após o término da cirurgia, o que de acordo com a tabela de Melbourne, sugere uma maior resposta a estímulo doloroso. Quanto a dilatação pupilar, não houve diferenças estatísticas entre os grupo avaliados. A dilatação pupilar apesar de estar significativamente relacionada com o grau de dor quando utilizada a escala de dor numérica em cães após cirurgia, pode não ser útil na avaliação da dor em animais hospitalizados (MICH & HELLYER, 2008), pois a sua avaliação pode estar influenciada pela intensidade da luz na sala de observação, idade, ansiedade ou pelo cansaço do animal (HOLTON *et al.*, 1998).

A resposta a palpação, foi um dos parâmetros observado onde se teve em todos os animais do G1, a menor pontuação obtida, pois 100% (8) dos animais apresentaram-se sem mudança no comportamento pós-operatório, ou seja, quando tocados à 2,5 cm lateralmente ao local da cirurgia, não apresentaram reação que indicasse presença de dor, mesmo nos animais que já estavam acordados durante a avaliação, sendo o escore total em todos os intervalos de tempo igual a 0 (zero). Já no G2, 37,5% (3) dos animais reagiram ao serem tocados, onde 1 (um) dos animais deste grupo tentou morder o avaliador no intervalo T90 e T120 quando o mesmo foi palpado no local da operação. Mesmo os animais que ainda estavam em estado semiconsciente apresentaram algum tipo de reação no G2.

Partindo desta avaliação, sugere-se que a metadona auxilia na exacerbação dos efeitos da analgesia local, já que nenhum dos animais pertencentes ao G1 reagiram ao toque, diferentemente do G2 que não estavam sob efeito da metadona. O que sugere que os animais do G2 sentiram mais dor neste quesito do que os do G1. Na presença de dor, a área normalmente está tensa, o que pode ser mais perceptível na palpação abdominal (MUIR & GAYNOR, 2008).

Todos os animais do G1, no T30 apresentavam-se dormindo ou em atividade semiconsciente, o que confere um escore de 0 pontos neste item, demonstrando uma possível ausência de dor nesse intervalo, no T60, T90 e T120 as cadelas estavam dormindo, semiconsciente ou acordadas, diferente do que se constatou no G2, onde nos 4 intervalos de tempo avaliado, todos os animais já estavam acordados, conseqüentemente aumentando a quantidade total de pontos no final de cada avaliação. Esta sedação mais intensa, observada no G1, pode estar relacionada a associação da metadona com a acepromazina, conforme observado por Natalini, (2007), onde animais que requerem sedação mais profunda devem ser medicados previamente com uma associação de metadona e midazolam, xilaxina, medetomidina, ou acepromazina. Em ambos os grupos, nenhum dos animais apresentaram-se agitados, rolando ou se debatendo.

No G1, A maioria dos animais apresentaram-se submissos ou amigáveis, sendo que alguns estavam cautelosos ou desconfiados, que segundo Mich & Hellyer, (2008), animais que demonstrem dor aguda podem apresentar um comportamento vigilante, tímido ou desconfiado, sugerindo desta forma, a presença de dor em algumas animais deste grupo. Todos os animais do G2 mostraram-se submissos ou amigáveis nos diferentes intervalos.

Somente os animais do G2 apresentaram postura que sugerisse a presença de dor, onde os mesmos, além de estarem em decúbito lateral ou esternal, assumiram uma posição quadrupedal com cabeça levemente baixa, sentados ou então se movimentando, corroborando com Muir & Gaynor, (2008), onde sugere que os animais com dor podem permanecer sentados durante horas e/ou assumir a posição de oração, típica de dor cranial, de modo a aliviarem a dor que sentem. As cadelas do G1 permaneceram em decúbito lateral, esternal e/ou posição quadrupedal com a cabeça erguida, não havendo variáveis relevantes na pontuação dos escores deste grupo.

Em relação a vocalização, 4 (8) dos animais do G1 permaneceram

quietos/sem vocalizar em todos os momentos da avaliação, os outros apresentaram em algum momento, principalmente no T60, uma vocalização intermitente, fato semelhante foi observado no G2, onde metade dos animais estavam silenciosos e os outros mostravam-se vocalizando, diferindo apenas no momento da vocalização, onde as cadelas do G2, no T30 já se apresentavam com vocalização intermitente. Como os animais do G1 demoraram mais tempo para apresentarem vocalização, sugere-se que os mesmos estavam sob maior efeito de analgesia, já que a vocalização ocorreu mais tardiamente. Todavia, a vocalização, que é frequentemente incluída em tabelas de avaliação da dor, pode ocorrer a partir do uso de fármacos que provocam excitação, como os opioides, situação semelhante é descrita em um estudo realizado por Larsson et al. (2010), onde a metadona aumentou o choramingar e este fenômeno foi mais evidente após administração subcutânea. É importante apreciar que a metadona pode causar choramingar e isso deve não ser mal interpretado como sendo o cão com dor; além disso, a vocalização pode simplesmente estar relacionada com características comportamentais do animal, independentemente da presença de dor (MANTEUFFEL et al., 2004), partindo deste contexto, a vocalização não é um parâmetro fidedigno para avaliação da dor.

Em associação aos valores totais encontrados nas avaliações da tabela, em relação a resposta fisiológica e alterações comportamentais, o G2 foi o grupo que mais respondeu aos estímulos dolorosos em relação ao G1, tanto na avaliação fisiológica, como nas observações comportamentais, onde seis animais do G2 precisaram de resgate analgésico, sendo dois animais a partir do T60, três no T90 e um no T120. No G1, apenas dois animais precisaram do resgate analgésico a partir do T90, que foi realizado com dipirona (25mg/Kg, IM) em ambos os grupos quando os animais atingiram 13 ou mais pontos.

## **CONCLUSÕES**

Diante dos resultados expostos a adição de metadona durante a infusão contínua com cetamina, lidocaína e fentanil causa incremento de analgesia no período pós-operatório imediato, sem causar alterações comportamentais ou efeitos adversos considerados.

## REFERÊNCIAS

- AMBRISKO, T.D.; HIKASA, Y.; SATO, K. **Influence of medetomidine on stress-related neurohormonal and metabolic effects caused by butorphanol, fentanyl and ketamine administration in dogs.** Am. J. Vet. Res., v.66, p.406-412, 2005.
- AUGUSTO, M. M. **Anestesia Intravenosa Total.** Monografia (graduação em medicina veterinária) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.
- BERNO, M. D. B; MENDES, A. R. **Dor oncológica em pequenos animais – revisão de literatura.** São Paulo: REVISTA CIENTÍFICA DE MEDICINA VETERINÁRIA 2015.
- BIANCHI, S. P. **uso da cetamina como analgésico em cães e gatos,** Porto Alegre, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL 2010.
- BERNARDI, C. A.; CASSU, R. N.; BALAN, J. A. O.; COSTA, D. A.; FINI, D. **Analgesia pós-operatória com metadona em gatos: administração epidural e intramuscular.** Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. v.64, n.1, p.45-52, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Câncer. Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor.** - Rio de Janeiro: INCA, 2001.
- CANCIO, L. C. et al. **Total intravenous anesthesia for major burn surgery.** Int J Burn Trauma 2013;3(2):108-114.
- CANFRAN, S.; BUSTAMANTE, R.; GONZALEZ, P.; CEDIEL, GOMEZ DE SEGURA R. M. RE, I.A. **Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular administration of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, midazolam, or methadone plus midazolam.** The Veterinary Journal 210 (2016) 56–60.
- CAMPAGNOL, D. **Farmacologia clínica da metadona peridural e intravenosa em cães.** Botucatu, Faculdade de Medicina da Unesp, 2011.
- CALVO R. N., GUTIÉRREZ-BAUTISTA Á. J., GRANADOS, M. M., DOMÍNGUEZ J. M., FERNÁNDEZ-SARMIENTO J. A., QUIRÓS-CARMONA S., MORGAZ, J. **Comparison of the isoflurane concentration of using dexketoprofen or methadone at premedication during orthopedic surgery in dogs.** Research in Veterinary Science 105 (2016) 36–40.
- DOBROMYLSKYJ, P.; FLECKNELL, P. A.; LASCELLES, B. D. LIVINGSTON, A.; TAYLOR, P.; WATERMAN- PEARSON, A. Pain assessment. In: FLECKNELL, P.A.; WATERMAN- PEARSON, A. **Pain management in animals.** London: WB Saunders, 2000, cap. Four, p. 53-79, 2000.
- FERREIRA, M. A. A. **Avaliação da anestesia dissociativa com xilazina-cetamina e midazolam-cetamina, associada à anestesia epidural com lidocaína, em gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia.** Universidade Federal De Campina Grande, Patos – PB, 2010.

FERREIRA, T. H. **A farmacocinética da metadona e seus efeitos antinociceptivos, comportamentais e sobre a concentração alveolar mínima de sevoflurano em felinos.** Botucatu, UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” 2010.

FISHMAN, S. M.; WILSEY, B.; MAHAJAN, G.; MOLINA, P. **Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns.** Pain Medicine, Philadelphia, v.3, p.339-348, 2002.

GAROFALO, N. A. **Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs.** The Veterinary Journal 194 (2012) 398–404.

HORTA, R. S.; Fukushima, F. B. **Avaliação Da Nocicepção Em Cães E Gatos.** Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais, 2014.

HELLEBREKERS, L.J.; MOL, J.A.; VAN DEN BROM, W.E. et al. **Effect of methadone on plasma arginine vasopressin level and urine production in conscious dogs.** Eur. J. Pharmacol., v.136, p.279-286, 1987.

INTURRISI C. E. **Clinical pharmacology of opioids for pain.** Clinical journal of pain, Philadelphia, v.18, p.S3-S13, 2002.

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.

LEIBETSEDER, E. N.; MOSING, M.; JONES, R. S. **A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs.** Veterinary anaesthesia and analgesia, Oxford, v.33, n.2, p.128-136, 2006.

LARSSON, C. I. et al. **Clinical pharmacology of methadone in dogs.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2010, 37, 48–56.

LEMKE, K. A. **Anticolinérgicos e Sedativos.** In: Lumb & Jones. Anestesiologia e Analgesia Veterinária. São Paulo: Roca, 2014. p.236.

LOIOLA, L. O. **fisiologia da dor.** 2007. 28f. Monografia (Especialização em clínica médica e cirúrgica de pequenos animais) - Universidade Castelo Branco, Goiânia, 2017.

MATHEWS, K. A.; LAMONT, L. A. **Opióides, Antiinflamatórios não Esteroidais e Analgésicos Adjuvantes.** In: Lumb & Jones. Anestesiologia e Analgesia Veterinária. São Paulo: Roca, 2014. p.278.

MOREIRA, Allana V. et al. **Utilização Da Infusão Contínua De Morfina (Mlk) Ou Fentanila (Flk), Associados À Lidocaína E Cetamina: Revisão Bibliográfica, [S.L]: 2014.**

MORANDI, E. F. G. **A Importância Da Analgesia E Controle Da Dor Em Pequenos Animais.** Campo Grande, CENTRO UNIVERSITÁRIO DA GRANDE DOURADOS,

2012.

MAIANTE, A. A. **Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da metadona em cães: Estudo comparativo com a morfina.** Botucatu-SP, Universidade Estadual Paulista, 2007.

MORTATE, L. P. **Uso de opioides pela via epidural em cães e gatos.** Goiânia, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, 2013.

MONTEIRO, E. R. et al. **Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2008, 35, 519–527.

MONTEIRO, E. R. et al. **Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2009, 36, 25–33

MONTEIRO, E. R. et al. **Efeitos sedativo e cardiorrespiratório da administração da metadona, isoladamente ou em associação à acepromazina ou xilazina, em gatos.** Maringá, Centro Universitário de Maringá, 2008.

MIYAMOTO, A. C. J.; CUNHA, I. C. K. O. **Hipotermia na sala de recuperação anestésica.** *Rev Enferm UNISA* 2003; 4: 17-20.

MANFRINATE R. et al.; **Efeitos da morfina e da metadona associadas à acepromazina em gatas anestesiada com propofol e halotano e submetidas à ovariosalpingohisterectomia.** *Acta Scientiae Veterinariae*. 37(3): 245-251.

MATHEWS, K. A.; PALEY, D.M.; FOSTER, R.A. et al. **A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs.** *Can. Vet. J.*, v.37, p.557-567, 1996.

MENEGHETI, T. M. et al. **Electrocardiographic evaluation of the degree of sedation and the isolated use of methadone in healthy dogs.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2014, 41, 97–104.

MONTEIRO, E. R.; DOSSI, R. J. O.; ANTUNES, A. P.; CAMPANGNOL, D.; BETTINI, C. M.; CHOIMA, J. C. **Efeitos da metadona ou do neostigmine, associados à lidocaína administrados pela via epidural em cães.** *Arq. Bras. Med.Vet. Zootec*.v.60, n.6, p.1439-46, 2008.

MUIR III, W.W.; WIESE, A.J.; MARCH, P.A. **Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane.** *Am. J. Vet. Res.*, v.64, p.1155-1160, 2003.

NATALINI, Claudio c. et al. **Teoria e técnicas em Anestesiologia veterinária.** Porto alegre: Artmed, 2007, p51.

OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GARCIA, J. B. S. **Cetamina e analgesia preemptiva.** *Rev Bras Anesthesiol*, v.54, n.5, p.739 – 752, 2004.

PADILHA, V.S.; TOCHETO, R.; BEIER S. L.; VOLPATO, J.; OLESKOVICZ N. **Avaliação da analgesia pós-operatória da metadona, da cetamina ou da sua associação em gatas submetidas a ovariosalpingo-histerectomia.** Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.67, n.2, p.372-380, 2015.

PAULA P. M. C.; MOLENTO, C. F. M. **Avaliação da dor pós-intervenção em três métodos de esterilização de cães machos.** Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci., São Paulo, v. 49, n. 4, p. 255-261, 2012.

PAGNOCCA, M. L.; TAI, E. J.; DWAN, J. L. **Controle de Temperatura em Intervenção Cirúrgica Abdominal Convencional: Comparação entre os Métodos de Aquecimento por Condução e Condução Associada à Convecção.** Revista Brasileira de Anestesiologia Vol. 59, No 1, Janeiro-Fevereiro, 2009.

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 ovariosalpingohisterectomia.** Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. v.65, n.4, p.967-74, 2013.

PAULO, M.; N.; A. **Avaliação da dor na cirurgia e pós-operatório em cadelas submetidas a ovariohisterectomia eletiva,** LISBOA, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2014.

PEREIRA, V. G. **efeito analgésico da metadona e morfina intramuscular ou epidural, associadas ou não à lidocaína, em cadelas submetidas à mastectomia.** São Paulo: UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA 2013.

Pohl, V. H. et al. **Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia.** Cienc. Rural vol.41 no.1 Santa Maria, 2011.

POSSO, I. P.; ASHMAWI, H.A. **Princípios gerais do tratamento da dor.** In: FANTONI, D.T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais.** São Paulo: Elsevier, 2012. p. 29-38.

ROHRER BLEY, R. C.; NEIGER-AESCHBACHER, G.; BUSATO, A.; SCHATZMANN, U. **Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of postoperative pain.** Veterinary anaesthesia and analgesia, Oxford, v.31, p.175-182, 2004.

SANTANA, L. A.; LUNA, S. P. L.; STEAGALL, P. V. M.; FERREIRA, T. H.; TAYLOR, P.; DIXON, M. **Efeitos antinociceptivos e sedativos da buprenorfina, da acepromazina ou da associação buprenorfina e acepromazina em gatos.** Ciência Rural, Santa Maria, v.40, n.10, p.2122-2128, out, 2010.

SILVA, F. C.C. et al.; **Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão.** Fortaleza, 2010.

SILVA JÚNIOR, J. R. **Efeitos do tramadol isolado ou associado à xilazina em equinos**, São Paulo, UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”, 2009.

SALIBA R., HUBER R., PENTER J. D. **Controle da dor em pequenos animais**, Semina: Ciências Agrárias, Londrina, v. 32, suplemento 1, p. 1981-1988, 2011.

SILVA, J. A. R. **Métodos De Avaliação Clínica Da Dor Aguda Em Cães**. Goiânia, Universidade Federal de Goiás, 2013.

SOUSA, S. P. T. **Utilização Da Escala Multidimensional Composta Para Avaliação De Dor Aguda Pós-Cirúrgica Em Gato Para Comparação De Eficácia De Três Protocolos Analgésicos No Modelo Cirúrgico De Ovariohisterectomia Eletiva Felina**. Lisboa, Universidade de Lisboa- faculdade de medicina veterinária, 2013.

STANLEY, T.H.; LIU, W.S.; WEBSTER, L.R. et al. **Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs**. Can. Anaesth. Soc. J., v.27, p.53-57, 1980.

USCATEGUI, R. A. R. **Avaliação da metadona e do tramadol sobre analgesia pós-operatória e parâmetros clínicos de cadelas submetidas a Ovárioistectomias e mastectomias**. Jaboticabal, Universidade Estadual Paulista “Julio De Mesquita Filho”, 2012.

Vynckt D. V. et al. **Evaluation of two sedation protocols for use before diagnostic intra-articular anaesthesia in lame dogs**. Journal of Small Animal Practice (2011) 52, 638–644

VILELLA, G. T. A. et al. **Avaliação da recuperação pós-operatória em cães com o uso complementar de arnica montana ch12**. Vet e zootec., p 108-116, v.16, n.1, mar., 2009.

WAGNER, A.E. Opioids. In: GAYNOR, J.S; MUIR, W.W. **Handbook of Veterinary Pain Management. 2. Ed. Saint Louis: Mosby Elsever**, p.163-182, 2002.

## ANEXOS

<b>QUADRO 4 – Escala de Dor da Universidade de Melbourne.</b>		
<b>Variável</b>	<b>Critério</b>	<b>Escore</b>
<b>Dados fisiológicos</b>		
a.	Dados fisiológicos dentro dos valores de referência	0
b.	Pupilas dilatadas	2
c. Escolha apenas um:	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
d. Escolha apenas um:	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
e.	Temperatura retal acima do fisiológico	1
f.	Salivação	2
<b>Resposta à palpação</b>		
Escola apenas um:	Sem alteração do comportamento pré-cirúrgico	0
	Protege/Reage quando tocado	2
	Protege/Reage antes de ser tocado	3
<b>Nível de atividade</b>		
a. Escolha apenas um:	Em repouso, dormindo ou semi-consciente	0
	Em repouso, acordado	1
	Comendo	0
	Inquieto (caminhando, levantando e deitando)	2
	Rolando ou se auto-mutilando	3
<b>Postura</b>		
a.	Guardando ou protegendo a área afetada	2
b. Escolha apenas um:	Decúbito lateral	0
	Decúbito esternal	1
	Sentado/em estação, cabeça para cima	1
	Em pé, cabeça baixa	2
	Movimentando	0
	Postura anormal (posição de reza, arqueado)	2
<b>Vocalização</b>		
Escola apenas um:	Não vocaliza	0
	Vocaliza quando tocado	2
	Vocalização intermitente	2
	Vocalização contínua	3
<b>Estado mental</b>		
Escola apenas um:	Submisso	0
	Muito amigável	1
	Desconfiado	2
	Agressivo	3
<b>TOTAL</b>		
Escore de zero a 22. Quanto maior a pontuação maior a dor pós-operatória. Adaptado de FIRTH & HALDANE (1999).		