

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ (UFJ)
INSTITUTO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS (ICA)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL (PPGBA)

CLÓVIS JUNIOR CHIMIN CHAFES

**Avaliação de dois protocolos de anestesia total
intravenosa para analgesia multimodal em cadelas
submetidas ao procedimento de ovariectomia
eletiva**

JATAÍ-GO
2024

CLÓVIS JUNIOR CHIMIN CHAFES

**Avaliação de dois protocolos de anestesia total
intravenosa para analgesia multimodal em cadelas
submetidas ao procedimento de ovariectomia
eletiva**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal, do Instituto de Ciências Agrárias, da Universidade Federal de Jataí (UFJ), como requisito para obtenção do título de Mestre em Biociência Animal.

Área de concentração: Saúde e Produção Animal

Linha de pesquisa: Saúde humana, animal e ambiental

Orientador: Professor Doutor Douglas Regalin

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

Chafes, Clóvis Junior Chimin
AVALIAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS DE ANESTESIA TOTAL
INTRAVENOSA PARA ANALGESIA MULTIMODAL EM CADELAS
SUBMETIDAS AO PROCEDIMENTO DE OVARIOHISTERECTOMIA
ELETIVA / Clóvis Junior Chimin Chafes. - 2024.
XI, 40 f.

Orientador: Prof. Dr. Doughlas Regalin.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Jataí, Instituto
de Ciências Agrárias, Jataí, Programa de Pós-Graduação em
Biotecnologia Animal, Jataí, 2024.

Anexos.

Inclui abreviaturas, gráfico, tabelas, lista de tabelas.

1. avaliação da dor. 2. castração. 3. opioides. 4. fentanil. 5.
metadona. I. Regalin, Doughlas, orient. II. Título.

CDU 63



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº 04 da sessão de Defesa de Dissertação de **Clóvis Júnior Chimin Chafes**, que confere o título de Mestre em **Biociência Animal**, na área de concentração em **Saúde e Produção Animal**.

Aos **vinte e dois** dias do mês de **fevereiro** do ano de dois mil e **vinte quatro**, a partir das **15** horas, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada “**AVALIAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS DE ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA PARA ANALGESIA MULTIMODAL EM CADELAS SUBMETIDAS AO PROCEDIMENTO DE OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA**”. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor **Doughlas Regalin** (UFJ/PPGBA) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora **Vanessa Sasso Padilha** (UFSC), membro titular externo; Professora Doutora **Joana Zafalon Ferreira** (IFMG), membro titular externo. Durante a arguição, os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, tendo sido o candidato **aprovado** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor **Doughlas Regalin** (UFJ/PPGBA), Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **vinte e dois** dias do mês de **fevereiro** do ano de dois mil e **vinte quatro**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **DOUGHLAS REGALIN, Orientador**, em 22/02/2024, às 17:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Joana Zafalon Ferreira, Usuário Externo**, em 22/02/2024, às 17:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa Sasso Padilha, Usuário Externo**, em 22/02/2024, às 17:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufj.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0236363** e o código CRC **99DCE2F7**.

RESUMO

A analgesia multimodal vem demonstrando resultados promissores no controle de dor, ressaltando assim a importância de novos estudos. O presente trabalho teve como objetivo comparar dois protocolos de infusões analgésicas, contendo fentanil, lidocaína e cetamina (FLK) (n=6) ou metadona, lidocaína e cetamina (MeLK) (n=6), em cadelas híginas, com a idade de 1 a 8 anos, peso de 5 a 15 kg, anestesiadas com infusão contínua de propofol em taxa variada, submetidas a procedimento cirúrgico de ovariectomia eletiva. A necessidade de complementação analgésica durante o período trans-operatório foi avaliada por meio da monitoração anestésica dos parâmetros vitais e, no pós-operatório, com as escalas de dor (Melbourne, Glasgow e Colorado), além da escala de Sedação de Saponaro et al. (2013), durante 10 horas no pós-operatório. A análise estatística foi realizada com o programa SigmaPlot 12.0, sendo utilizado o teste Anova RM, seguido de Bonferroni, entre grupos, e teste T entre momentos para avaliação dos dados paramétricos. Para os dados não paramétricos, foram utilizados o teste Mann Withney Rank Sun Test, entre grupos, e teste Wilcoxon entre momentos, além da análise de sobrevivência e curva de Kaplan Meyer, utilizando o teste Log-rank. As análises foram desenvolvidas com significância de 5%. A análise de sobrevivência demonstrou diferença entre os grupos durante o trans-operatório, sendo que, o grupo MeLK conseguiu evitar a nocicepção de forma mais satisfatória. Ambos os grupos necessitaram de suplementação analgésica no pós-operatório, tendo o maior número de resgates com duas horas após o término do procedimento cirúrgico. Sendo assim, o presente estudo conclui que a infusão de MeLK demonstrou-se mais eficiente, para controlar a nocicepção de cadelas submetidas a ovariectomia eletiva, no trans-operatório, não apresentando diferença no controle de dor no pós-operatório.

Palavras-chave: avaliação da dor, castração, opioides, fentanil, metadona

ABSTRACT

Multimodal analgesia has been showing promising results in pain control, emphasizing the importance of further studies. This study aimed to compare two analgesic infusion protocols, containing fentanyl, lidocaine, and ketamine (FLK) (n=6) or methadone, lidocaine, and ketamine (MeLK) (n=6), in healthy female dogs aged 1 to 8 years, weighing 5 to 15 kg, anesthetized with continuous propofol infusion at varying rates, undergoing elective ovariohysterectomy surgery. The need for additional analgesia during the intraoperative period was assessed through anesthetic monitoring of vital parameters and, postoperatively, using pain scales (Melbourne, Glasgow, and Colorado), as well as the Saponaro et al. (2013) Sedation Scale, for 10 hours postoperatively. Statistical analysis was performed using SigmaPlot 12.0, employing repeated measures ANOVA followed by Bonferroni's test between groups and paired t-test between time points for parametric data. Non-parametric data were analyzed using the Mann-Whitney Rank Sum Test between groups and Wilcoxon test between time points, along with survival analysis and Kaplan-Meier curve, using Log-rank test. Analyses were conducted with a significance level of 5%. Survival analysis showed differences between groups during the intraoperative period, with the MeLK group achieving more satisfactory nociception prevention. Both groups required analgesic supplementation postoperatively, with the highest number of rescues occurring two hours after surgical procedure completion. Therefore, this study concludes that MeLK infusion proved more effective in controlling intraoperative nociception in dogs undergoing elective ovariohysterectomy, although there was no difference in postoperative pain control.

Key words: pain assessment, castration, opioids, fentanyl, methadone

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	V
ABSTRACT	VI
LISTA DE TABELAS	VIII
LISTA DE GRÁFICOS	X
LISTA DE ABREVIATURAS	XI
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 Dor	2
2.2 Fármacos opioides	3
2.3 Fármacos não opioides com ação analgésica	5
3. OBJETIVOS	7
3.1 Objetivos Gerais.....	7
3.2 Objetivos Específicos.....	7
4. MATERIAIS E MÉTODOS	8
4.1 Caracterização da área de estudo.....	8
4.2 Delineamento experimental.....	8
4.3 Análises de dados.....	13
4.4 Aspectos éticos	13
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
6. CONCLUSÃO	27
7. REFERÊNCIAS	28
Anexo I.....	33
Anexo II.....	34
Anexo III.....	35
Anexo IV.....	36
Anexo V.....	37
Anexo VI.....	38

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Momentos cirúrgicos determinados para aferição e avaliação dos respectivos parâmetros exemplificados, intervalo de 5 minutos entre momentos 21
- Tabela 2** – Fármacos administrados em forma de infusão contínua no grupo FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) ou MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) diluídos em solução de NaCl 0,9% 22
- Tabela 3** – Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bpm) e pressão arterial sistólica (PAS, mmHg) de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva 26
- Tabela 4** – Valores médios e desvio padrão de frequência respiratória (f , mpm), concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂, mmHg), de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva..... 29
- Tabela 5** – Valores médios e desvio padrão dos valores de saturação de oxihemoglobina (SpO₂, %) no trans-operatório de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva..... 30
- Tabela 6** – Valores médios e desvio padrão dos valores de temperatura corpórea (T °C, graus celsius) no trans-operatório de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva..... 31
- Tabela 7** – Mediana e 1^o e 3^o quartil da pontuação para as escalas de sedação, Glasgow, Colorado, Melbourne e Resgate Analgésico (RA) (Avaliador A) em cadelas

anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada e submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva 33

Tabela 8 – Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para as escalas de sedação, Glasgow, Colorado, Melbourne e Resgate Analgésico (RA) (Avaliador B) em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada e submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva 34

Tabela 9 – Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bpm), frequência respiratória (*f*, mpm), durante o intervalo de 10 horas de pós-operatório de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada e submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva..... 35

Tabela 10 – Valores médios e desvio padrão dos valores de temperatura (T°C), durante o intervalo de 10 horas de pós-operatório de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada e submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva..... 35

Tabela 11 – Número de resgates realizados no pós-operatório com metadona na dose de 0,2 mg/kg pela via intramuscular em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento de OH eletiva..... 37

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) em M1 (cinco minutos após *bolus* dos analgésicos), M2 (incisão de pele e linha alba), M3 (pinçamento do pedículo direito), M4 (pinçamento do pedículo esquerdo), M5 (pinçamento da cérvix), M6 (celiorrafia) e M7 (dermorrafia), de 12 cadelas (n=6) anestesiadas com infusão de propofol em dose variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva 27

Gráfico 2 – Número de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em taxa variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) que receberam resgate analgésico durante o período transanestésico com fentanil na dose de 2,5 mcg/kg, diluído na proporção de 1:1, administrado no intervalo de 30 segundos pela via intravenosa de acordo com o momento cirúrgico, sendo eles: M2 (incisão de pele e linha alba), M3 (pinçamento do pedículo direito), M4 (pinçamento do pedículo esquerdo), M5 (pinçamento da cérvix), M6 (celiorrafia) e M7 (dermorrafia). 28

Gráfico 3 – Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) em 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), T10 (10 horas de pós-operatório) de 12 cadelas (n=6) anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada e submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento de OH eletiva 36

LISTA DE ABREVIATURAS

- ASA** – American Society of Anesthesiology
- bpm** – Batimentos por minuto
- ETCO₂** – Concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (mm/Hg)
- f**– Frequência respiratória (mpm)
- FC** – Frequência cardíaca (bpm)
- FIO₂** – Fração inspirada de oxigênio (%)
- FLK**– fentanil, lidocaína e cetamina
- IC** – Infusão contínua
- I:E** – Tempo de inspiração e expiração (segundos)
- IM** – Intramuscular
- IV** – Intravenoso
- MeLK** – metadona, lidocaína e cetamina
- Kg**- Quilograma
- mcg** – micrograma
- min**- Minuto
- mg**- Miligrama
- mpm**- Movimentos por minuto
- NMDA** – N-Metil-D-aspartato
- OH** – Ovariohisterectomia
- PAS** – Pressão arterial sistólica (mm/Hg)
- PEEP** – Pressão positiva ao final da expiração (cm H₂O)
- Plnp** – Pressão inspiratória (cm H₂O)
- SpO₂** – Saturação periférica de oxigênio (%)
- SRD** – Sem raça definida
- T °C** - Temperatura corporal (graus celsius – °C)
- UFJ** – Universidade Federal de Jataí
- VCP** – Ventilação mecânica ciclada a pressão

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a sociedade vem passando por mudanças que refletem em maior tempo de lazer e individualização do homem, o que acabou interferindo no convívio entre cães, gatos e o ser humano. Estes animais domésticos passaram a ter um contato mais próximo com os seus tutores, sendo considerados, em alguns casos, membros da família (Day, 2010; Overgaauw et al., 2020). Esta aproximação pode ser justificada por alguns benefícios mútuos, entre eles: redução do estresse, angústia e ansiedade (Friedmann; Son, 2009).

O Brasil recebe destaque por possuir a terceira maior população de animais de estimação, tendo em média 67,8 milhões de cães e 33,6 milhões de gatos (Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação, 2023). Segundo De Assis *et al.* (2020), em 2018 a estimativa era que a cidade de Jataí-GO continha 33.605 mil cães e 8.353 mil gatos, domiciliados e semidomiciliados, em seu perímetro urbano, sendo a proporção entre as populações humana, canina e felina maior que a indicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1990) para países emergentes. A maioria dos centros urbanos enfrentam dificuldades frente ao aumento da população de cães e gatos que, devido a situação de abandono, podem se tornar um problema à saúde pública e ao meio ambiente (Kim; Lee 2021; Catapan et al., 2019).

Portanto, políticas públicas são criadas visando realizar o controle populacional de cães e gatos, sendo o procedimento de castração um método amplamente empregado (Catapan et al., 2019; De Souza Campos et al., 2020). A técnica de ovariectomia (OH) acarreta em quadro de dor aguda no trans-operatório, com potencial de dor moderada no pós-operatório, sendo necessário a utilização de fármacos para o manejo da dor (Mwangi et al., 2018). A associação de fármacos de diferentes classes no protocolo é conhecida como analgesia multimodal (Pereira et al., 2022).

Desta forma, o presente estudo teve o objetivo de avaliar a analgesia durante o trans e pós-operatório de cadelas submetidas a OH eletiva, com dois diferentes protocolos de analgesia multimodal em infusão contínua.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Dor

A dor nos animais pode ser definida como uma experiência sensorial e emocional adversa, uma percepção que provoca uma resposta motora protetora que geralmente resulta em aprendizado de fuga e em alterações do padrão de comportamento espécie-específico (Kitchel, 1987). A nova atualização de 2020 define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável, podendo estar associada ou similar aquelas ocorridas em dano tecidual real ou potencial (Raja et al., 2020).

A natureza da dor é igualmente complexa em humanos e animais, embora todos os aspectos da sua experiência e expressão não sejam idênticos. A capacidade dos animais de sofrerem como seres sensíveis estão bem estabelecidas e é consagrada em lei em muitos países (Mckune et al., 2017).

O mecanismo pelo qual ocorre a percepção da dor é complexo, e passa por algumas etapas, sendo elas: transdução, transmissão, modulação, projeção e percepção. A detecção do estímulo nocivo inicia pela transdução, que transforma os estímulos ambientais térmicos, químicos ou físicos, em estímulos elétricos, para estes serem transmitidos até a medula espinhal, onde ocorre a etapa de modulação. A informação chega pelas raízes dorsais dos nervos espinhais, podendo estas inibir ou potencializar a projeção até o córtex, onde ocorre a percepção da dor. Nos casos em que o paciente está anestesiado, a última etapa não ocorre, recebendo assim o nome de estímulo nociceptivo ao invés de estímulo doloroso (Fantoni; Mastrocinque, 2012).

O bloqueio incompleto das vias sensitivas, devido ao uso isolado de anestésicos gerais, é responsável pelo aumento da intensidade da dor e do consumo de analgésicos no período pós-operatório (Oliveira et al., 2004). Dessa forma, tem sido empregada na Medicina Veterinária a associação de fármacos com propriedades analgésicas com o intuito de minimizar a dor por diferentes mecanismos farmacodinâmicos, o que se denomina analgesia multimodal (Muir iii; Wiese; March, 2003).

A finalidade da anestesia é assegurar aos pacientes submetidos à cirurgia que eles apresentem inconsciência, amnésia, relaxamento muscular e analgesia durante todo o procedimento, além de um retorno anestésico tranquilo, sem apresentar sinais de dor e assim manter este padrão ao longo do período de recuperação. Com isso, a

administração de analgésicos ao paciente antes da lesão cirúrgica, prevenindo a sensibilização central, pode resultar em estado de conforto para o paciente no período pós-cirúrgico, sendo assim considerada analgesia preemptiva (Tranquilli; Grimm, 2017; Silva F.; Silva C.; Costa, 2011).

A anestesia total intravenosa (TIVA), é uma modalidade da anestesia geral, que utiliza fármacos de diferentes classes, para realização da indução e manutenção anestésica (Raffe, 2020). O propofol, um dos fármacos amplamente utilizado na TIVA, apresenta mínimas alterações em ritmo e frequência cardíaca em cães, sendo que o tempo de recuperação e efeito colaterais são dose-dependente. Entretanto, nesta modalidade, pode ser observados depressão respiratória, sendo indicado o suporte ventilatório, principalmente quando utilizado por períodos prolongados (Suarez et al., 2012).

Em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva, observaram-se aumentos de frequência cardíaca ao longo da anestesia, sugerindo que o estímulo nociceptivo cirúrgico promove ativação simpática, com liberação de catecolaminas (Suarez et al., 2012; Vieira; Luna; Cassu, 2013; Sarturi et al., 2021).

A transição entre a analgesia durante os períodos intraoperatório e pós-operatório pode ser um desafio, principalmente nos casos de procedimento com grande estímulo doloroso. A analgesia insuficiente acarreta dor aguda no pós-operatório e é um importante fator de risco ao desenvolvimento de dor crônica (Neto; Garcia M.; Garcia B., 2015).

2.2. Fármacos opioides

Os opioides são considerados o principal recurso para o alívio da dor cirúrgica aguda. Entre outros tem-se o uso do fentanil e da metadona que são μ -agonistas puros, utilizados comumente em cães no pré, trans e pós-operatório, sendo esses fármacos de escolha quando se antecipa uma dor de intensidade moderada a grave. Os opioides de curta duração como o fentanil, alfentanil, sulfentanil e remifentanil, são comumente empregados no controle da nocicepção no intraoperatório (Fantoni et al., 1999).

O fentanil é um opioide com característica lipossolúvel e apresenta ação ultracurta, com a meia vida de curta duração após a administração em *bolus* ou infusão contínua. Porém, em infusões prolongadas acima de duas horas, pode

prolongar o período de recuperação, que se torna dependente da metabolização hepática e eliminação renal (Aguiar, 2009).

Após a administração intravenosa, o fentanil alcança a concentração plasmática de 5.0 ng/mL em aproximadamente 2,5 minutos, reduzindo de forma rápida nos primeiros 20 e de forma mais lenta após este período, quando administrado em *bolus* pela via intravenosa. Com meia-vida terminal curta ($4,5 \pm 1,5$ minutos) e depuração total do corpo de aproximadamente 80 mL/kg/minuto. A eliminação do fármaco leva em média 47 minutos (Sano et al., 2006).

O fármaco tem como vantagem uma recuperação suave. Os efeitos adversos são semelhantes aos de agonistas μ , quando administrado na dose de 5 μ /kg, IV, seguido de uma infusão contínua de 0,5 mcg/kg/min (Fantoni et al., 2012). Resultados de estudos indicam que a administração de fentanil em 0,1 ou 0,2 mcg/kg/minuto, diminuiu significativamente a taxa mínima de propofol necessária para impedir o movimento em resposta a um estímulo nociceptivo em cães (Davis et al., 2017).

A metadona é um agonista opioide μ com efeitos e potência semelhantes à da morfina. Entretanto, o isômero R(-) da metadona possui atividade μ -agonista, enquanto seu isômero S(+) é quase inativo nesse receptor. Porém, esse isômero possui ainda atividade antagonista nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Consequentemente, existe um sinergismo entre os isômeros R(-) e S(+) da metadona, o que auxilia na promoção do efeito antinociceptivo (Simoni et al., 2009; Kukanich; Wiese, 2015).

O antagonismo em receptor NMDA pode tornar a metadona um analgésico mais eficaz para dor crônica e refratária do que a morfina, e diminuir o desenvolvimento de tolerância. Outro fator relevante, é que sua farmacocinética é semelhante à morfina (Kukanich; Wiese, 2015). Em cães, a duração do efeito analgésico da metadona administrada pela via intravenosa é de 2 a 4 horas (Amengual; Leigh; Rioja, 2017), com meia vida terminal de $3,9 \pm 1,0$ horas (Ingvast-Larsson et al., 2010).

As propriedades farmacológicas da metadona a convertem em um analgésico opioide singular, uma vez que é menos suscetível à tolerância, previne hiperalgesia, e tem teoricamente uma melhor ação sobre a dor neuropática, além da comodidade posológica permitida por seu tempo de ação prolongado. No entanto, o uso de metadona deve ser feito com base no conhecimento das suas propriedades farmacológicas e um bom julgamento clínico (Neto; Garcia M.; Garcia B., 2015).

Um estudo demonstrou que, em cães, a metadona (0,3 mg/kg), produz efeitos cardiovasculares semelhante aos promovidos pela morfina quando ambas são administradas pela via intravenosa. Na medicação pré-anestésica foi utilizado acepromazina (0,05 mg/kg), a indução e manutenção foram realizadas com propofol, esta última, em infusão contínua na taxa de 0,9 mg/kg/min. O estudo ainda destaca a necessidade da monitorização contínua do sistema respiratório, especialmente com o uso do propofol em infusão contínua, associado a dose *bolus* de metadona, uma vez que existe a possibilidade de depressão respiratória grave. Além disso, foi demonstrada a eficácia da mesma no controle da dor pós-operatória após a ovariectomia por pelo menos 6 horas (Cintra et al., 2017).

Outro estudo realizado com 12 cães, adultos, da raça Beagle, sendo 4 fêmeas e 8 machos, conseguiu controlar a nocicepção durante o trans-operatório e realizar a analgesia de forma satisfatória no pós-operatório de laparoscopia para realização de biopsia hepática ou de gordura abdominal. Os animais receberam a associação de medetomidina (2,5 mcg/kg), por via intravenosa, 5 minutos antes da administração de metadona (0,3 mg/kg) ou morfina (0,3 mg/kg), pela via intravenosa, induzidas com propofol e manutenção com isoflurano. Ambos os grupos apresentaram sedação equivalente, sendo que, o grupo contendo a associação com metadona, reduziu o consumo de isoflurano durante o transanestésico, e obteve menor pontuação na escala de dor (4 Avet) com 3 horas de pós-operatório, quando comparado ao grupo contendo morfina (Raillard et al., 2017).

2.3. Fármacos não opioides com ação analgésica

A lidocaína, anestésico local do tipo amida, é comumente utilizado em anestésias multimodais (Valverde; Doherty; Hernández, 2004) para bloqueios locais, mas também apresenta efeitos antiarrítmicos, procinéticos e analgésicos quando administrados em infusão contínua por via intravenosa. Quando incluída nos protocolos de anestesia multimodal em cães, seja em dose bolus ou infusão contínua, a medicação acarreta redução da concentração alveolar mínima (CAM) dos agentes inalatórios e do requerimento de propofol (Cortopassi; Matos Junior, 2012).

É demonstrado em pacientes humanos e experimentalmente em estudos com animais de laboratório que ela tem ação analgésica para diferentes tipos de dor quando administrado de forma sistêmica. Entretanto, a sua administração não afetou o limiar térmico em gatos em uma concentração plasmática de até (4,3 µg/mL), ou o

limiar elétrico em cães (2 mg/kg, IV, *bolus* seguido de uma infusão de até 0,1 mg/kg/min) (Garcia, 2015).

É relatado que a lidocaína possui também efeitos anti-inflamatórios, que podem ser importantes na produção de analgesia, pois mediadores inflamatórios aumentam a excitabilidade neuronal. A lidocaína atua na porção interna do canal de sódio, evitando a propagação do potencial de ação através do axônio, estabilizando o estado de repouso. Entretanto, o mecanismo pelo qual a lidocaína administrada sistemicamente produz analgesia é incerto, mas sugere-se que ela apresente também uma ação em receptores de canais de Na⁺, Ca²⁺, K⁺ e o receptor NMDA (Garcia, 2015).

A cetamina é um anestésico dissociativo que possui efeitos analgésicos significativos, com alta lipossolubilidade e reduzida ligação a proteínas plasmáticas, resultando em volume de distribuição elevado (Aguiar, 2009). Este anestésico atua sobre uma grande variedade de receptores, sendo o efeito nos receptores NMDA um importante aspecto do efeito anestésico e analgésico (Wagner et al., 2002).

As doses de cetamina para bloquear receptores NMDA são consideravelmente menores do que aquelas necessárias para induzir a anestesia cirúrgica, o que explica porque este anestésico conserva propriedades analgésicas mesmo em doses sub-anestésicas (Valadão, 2009). A sua administração para efeito analgésico, é relatada pela literatura em infusão contínua utilizando doses baixas, desde 0,2 mg/kg/min (Aguiar, 2009) a 10 µg/kg/min (Cortopassi; Massone, 2009).

Também tem sido proposto que o fármaco possui atuação nos receptores glutamatérgicos não NMDA, nicotínicos e muscarínicos, opioides ($\mu > \kappa > \delta$), receptores para o ácido gama-amino-butírico do tipo A, além dos canais de sódio, cálcio e potássio. Entretanto, a interação com tais receptores para efeito analgésico, tem sido observada em concentrações plasmáticas mais elevadas (Moreno, 2012).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a analgesia trans e pós-operatória em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva, com infusão contínua de metadona, lidocaína e cetamina (MeLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK) e anestesiadas com infusão contínua de propofol.

3.2. Objetivos específicos

Avaliar e comparar a frequência cardíaca e pressão arterial sistólica durante o trans-operatório em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva, com infusão contínua analgésica de FLK ou MeLK.

Avaliar respostas frente à estímulos cirúrgicos nociceptivos no trans-operatório em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva, com infusão analgésica de FLK ou MeLK.

Avaliar a número de resgates analgésicos no pós-operatório de cadelas submetidas à ovariectomia eletiva, com infusão analgésica de FLK ou MeLK, durante 10 horas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Caracterização da área de estudo

Os animais do estudo foram provenientes da rotina do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Jataí (UFJ). O estudo contou com 12 cadelas, sem raça definida (SRD), híginas, com idade entre 1 e 8 anos, pesando de 5 a 15 Kg, com escore de condição corporal considerado ideal para o porte do paciente.

Os animais passaram por uma anamnese, exame físico geral e análise dos exames laboratoriais, sendo solicitado hemograma completo, pesquisa de hemoparasitas, creatinina, ureia, alamina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA).

Em caso de suspeita de cio e/ou prenhez o exame de ultrassonografia foi solicitado. Após a averiguação do estado geral, as pacientes foram encaminhadas ao serviço de anestesiologia veterinária para agendamento do procedimento de OH eletiva, desde que não fosse evidenciada nenhuma alteração, sendo elas classificadas como ASA I. As fêmeas foram divididas aleatoriamente, por meio de sorteio, em dois grupos contendo 6 animais cada, totalizando 12 indivíduos.

4.2. Delineamento experimental

Delineamento do procedimento anestésico

Os pacientes admitidos no estudo passaram por uma ambientação de 12 horas na sala específica para avaliação de dor. Após este período foi realizada a avaliação basal de dor por dois avaliadores que observavam e anotavam o comportamento específico e resposta do animal ao ambiente, aos avaliadores, à palpação de região abdominal, apetite (interesse por alimento), bem como frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f) e temperatura corporal ($T^{\circ}\text{C}$). Os parâmetros f , FC e $T^{\circ}\text{C}$ foram avaliados ainda dentro da baia seguindo está ordem.

Os parâmetros foram avaliados com auxílio das escalas de dor: Escala da Universidade de Melbourne (Anexo I); Escala de Glasgow (Anexo II) e Escala de Colorado (Anexo III), assim como a avaliação de sedação apoiada pela Escala de Sedação de Saponaro et al., 2013 (Anexo IV).

No dia anterior ao experimento, os animais passaram por tricotomia da região cirúrgica, do local para acesso vascular e do local para monitoração da pressão não

invasiva. Foi instituído 8 horas de jejum de sólidos, antes da realização do procedimento anestésico e cirúrgico, não sendo realizado o jejum hídrico. Após, os animais foram encaminhados ao centro cirúrgico, sendo canulada a veia cefálica do membro torácico direito, e safena lateral do membro pélvico esquerdo, ambas com o cateter 22G acoplado à torneira de três vias. A veia cefálica recebeu a dose *bolus* e infusão contínua de propofol e fluidoterapia com Ringer Lactato na taxa de 5 ml/kg/h. Já a veia safena medial foi utilizada para administração do antibiótico e analgésicos, tanto a dose *bolus* quanto a infusão contínua.

Os animais foram induzidos à anestesia geral com propofol dose dependente, até o animal entrar em plano anestésico, seguindo de infusão na taxa inicial de 0,3 mg/kg/min (Bomba de Seringa Samtronic, mod. 670T, São Paulo, SP, Brasil) até o M5 (momento de pinçamento do corpo uterino), e depois reduzida a 0,15 mg/kg/min até o término do procedimento. Quando necessário, as pacientes receberam suplementação com propofol para que o plano anestésico fosse mantido. As pacientes permaneceram sob ventilação mecânica ciclada a pressão (VCP), com pico de pressão inicial de 12 cm/H₂O, FiO₂ de 100%, relação I:E (inspiração/expiração) de 1:2, sem PEEP. No entanto, a *f* e a VCP foram ajustadas para manutenção da normocapnia.

Em seguida, as fêmeas foram posicionadas em decúbito dorsal, no qual permaneceram por 10 minutos para padronização do plano anestésico. Nesse momento foi realizada uma leitura dos parâmetros FC, T°, *f*, SpO₂ e EtCO₂, por meio do monitor multiparamétrico ALFAMED® modelo: Vita 400e, e PAS pelo método não invasivo, com o auxílio do doppler vascular e manguito adequado a circunferência do membro, denominados de M0. A divisão dos momentos cirúrgicos e os parâmetros avaliados estão disposto na Tabela 1.

Tabela 1 – Momentos, tempo cirúrgico e parâmetros avaliados em cadelas submetidas a castração sob infusão contínua de propofol e infusão analgésica de MeLK ou FLK. Determinados para aferição e avaliação dos respectivos parâmetros exemplificados, intervalo de 5 minutos entre momentos.

Momento	Tempo Cirúrgico	Parâmetros Avaliados
M0	10 minutos após a dose <i>bolus</i> do propofol e início da infusão contínua	FC, PAS, T°, <i>f</i> , SpO ₂ e EtCO ₂
M1	5 minutos após o término da administração da dose <i>bolus</i> dos fármacos analgésicos (FLK ou MeLK) e início da infusão contínua	FC, PAS, T°, <i>f</i> , SpO ₂ e EtCO ₂
M2	Incisão de pele e linha alba	FC, PAS, T°, <i>f</i> , SpO ₂ e EtCO ₂
M3	Pinçamento do pedículo direito	FC, PAS, T°, <i>f</i> , SpO ₂ e EtCO ₂
M4	Pinçamento do pedículo esquerdo	FC, PAS, T°, <i>f</i> , SpO ₂ e EtCO ₂
M5	Pinçamento do corpo uterino	FC, PAS, T°, <i>f</i> , SpO ₂ e EtCO ₂
M6	Segundo ponto da fáscia muscular abdominal	FC, PAS, T°, <i>f</i> , SpO ₂ e EtCO ₂
M7	Segundo ponto da sutura de pele	FC, PAS, T°, <i>f</i> , SpO ₂ e EtCO ₂

Fonte: Arquivo pessoal

Posteriormente, foi administrado uma dose *bolus* de lidocaína (1,5 mg/kg) e cetamina (1 mg/kg) em ambos os grupos e em seguida, as pacientes foram alocadas de forma aleatória em um dos grupos: grupo FLK (Fentanil, lidocaína e cetamina) e MeLK (metadona, lidocaína e cetamina). O grupo MeLK recebeu dose *bolus* de metadona 0,5 mg/kg IV, e o grupo FLK fentanil recebeu 5 µg/kg IV, ambas de forma lenta, em 4 minutos, seguido de infusão contínua (IC) dos fármacos e doses dispostos na Tabela 2, diluídos em 3 ml/kg/h, de NaCl 0,9%. A avaliação dos parâmetros já mencionados, denominada de M1, é realizada após 5 minutos da dose *bolus* e início da infusão contínua analgésica.

Tabela 2 – Fármacos administrados em forma de infusão contínua no grupo FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) ou MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) diluídos em 100 ml de solução de NaCl 0,9% e mantido em infusão contínua na taxa de 3 ml/kg/h em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em taxa variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva.

Fármaco	Grupos – Doses	
	FLK	MeLK
Fentanil	0,1 µg/kg/min	-
Metadona	-	4 µg/kg/min
Cetamina	10 µg/kg/min	10 µg/kg/min
Lidocaína	50 µg/kg/min	50 µg/kg/min

Fonte: Arquivo pessoal

O resgate analgésico, administrado a ambos os grupos, foi instituído com *bolus* de fentanil a 2,5 mcg/kg, diluído em solução fisiológica (na proporção de 1:1), administrado pela via intravenosa no intervalo de 30 segundos, nos casos em que ocorreram resposta positiva mediante ao estímulo cirúrgico (aumento de 20% na FC e/ou PA, de acordo com o M0). Os momentos foram separados com um intervalo de cinco minutos entre eles.

Delineamento cirúrgico

No dia anterior ao procedimento, os animais foram submetidos a uma ampla tricotomia da região abdominal, sendo esta, da cartilagem xifoide até o púbis. No dia da cirurgia, após indução anestésica (detalhada no tópico anterior), as pacientes foram posicionadas em decúbito dorsal, em calha cirúrgica, sendo realizada a antisepsia prévia de toda área tricotomizada com digliconato de clorexidina 2% solução degermante seguida por álcool 70% até a limpeza completa da pele. Prontamente, realizou-se a antisepsia definitiva de toda área tricotomizada com digliconato de clorexidina 0,5% solução alcóolica.

Em seguida, os campos operatórios foram posicionados isolando o local do acesso cirúrgico, sendo fixados com a colocação de quatro pinças backhaus. A incisão cutânea foi realizada com bisturi nº 24 na região retroumbilical, ventral mediana, realizando a dissecação do tecido subcutâneo com tesoura Metzembbaum até exposição da fáscia externa do músculo reto abdominal e identificação da linha alba. Após identificação, a parede abdominal foi elevada com o auxílio de duas pinças Allis

posicionadas paralelamente à linha alba para que fosse realizado a incisão da mesma com bisturi nº 24, estendendo a incisão cranial e caudalmente com a tesoura Mayo até a extensão da incisão de pele (Momento M2).

Cinco minutos após o momento M2, o pedículo ovariano direito foi identificado e exposto ao realizar a tração caudal e medial do corno uterino. Realizou-se um orifício no ligamento largo imediatamente caudal ao pedículo ovariano e colocou-se três pinças hemostáticas no pedículo ovariano (momento M3). Iniciando a contagem de cinco minutos, realizou-se a transecção, ligadura do pedículo com fio poliglicaprone 25 0, remoção das pinças e inspeção de hemorragia. Depois de cinco minutos do momento M3, o mesmo procedimento foi realizado no pedículo ovariano esquerdo, sendo o pinçamento do mesmo determinado de momento M4, iniciando neste a contagem de cinco minutos até a liberação para a próxima etapa.

Passado o tempo, o cirurgião realizou a transecção do ligamento largo com pinça hemostática e pinçando o corpo uterino imediatamente cranial à cérvix (momento M5) com três pinças hemostáticas, sendo realizada uma ligadura transfixante no coto uterino imediatamente cranial à cérvix com poliglicaprone 25 0 seguido da omentalização, de modo que foi iniciado a contagem dos cinco minutos a partir do pinçamento.

Após a remoção do útero e ovários, o cirurgião inspecionou a cavidade abdominal para constatar a ausência de hemorragia e, posteriormente, realizou a síntese da musculatura abdominal com poliglicaprone 25 0 em padrão Reverdin, sendo contabilizado o momento M6 no segundo ponto e iniciado a contabilização dos cinco minutos. Neste momento ainda foi realizado a síntese do subcutâneo com abolição do espaço morto com poliglicaprone 25 3-0 em padrão simples contínuo. A síntese da pele foi realizada com náilon 4-0 em padrão simples separado, sendo contabilizado o momento M7 no segundo ponto de pele. Ao término do procedimento cirúrgico, a ferida cirúrgica foi coberta com uma gaze e fita microporosa.

Pós-operatório

As avaliações de dor no pós-operatório ocorreram em todos os animais nos tempos: T2, T4, T6, T8, T10 (2, 4, 6, 8 e 10 horas após o término do procedimento cirúrgico), com o auxílio das escalas da Universidade de Melbourne, Escala de Glasgow e Escala de Colorado, e avaliação da sedação por meio da Escala de

Sedação de Saponaro et al. (2013). Sendo realizadas sempre pelos mesmos avaliadores, onde ambos desconheciam a qual grupo os animais foram alocados.

Quando necessário, os animais receberam o resgate analgésico, tendo como critério a pontuação mínima em duas ou mais escalas (do mesmo avaliador) atingidas (6 pontos na de Glasgow, 9 pontos na escala de Melbourne e 4 pontos na escala de Colorado). O resgate analgésico foi realizado com a administração de metadona na dose de 0,2 mg/kg, por via intramuscular (IM).

Além das pontuações totais das escalas de dor, foi contabilizado o tempo para o primeiro resgate analgésico. Ao final de 10 horas todos os animais receberam meloxicam na dose de 0,1 mg/kg, pela via subcutânea, seguido de mais três dias, por via oral na dose de 0,1 mg/kg com intervalo de administração de 24 horas, associado a dipirona na dose de 25 mg/kg, pela via subcutânea, seguido de mais três dias, por via oral na dose de 25 mg/kg, a cada 12 horas.

4.3. Análises de dados

A análise estatística foi realizada com auxílio do programa computacional SigmaPlot 12.0. Após a verificação da normalidade dos dados, com o teste de Shapiro-Wilk, foi realizada a análise estatística dos dados paramétricos sendo realizada com o teste T para avaliação entre grupos e Anova-RM, seguido pelo teste de Bonferroni para avaliação entre tempos, dentro de um mesmo grupo. Para os dados não paramétricos, utilizou-se o teste de Wilcoxon para comparação entre tempos em um mesmo grupo, e o teste de Mann Whitney Rank Sun Test para comparação entre grupos. Para avaliar os resgates analgésicos, trans e pós-operatório, foi utilizado o software (Prisma), empregando a análise de sobrevivência e curva de Kaplan Meyer e teste Log-rank. As análises foram desenvolvidas com significância de 5%.

4.4. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética no uso de animais da UFJ (CEUA) (protocolo 007/22).

Os tutores assinaram o Termo de Autorização para Ato Anestésico e Cirúrgico (Anexo V) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo VI), para que os pacientes participassem do estudo de avaliação de dor.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O período de adaptação instituído foi muito importante para que o animal adaptar-se ao local e aos avaliadores, reduzindo assim o estresse dos pacientes e possíveis erros durante avaliação das escalas de dor. Outros estudos relatam a importância do período de adaptação, reforçando que os pacientes tendem a ficar mais relaxados e receptivos após o período de adaptação, refletindo assim nas avaliações pós-operatórias (Alves et al., 2001; Comasseto et al., 2017).

Vale ressaltar, que os procedimentos cirúrgicos, assim como a equipe, foram padronizados visando reduzir diferenças no estímulo doloroso e tempo de cirurgia, assim como estabelecidos em outros trabalhos (Guimarães et al., 2019; Comasseto et al., 2017). Portanto, tempo médio de anestesia ficou em 91 minutos \pm 7, no grupo MeLK, e 96 minutos \pm 9, no grupo FLK. O procedimento cirúrgico teve duração de 40 minutos \pm 2, no grupo MeLK, e 41 \pm 4, no grupo FLK, não ocorrendo diferença estatística entre os grupos.

O peso médio dos animais do grupo MeLK e FLK foram 12,3 \pm 6,3kg e 11,5 \pm 8,8kg, respectivamente, não ocorrendo diferença estatística na variável. Na avaliação dos parâmetros fisiológicos no trans-operatório, foi evidenciado diferença estatística da frequência cardíaca (FC) entre os grupos em M3 (pinçamento do pedículo direito), sendo que o grupo FLK manteve uma média mais elevada quando comparada com o mesmo período do grupo MeLK, entretanto, não ocorreu diferença estatística quando comparado com o basal de cada grupo (Tabela 3). A pressão arterial sistólica (PAS) diferiu estatisticamente do basal apenas no momento M4, no grupo MeLK, não ocorrendo diferença estatística no grupo FLK (Tabela 3).

Tabela 3. Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bat/min), pressão arterial sistólica (PAS mmHg) de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva.

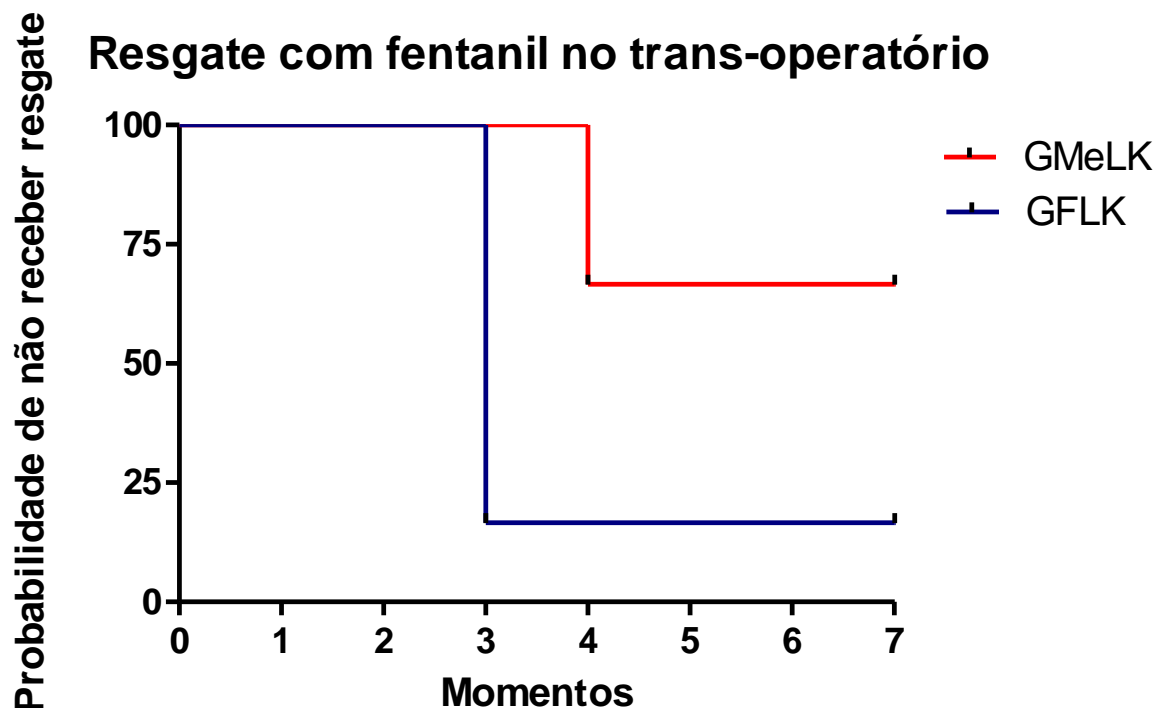
Parâmetros	FC		PAS	
	MeLK	FLK	MeLK	FLK
M0	83±20	94±21	109±10	118±7
M1	70±20	74±10	100±13	97±14
M2	63±19	72±8	100±12	96±11
M3	76±19a	108±27b	121±17	136±29
M4	66±9	85±21	130±18A	136±33
M5	60±9	78±22	120±7	115±29
M6	58±9A	74±19	106±13	108±17
M7	57±12A	82±26	104±15	111±20

Letra A na mesma coluna indica diferença com M0, ANOVA RM seguido pelo Teste Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letra minúscula na mesma linha indica diferença entre os grupos MeLK e FLK, teste T Student ($p \leq 0,05$).

Fonte: Arquivo pessoal.

No trabalho realizado por Ferreira (2021), estudo que contou com infusão contínua de fentanil, em duas doses diferentes, associado ou não ao sulfato de magnésio, para controle analgésico em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva, ocorreu um aumento significativo de PAS e FC, em todos os grupos, no momento de tração do pedículo ovariano direito, apresentando elevação dos parâmetros em pelo menos 60% dos animais participantes. Os resultados obtidos pelo autor vêm de encontro aos obtidos no presente estudo no grupo FLK, sendo que a maioria das pacientes precisaram receber suplementação analgésica neste momento (Gráfico 1).

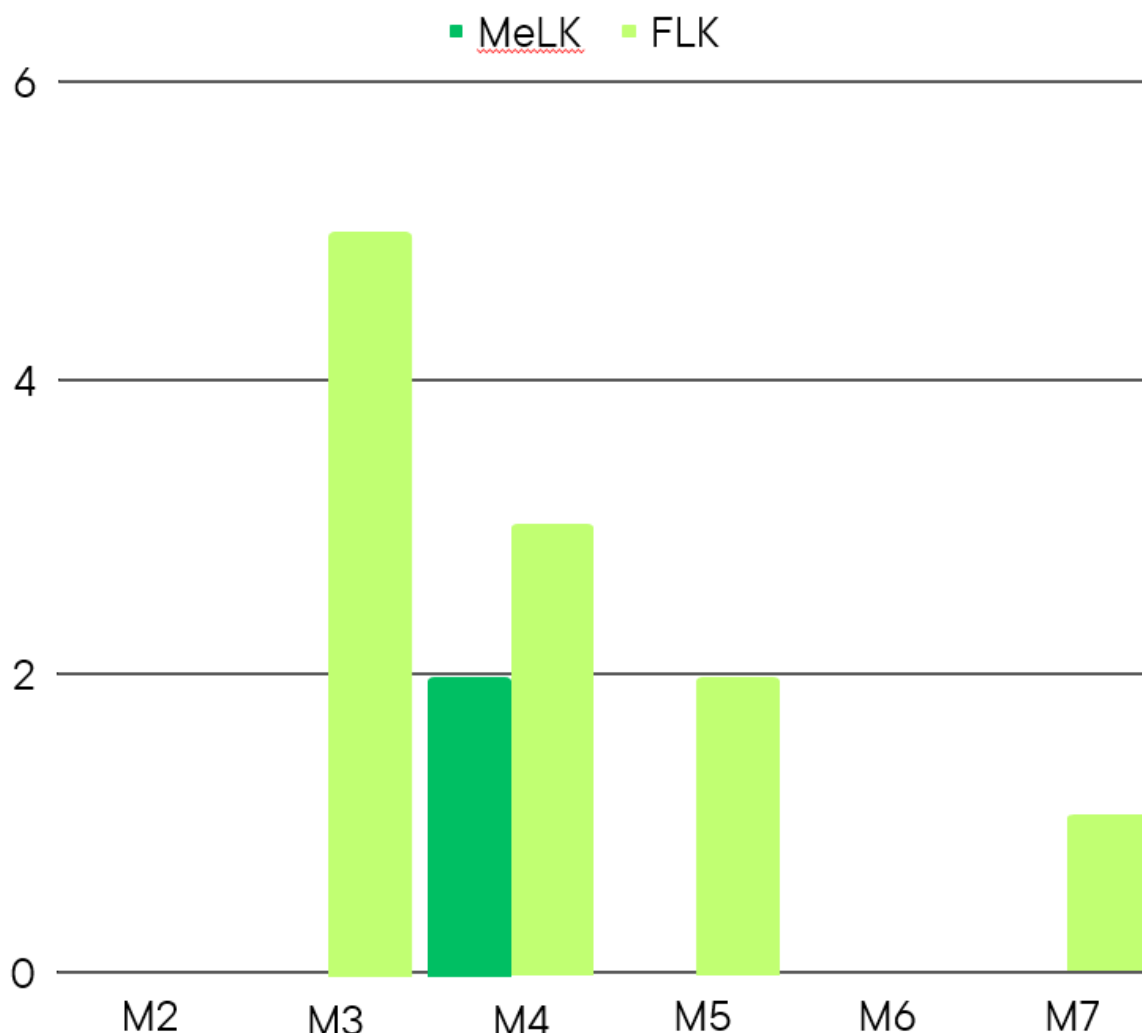
Gráfico 1. Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) em M1 (cinco minutos após *bolus* dos analgésicos), M2 (incisão de pele e linha alba), M3 (pinçamento do pedículo direito), M4 (pinçamento do pedículo esquerdo), M5 (pinçamento da cérvix), M6 (celiorrafia) e M7 (dermorrafia), de 12 cadelas (n=6) anestesiadas com infusão de propofol em dose variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva.



Fonte: Arquivo pessoal.

Na análise da curva de sobrevivência de Meyer (Gráfico 1), houve diferença significativa ($p=0,02$), sendo que, 83,33% das pacientes do grupo FLK receberam o primeiro resgate analgésico durante o momento M3, enquanto 33,34% dos animais do grupo MeLK recebeu resgate analgésico no M4, e 66,66% não necessitaram de complementação analgésica no trans-operatório.

Gráfico 2. Número de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em taxa variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) que receberam resgate analgésico durante o período transanestésico com fentanil na dose de 2,5 mcg/kg, diluído na proporção de 1:1, administrado no intervalo de 30 segundos pela via intravenosa de acordo com o momento cirúrgico, sendo eles: M2 (incisão de pele e linha alba), M3 (pinçamento do pedículo direito), M4 (pinçamento do pedículo esquerdo), M5 (pinçamento da cérvix), M6 (celiorrafia) e M7 (dermorrafia).



Fonte: Arquivo pessoal

A elevação dos parâmetros cardiovasculares pode estar relacionada ao estímulo nociceptivo durante o procedimento cirúrgico. O procedimento cirúrgico gera um quadro de dor aguda, sendo geralmente aliviada pela escolha correta dos fármacos analgésicos (Mckune et al., 2017). O fato de 83,33% das pacientes do grupo FLK necessitarem de resgate analgésico no momento do pinçamento do pedículo direito, pode estar atrelado ao maior estímulo doloroso no local. Andreoni e Hughes (2009) conseguiram manter uma estabilidade hemodinâmica nos pacientes utilizando doses elevadas de fentanil (0,5 µg/kg/min), sendo que, apenas 7% apresentaram

elevação dos parâmetros, reforçando assim, a possibilidade da dose de fentanil estar insuficiente para o estímulo gerado.

As médias mais baixas de FC, observadas no grupo MeLK (Tabela 3), já eram esperadas, visto que a metadona tem ação agonista μ , que promove estimulação vagal na medula espinhal, elevando o tônus vagal. Além disso, o fármaco ainda possui atuação em receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e alfa-2 adrenérgicos, tendo atuação no sistema cardiopulmonar, podendo causar redução da FC (Stanley et al., 1980; Cintra et al., 2017).

A frequência respiratória (f) (Tabela 4), não apresentou alteração entre os momentos e os grupos, sendo que, os animais foram mantidos em ventilação mecânica que era ajustada de acordo com os valores de oximetria e capnometria. No entanto, os valores de capnometria se diferenciaram do valor basal nos momentos M3 e M4 do grupo MeLK e nos momentos M3, M4, M5, M6 e M7 do grupo FLK, não ocorrendo diferença entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4. Valores médios e desvio padrão de frequência respiratória (f , mpm), concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂, mmHg), de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva.

Parâmetros	f		ETCO ₂		
	Momento	MeLK	FLK	MeLK	FLK
	M0	10±2	12±1	34±5	33±4
	M1	10±2	11±2	35±5	36±4
	M2	10±2	11±2	38±8	38±5
	M3	11±2	11±2	42±8A	44±6A
	M4	11±3	11±3	42±7A	44±4A
	M5	11±3	12±2	40±6	42±4A
	M6	11±3	12±2	38±6	41±1A
	M7	11±3	12±2	39±7	43±3A

Letra A maiúscula na mesma coluna, indica diferença com o basal (M0), ANOVA RM seguido pelo Teste Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letra minúscula entre as linhas, indica diferença entre os grupos MeLK e FLK, teste T Student ($p \leq 0,05$).

Fonte: Arquivo pessoal.

Mesmo havendo diferença entres os momentos nos valores de ETCO₂, em ambos os grupos, os valores médios foram mantidos dentro do esperado para animais hígidos (Hankins, 2017). O grupo FLK manteve valores médios mais elevados e por maior período.

A saturação oxihemoglobina (SPO₂) (Tabela 5), não apresentou diferença quando comparada ao basal e entre grupos, mantendo-se estável durante o procedimento. Este resultado era o esperado, visto que os animais foram mantidos em ventilação mecânica com oxigênio a 100%, sendo que, a *f* e o pico de pressão inspiratória, eram ajustados para manter estes valores dentro da normalidade (Mcdonnel; Kerr, 2017).

Tabela 5. Valores médios e desvio padrão dos valores de saturação de oxihemoglobina (SpO₂, %) no trans-operatório de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva.

Parâmetro	SPO ₂		
	Momento	MeLK	FLK
	M0	97±3	97±1
	M1	98±2	98±2
	M2	98±2	98±2
	M3	99±1	98±1
	M4	98±2	98±1
	M5	99±1	99±1
	M6	98±2	99±1
	M7	99±1	99±1

Letra A na mesma coluna indica diferença com M0, ANOVA RM seguido pelo Teste Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letra minúscula entre as linhas, indica diferença entre os grupos MeLK e FLK, teste T Student ($p \leq 0,05$).

Fonte: Arquivo Pessoal.

A temperatura corporal (T°) apresentou diferença, quando comparado com o valor basal (M0), nos momentos M1, M2, M3, M4, M5, M6 e M7, no grupo MeLK, e nos momentos M2, M3, M4, M5, M6 e M7, no grupo FLK, mesmo realizando aquecimento nas pacientes com tapete térmico, a 40 °C (Tabela 6).

Tabela 6. Valores médios e desvio padrão dos valores de temperatura corpórea (T °C, graus celsius) no trans-operatório de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva.

Parâmetro	T°	
	Momento	
	MeLK	FLK
M0	37,7±0,4	37,7±0,3
M1	37±0,6A	37,6±0,5
M2	36,8±0,5A	37,3±0,6A
M3	36,7±0,4A	37,3±0,7A
M4	36,7±0,5A	37,2±0,7A
M5	36,6±0,4A	37,1±0,8A
M6	36,5±0,5A	37±0,9A
M7	36,5±0,5A	37±0,9A

Letra A na mesma coluna indica diferença com M0, ANOVA RM seguido pelo Teste Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letra minúscula entre as linhas, indica diferença entre os grupos MeLK e FLK, teste T Student ($p \leq 0,05$).

Fonte: Arquivo Pessoal.

Existem uma gama de fatores que predispõem quadros de hipotermia intraoperatória. Estes fatores incluem a abertura da cavidade abdominal e/ou torácica, fluído de lavagem, além de fluidoterapia em temperatura ambiente (Armstrong; Roberts; Aronsohn, 2005). O presente estudo, não contou com o aquecimento prévio da fluidoterapia e a parede abdominal das pacientes permaneceram incisadas durante o procedimento cirúrgico. Outro fator que pode ter contribuído com a diminuição da temperatura no basal, é o tempo de anestesia, pois as pacientes permaneceram anestesiadas, em média, 10 minutos até o registro do parâmetro.

No estudo realizado por Redondo et al. (2012), o autor identificou uma perda de temperatura média de 2,0 °C, 0,6 °C e 0,3°C, na primeira, segunda e terceira hora, respectivamente, da realização de anestesia geral em cães. O autor ainda atrelou o tempo de espera até o início do procedimento cirúrgico, bem como, a duração do mesmo, a um dos principais fatores para declínio da temperatura corporal, sendo sugerido um período reduzido de espera e agilidade na realização do procedimento, sempre que possível.

Com relação aos resultados pós-operatórios, não ocorreu diferença entre os grupos nas avaliações das escalas (Tabela 7 e Tabela 8). A FC do grupo MeLK apresentou diferença estatística em todos os momentos, quando comparado ao M0, e nos momentos T2 e T6 quando comparado com o grupo FLK (Tabela 9). Cintra et al. (2017), sugere que o declínio da FC após o uso da metadona na dose de 0,5 mg/kg

pela via intravenosa ocorre devido a atuação do fármaco nos receptores NMDA. Não ocorreu diferença estatística entre grupos, nem com o basal, da f , mesmo as médias ficando elevadas (Tabela 9)

Tabela 7. Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para as escalas de sedação, Glasgow, Colorado, Melbourne e Resgate Analgésico (RA) (Avaliador A) em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada e submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva, durante os momentos T0, T2, T4, T6, T8 e T10.

Parâmetros	Grupos	T0	T2	T4	T6	T8	T10
SEDAÇÃO	GMeLK	0[0-0]	0[0-3]	0[0-3,5]	0[0-1,25]	0[0-1]	0[0-0]
	GFLK	0[0-0]	0[0-1,25]	0[0-0,5]	0[0-0,5]	0[0-0,75]	0[0-0]
GLASGOW	GMeLK	0[0-0]	7,5[2,75-12,25]A	6[2-14,25]A	8,5[4,5-14,25] A	8,5[4,5-14,5] A	4,5[2,75-14,25]A
	GFLK	0[0-0]	7,5[4,75-13,25]A	8[4,25-11,25]A	7[3,75-9,25]A	7[2,75-13]A	7[2,5-15,25]A
COLORADO	GMeLK	0[0-0]	6[2,75-8,5]A	3[2-9,25]A	4,5[3-10]A	6[2,75-10]A	4,5[3-10]A
	GFLK	0[0-0]	7[5,75-9,5]A	7,5[4,5-10]A	7[2,75-7,25]A	8[1,75-9,5]A	5,5[2-10,25]A
MELBOURNE	GMeLK	0[0-0]	7[4,5-9,5]A	6[2,75-11,5]A	7[4,5-10,75]A	7,5[4,5-10,5]A	7[4,5-10]A
	GFLK	0[0-0]	9,5[5,5-12,75]A	7,5[4,75-11,5]A	8[3,75-11,75]A	7,5[3,75-11,5]A	7[3,75-10]A
RA	GMeLK	0[0-0]	1[0-1]	0[0-1]	1[0-1]	1[0-1]	0[0-1]
	GFLK	0[0-0]	1[0-1]	1[0-1]	1[0-1]	1[0-1]	1[0-1]

Letra A na mesma coluna indica diferença com T0, foi realizado teste Wilcoxon ($p \leq 0,05$). Letra minúscula entre as linhas, indica diferença entre os grupos MeLK e FLK, testado com Mann-Whitney ($p \leq 0,05$).

Fonte: Arquivo Pessoal.

Tabela 8. Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para as escalas de sedação, Glasgow, Colorado, Melbourne e Resgate Analgésico (RA) (Avaliador B) em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada e submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva durante os momentos T0, T2, T4, T6, T8 e T10.

Parâmetros	Grupos	T0	T2	T4	T6	T8	T10
SEDAÇÃO	GMeLK	0[0-0]	0[0-3,5]	0[0-3,25]	0[0-1,25]	0[0-0]	0[0-0]
	GFLK	0[0-0]	0[0-1,25]	0[0-0,75]	0[0-1]	0[0-0,75]	0[0-0]
GLASGOW	GMeLK	0[0-0]	6[3,5-13]A	5,5[3,75-10,5]A	7,5[4,75-12,5]A	8[4,75-10,5]A	6[3-9]A
	GFLK	0[0-0]	7,5[3,75-9,5]A	7,5[4,75-11,5]A	7[3-11,75]A	7,5[3,5-12]A	7[2,5-15,25]A
COLORADO	GMeLK	0[0-0]	5[2-8,25]A	3[1,75-9]A	3[2-9]A	4[1,75-8,25]A	4[2,5-9,75]A
	GFLK	0[0-0]	6[2,5-7]A	5[3-8]A	7[2,75-7,25]A	4[2-9,75]A	3,5[1,75-9,75]A
MELBOURNE	GMeLK	0[0-0]	5,5[3,75-7,5]A	4[3,75-10]A	6[4,75-10,25]A	8[3,75-10,25]A	7,5[3,75-10]A
	GFLK	0[0-0]	7[3,75-10]A	7,5[4-11,25]A	7[3,25-11,5]A	8,5[3,75-10,25]A	6[2,75-10]A
RA	GMeLK	0[0-0]	0,5[0-1]	0[0-1]	0,5[0-1]	0,5[0-1]	0[0-1]
	GFLK	0[0-0]	1[0-1]	0,5[0-1]	0,5[0-1]	0,5[0-1]	0,5[0-1]

Letra A na mesma coluna indica diferença com T0, foi realizado teste Wilcoxon ($p \leq 0,05$). Letra minúscula entre as linhas, indica diferença entre os grupos MeLK e FLK, testado com Mann-Whitney ($p \leq 0,05$).

Fonte: Arquivo Pessoal.

Tabela 9. Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bpm), frequência respiratória (*f* mpm), durante o intervalo de 10 horas de pós-operatório de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada e submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva.

Parâmetros	FC		<i>f</i>		
	Momento	GMeLK	GFLK	GMeLK	GFLK
T0		127±32	120±34	33±9	36±12
T2		81±14Aa	119±26b	29±13	46±24
T4		79±24A	95±10	24±8	42±22
T6		84±21Aa	114±17b	34±33	58±34
T8		87±27A	110±21	47±39	36±8
T10		88±26A	106±15	48±32	39±16

Letra A na mesma coluna indica diferença com T0, ANOVA RM seguido pelo Teste Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letra minúscula entre as linhas, indica diferença entre os grupos MeLK e FLK, teste T Student ($p \leq 0,05$).

Fonte: Arquivo Pessoal.

A temperatura corporal dos pacientes do grupo MeLK se diferiu em todos os tempos do pós-operatório em relação ao basal, só apresentado diferença com o grupo FLK no momento T2. Vale ressaltar que a temperatura corporal dos pacientes foi se elevando de forma gradual e constante no decorrer do pós-operatório (Tabela 10).

Tabela 10. Valores médios e desvio padrão dos valores de temperatura (T°C), durante o intervalo de 10 horas de pós-operatório de cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada e submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento cirúrgico de OH eletiva.

Parâmetro	T°		
	Momento	MeLK	FLK
T0		38,4±0,3	38,3±0,5
T2		36,8±0,7Aa	38,3±0,3b
T4		36,9±0,9A	37,7±0,4
T6		37,2±1A	38,2±0,4
T8		37,5±0,7A	38,2±0,7
T10		37,8±0,6A	38,3±0,9

Letra A na mesma coluna indica diferença com T0, ANOVA RM seguido pelo Teste Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letra minúscula entre as linhas, indica diferença entre os grupos MeLK e FLK, teste T Student ($p \leq 0,05$).

Fonte: Arquivo pessoal.

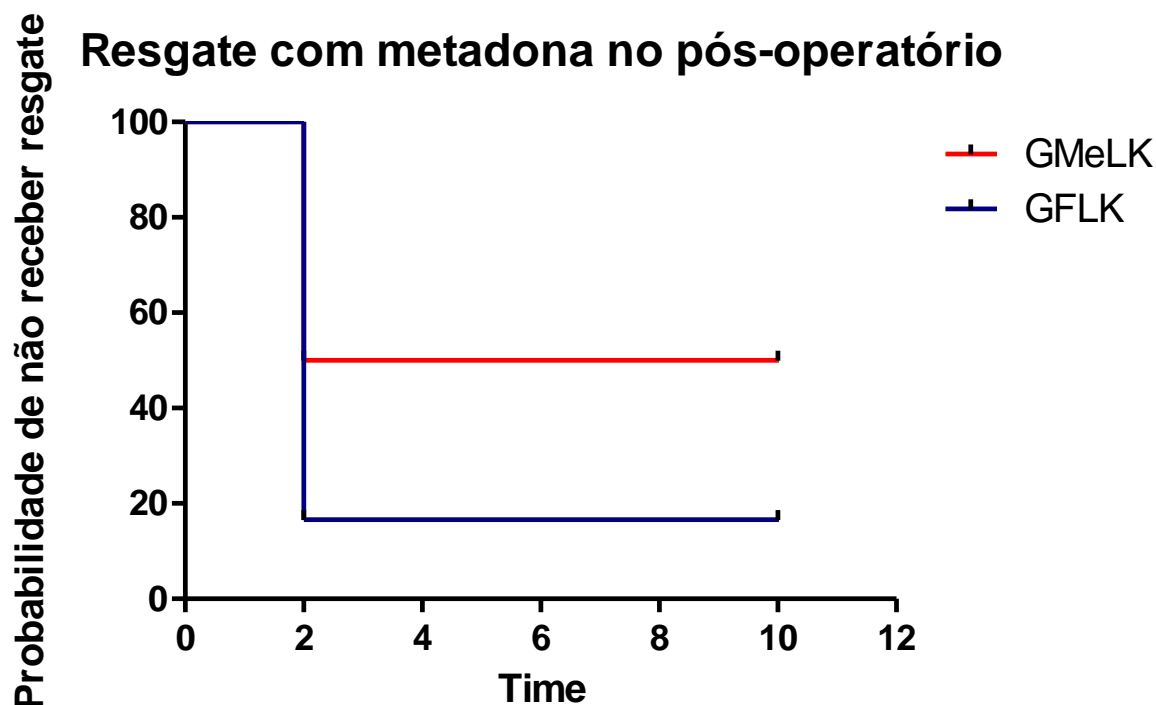
Este fato pode estar atrelado ao período de meia vida da metadona que é em média de 2 a 4 horas, quando realizada em *bolus* pela via intravenosa (Amengual; Leigh; Rioja, 2017). Alguns estudos relatam o efeito cumulativo da metadona ao longo

do tempo, no entanto, mais estudos avaliando este efeito em infusão contínua, precisam ser realizados (Gurney, 2012; Yamaoka; Auckburally, 2014).

Já o fentanil, apresenta um intervalo de meia vida de eliminação média de 45,7 minutos (Sano et al., 2006). A temperatura corporal tende a ser recuperada aos poucos no pós-operatório, por meio da ativação de mecanismos termorregulatórios, que promovem o tremor muscular e vasoconstrição periférica, que são recuperados à medida que a concentração dos anestésicos diminui (Armstrang; Roberts; Aronsohn, 2005).

Em relação ao resgate analgésico, 83,3% das pacientes do grupo FLK, necessitaram de resgate na primeira avaliação, com duas horas de pós-operatório. No grupo MeLK, 50% precisaram receber uma aplicação de metadona na dose de 0,2 mg/kg pela via intramuscular nas primeiras duas horas (Gráfico 3).

Gráfico 3. Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) em 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), T10 (10 horas de pós-operatório) de 12 cadelas (n=6) anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada e submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento de OH eletiva.



Fonte: Arquivo Pessoal.

Apenas um animal do grupo FLK não necessitou de resgate em até 10 horas de avaliação, no entanto, 50% dos animais do grupo MeLK não necessitaram de resgate durante as 10 horas de avaliação pós-operatória (Tabela 11).

Tabela 11. Número de resgates realizados no pós-operatório com metadona na dose de 0,2 mg/kg pela via intramuscular em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol em dose variada, submetidas à infusão analgésica de MeLK (metadona, lidocaína e cetamina) ou FLK (fentanil, lidocaína e cetamina) para o procedimento de OH eletiva.

TEMPOS	GMeLK	GFLK
	Número de resgates/animal	Número de resgates/animal
T0	0/6	0/6
T2	3/6	5/6
T4	2/6	3/6
T6	3/6	3/6
T8	3/6	3/6
T12	2/6	3/6

Fonte: Arquivo pessoal.

A analgesia mantida em 50% dos animais do grupo MeLK, por até 10 horas no pós-operatório, pode ser justificada pelo efeito cumulativo da metadona, que é citado em alguns trabalhos já na dose *bolus* realizado pela via intravenosa. O uso do fármaco em infusão contínua ainda necessita de mais estudo para auxiliar no estabelecimento do seu efeito cumulativo (Gurney, 2012; Yamaoka; Auckburally, 2014).

Na análise da curva de sobrevivência de Kaplan Meyer (Gráfico 3), não houve diferença significativa ($p=0,12$), sendo que, 66,7% do total de animais do estudo recebeu ao menos um resgate analgésico no período de até 10 horas (Tabela 11).

6. CONCLUSÃO

Com o presente estudo, conclui-se que ambos os grupos mantiveram estabilidade hemodinâmica durante o período transanestésico. A analgesia com infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina (FLK) não foi suficiente para abolir o estímulo nociceptivo durante o período trans-operatório de cadelas submetidas a ovariectomia eletiva. Porém, a infusão analgésica com metadona, lidocaína e cetamina (MeLK) demonstrou uma melhor efetividade no controle nociceptivo. Ambos os grupos se mostraram ineficientes para controle de dor pós-operatória, em até 10 horas, do procedimento de ovariectomia eletiva em cadelas.

7. REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO (ABINPET). **Mercado Pet 2023**. São Paulo. 2023. Disponível em: <https://abinpet.org.br/wp-content/uploads/2023/07/abinpet_folder_dados_mercado_2023_draft5.pdf>. Acesso em: 18 out. 2023.
- 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.
- ALVES, A. de S. *et al.* Emprego do antiinflamatório não esteróide ketoprofeno na analgesia preemptiva em cães. **Ciência Rural**, v. 31, p. 439-444, 2001. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782001000300012>
- AMENGUAL, M.; LEIGH, H.; RIOJA, E. Postoperative respiratory effects of intravenous fentanyl compared to intravenous methadone in dogs following spinal surgery. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 44, n. 5, p. 1042-1048, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.11.010>
- ANDREONI, V.; HUGHES J. M. L. Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, p.523-532, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00490.x>
- ARMSTRONG, S. R.; ROBERTS, B. K.; ARONSOHN, M. Perioperative hypothermia. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 15, n. 1, p. 32-37, 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2005.04033.x>
- CATAPAN, D. C. *et al.* Public policies for population management of dogs and cats and social indicators of the Curitiba Metropolitan Region in Brazil. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 13, n. 4, 2019. <https://doi.org/10.21708/avb.2019.13.4.8504>
- CINTRA, P. P. *et al.* 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**, v. 38, n. 1, p. 209-220, 2017. DOI: 10.5433/1679-0359.2017v38n1p209
- COMASSETO, F. *et al.* Correlação entre as escalas analgésicas visual, de Glasgow, Colorado e Melbourne na avaliação de dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 2, p. 355-365, 2017. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9075>
- CORTOPASSI, S. R. G.; MASSONE F. Anestesia Intravenosa. In: FANTONI, Denise Tabacchi; CORTOPASSI, Silvia Renata Gaiado. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009. Cap. 14, p. 228-236.
- CORTOPASSI, S. R. G.; MATTOS JUNIOR, E. Anestésicos Locais. In: FANTONI, Denise Tabacchi; CORTOPASSI, Silvia Renata Gaiado. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. **Elsevier**. São Paulo: Roca, 2012. Cap. 15, p. 270-271.

DAVIS, C. A. *et al.* Effect of fentanyl on the induction dose and minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 727-737, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.11.002>

DAY, M. J. One Health: the small animal dimension. **The Veterinary Record**, v. 167, n. 22, p. 847, 2010. DOI:10.1136/vr.c6492

DE ASSIS, P. R. *et al.* Population estimate of dogs and cats, domiciled or semi-domiciled, from the urban region of a town in the Midwest region of Brazil. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, 2020. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i10.8217>

DE SOUZA CAMPOS, A. C. *et al.* Ovariosalpingohysterectomy Technique Adapted in Bitches (*Canis familiaris*)-Advantages and Limitations. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 48, 2020. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.97773>

FANTONI, D. T. *et al.* Utilização de alfentanil, sulfentanil e fentanil em cães anestesiados com halotano. **Ciência Rural**, v. 29, p. 681-688, 1999. <https://doi.org/10.1590/S0103-84781999000400019>

FANTONI, D.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia da dor aguda. In: FONTONI, D. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. **Elsevier**, São Paulo, cap. 5. p. 58-72, 2012.

FERREIRA, P. S. Efeito da Administração Perioperatória do Sulfato de Magnésio em Cadelas Anestesiadas com Propofol e Fentanil Para Ovariohisterectomia. 2021. 59f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária - Patologia e Ciências Clínicas) - Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2021. <https://tede.ufrrj.br/jspui/handle/jspui/6739>

FRIEDMANN, E.; SON, H. The human-companion animal bond: how humans benefit. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 39, n. 2, p. 293-326, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.10.015>

GARCIA, E. R. Local Anesthetics. In: Grimm, K. A. *et al.* **Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones**. 5° ed. Oxford: WILEYblackwell. 2015. Cap. 17, p. 332-354.

GURNEY, M. A. Pharmacological options for intra-operative and early postoperative analgesia: an update. **Journal of Small Animal Practice**, v. 53, n. 7, p. 377-386, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01243.x>

HANKINS, S. C. Monitoramento de Pacientes Anestesiados. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Roca, cap. 4 2017.

INGVAST-LARSSON, C. *et al.* Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**; v. 37, n. 1, p. 48-56, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00476.x>

KIM, G.; LEE, H. A case study of community-based socio scientific issue program: Focusing on the abandoned animal issue. **Journal of Biological Education**, v. 55, n. 4, p. 380-394, 2021. <https://doi.org/10.1080/00219266.2019.1699150>

KITCHELL, R. Problems in defining pain and peripheral mechanisms of pain. **Journal American Veterinary Medical Association** , v. 191, p. 1195-1199, 1987.

KUKANICH, B.; WIES, A, J. Opioids. In: Grimm, K. A. et al. *Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones*. 5° ed. Oxford: WILEYblackwell. Cap. 11, p. 207-226, 2015.

MCDONNELL, W. N.; KERR, C. L. Fisiologia, Fisiopatologia e Conduta Anestésica em Pacientes com Doenças Respiratória. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Roca, cap. 27. p. 1592 - 1596, 2017.

MCKUNE, C. M. *et al.* Nociceção e Dor. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Roca, cap. 29. p. 1708 - 1720, 2017.

MORENO, J. C. D. Antagonistas de receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA). In: FANTONI, Denise Tabacchi; CORTOPASSI, Silvia Renata Gaiado. *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. Elsevier. São Paulo: Roca, 2012. Cap. 16, p. SN.

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. **American Journal of Veterinary Research**. Chicago, v. 64, n. 9, p. 1155- 1160, 2003. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.1155>

MWANGI, W. E. *et al.* A systematic review of analgesia practices in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary world**, v. 11, n. 12, p. 1725-1735, 2018.

NETO, J. O. B., *et al.* Methadone patient-controlled analgesia for postoperative pain: a randomized, controlled, double-blind study. **Journal of anesthesia**. v. 28, Issue 4, p.505-510. August 2014.

NETO, J. O. B.; GARCIA, M. A.; GARCIA, B. S. G. Revisando a metadona: farmacocinética, farmacodinâmica e uso clínico. **Rev. Dor**. v.16 n.1, São Paulo, Jan./Mar. 2015. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150012>

OLIVEIRA, C. M. B. *et al.* Cetamina e analgesia preempitiva. **Rev. Brasileira de Anestesiologia**. Rio de Janeiro, v. 54, n. 5, p. 739-752, 2004. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942004000500016>

OVERGAAUW, P. A. M. *et al.* A one health perspective on the human–companion animal relationship with emphasis on zoonotic aspects. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 11, p. 3789, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113789>

PEREIRA, F. S. *et al.* Postoperative evaluation of analgesia promoted by the use of dexmedetomidine alone and associated with morphine as an intramuscular pre-anesthetic medication in bitches submitted for ovariohysterectomy. **Ciência Animal Brasileira**, v. 22, 2022. <https://doi.org/10.1590/1809-6891v22e-68826>

RAFFE, M. R. Total intravenous anesthesia for the small animal critical patient. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 50, n. 6, p. 1433-1444, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.07.007>

RAILLARD, M. *et al.* Comparison of medetomidine-morphine and medetomidine-methadone for sedation, isoflurane requirement and postoperative analgesia in dogs undergoing laparoscopy. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 44, n. 1, p. 17-27, 2017. <https://doi.org/10.1111/vaa.12394>

RAJA, S. N. *et al.* A definição revisada de dor da Associação Internacional para o Estudo da Dor: conceitos, desafios e compromissos. **Dor**, v. 161, n. 9, pág. 1976-1982, 2020.

REDONDO, J. I. *et al.* Retrospective study of the prevalence of postanesthetic hypothermia in dogs. **Veterinary Record**, v. 171, n. 15, p. 374-374, 2012. <https://doi.org/10.1136/vr.100476>

SANO, T. *et al.* Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Vol. 33, no. p. 266–273, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00266.x>

SAPONARO, V. *et al.* Echocardiographic evaluation of the cardiovascular effects of medetomidine, acepromazine and their combination in healthy dogs. **Research in veterinary science**, v. 95, n. 2, p. 687-692, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.03.022>

SARTURI, V. Z. *et al.* Total intravenous anesthesia with propofol associated or not with remifentanyl, ketamine, or S-ketamine for laparoscopic ovariectomy in female dogs. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 45, p. 100575, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100575>

SILVA, F. L., SILVA, C. R. A., COSTA, A. P. R. Terapêutica da dor na cirurgia de cães e gatos: revisão. **Rev. Veterinária em Foco**. 2011. p. 57-75. v. 9, n. 1. Jul./dez. 2011.

SIMONI, R. F., *et al*, Eficácia do emprego da metadona ou da clonidina no intraoperatorio para controle da dor pós-operatória imediata após uso de remifentanil. **Rev. Brasileira de anestesiologia**. v. 59, n. 4, Julho-Agosto, p. 422-430. 2009. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942009000400004>

STANLEY, T. H. *et al*. Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. Canadian Anaesthetists' **Society Journal**, Toronto, v. 27, n. 1, p. 52-57, 1980.

SUAREZ, M. A. *et al*. Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 3, p. 236-244, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00700.x>

TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A., Introdução a anestesiologia e à analgesia. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Roca, Cap. 1. p. 29 - 47, 2017.

VALADÃO, C. A. A. Anestésicos Dissociativos. In: FANTONI, Denise Tabacchi; CORTOPASSI, Silvia Renata Gaiado. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009. Cap. 15, p. 237-245.

VALVERDE, A.; DOHERTY, T. J.; HERNANDEZ, J. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. Philadelphia, v. 31, n. 4, p. 264-271, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2004.00165.x>

VIEIRA, F. A. F.; LUNA, S. P. L.; CASSU, R. N. Propofol ou propofol/cetamina na anestesia por infusão contínua intravenosa em cães. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. São Paulo, v. 35, n. 2, p. 197-204, 2013.

WAGNER, A. E. *et al*. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. v. 221, n. 1, p. 72-75, 2002. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.72>

WHO. **Guidelines for dog population management**. Genebra, World Health Organization, 1990.

YAMAOKA, T. T.; AUCKBURALLY, A. Analgesia in veterinary patients-opioids part two. **The Veterinary Nurse**, v. 5, n. 1, p. 42-47, 2014. <https://doi.org/10.12968/vetn.2014.5.1.42>

ANEXO I

ESCALA DE DOR DE MELBURNE

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

Pontuação resgate: 9

Anexo II
Escala comportamental de Glasgow

A. Olhe para o cão no canil:**I. O cão está:**

Quieto	0
Choramindo	1
Gemendo	2
Gritando	3

II. O cão está para a ferida/ área dolorosa

Ignorando	0
Olhando	1
Lambendo	2
Esfregando	3

B. Retire o animal do Canil:**III. Quando o cão levanta/caminha está:**

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

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

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

D. No geral:**V. O cão está:**

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

VI. O Cão está:

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

Pontuação resgate: 6/24

Anexo III

ESCALA DO COLORADO

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

Pontuação resgate: 4

ANEXO IV

Escala de Sedação de Saponaro

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

ANEXO V

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA ATO ANESTÉSICO E CIRÚRGICO

Eu, _____,
portador(a) do RG/CPF _____, proprietário(a) do paciente
_____, da espécie _____, raça _____,
sexo _____, idade _____, pelagem _____, prontuário
(RG-HV número) _____, autorizo a realização do(s) procedimento(s)
anestésico(s) julgados necessários para a realização do procedimento
_____, para fins de ordem legal, declaro de fui
esclarecido(a) pelo Médico(a) Veterinário(a) do quadro clínico do meu animal, e que
estou ciente dos riscos inerentes a quaisquer práticas anestésicas durante ou após o
procedimento citado, estando a equipe profissional isenta de quaisquer
responsabilidades decorrentes de tais riscos. **Autorizo** ainda quaisquer práticas
anestésicas e/ou cirúrgicas adicionais que necessitem ser executadas em benefício do
paciente, nada podendo reivindicar em qualquer momento, dando assim plenos
poderes aos Médicos Veterinários para fazê-las com a minha concordância.

Declaro ainda aceitar a responsabilidade pelos custos decorrentes de tais
intervenções. Outrossim, declaro que as especificações do animal de minha
propriedade acima relacionadas estão corretas e condizem com a verdade. Dato e
assino o presente documento.

Jataí, ____ de _____ de _____.

Horário de retirada do animal: _____ horas _____ minutos.

Assinatura do responsável

ANEXO VI

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Avaliação de dois protocolos de anestesia total intravenosa para analgesia multimodal em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva

Nome do pesquisador principal: Clóvis Junior Chimin Chafes

Razão social da UFJ e número de protocolo na CEUA: 007/22

Objetivos do estudo: Avaliar os parâmetros cardiorrespiratórios e efeitos analgésicos da infusão de MeLK (metadona, cetamina e lidocaína) e FLK (Fentanil, cetamina e lidocaína), em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol e submetidas à ovariectomia (OH) eletiva, preconizando a avaliação dos parâmetros fisiológicos no período transoperatório e a avaliação de dor utilizando quatro escalas multidimensional no período pós-operatório, por até 10 horas.

Procedimentos a serem realizados com os animais: Os animais serão recebidos 24 horas antes do procedimento cirúrgico, e ficarão acomodados na sala de avaliação de dor para a ambientalização, onde receberão alimento e água. Previamente ao procedimento, permanecerão 8 horas em jejum sólido e não farão jejum hídrico. Após a indução anestésica com propofol, serão mantidos em infusão contínua com propofol, após serão colocados na infusão contínua com o fármaco referente ao seu grupo. O procedimento cirúrgico de OSH e as avaliações transanestésicas dos parâmetros fisiológicos serão executados, e no final, os animais serão novamente realocados para a sala de avaliação de dor, onde será realizada uma avaliação de dor com a Escala da Universidade de Melbourne, Escala de Glasgow e Escala de Colorado, e avaliação da sedação por meio da Escala de Sedação de Saponaro et al. (2013)., nas 10 horas de pós-operatório. Os animais receberão o resgate analgésico quando a pontuação mínima em duas ou mais escalas (do mesmo avaliador) forem atingidas (6 pontos na de Glasgow, 9 pontos na escala de Melbourne e 4 pontos na escala de Colorado). Caso necessitem de resgate analgésico, será realizada aplicação de metadona, e ao final das 10 horas todos receberão medicação analgésica (dipirona e meloxicam). Na alta, o paciente receberá uma receita com a prescrição de analgésicos e anti-inflamatórios para casa.

Potenciais riscos para os animais: Os riscos que os animais que participarão do estudo estarão submetidos, são os riscos anestésicos e cirúrgicos como em qualquer outro procedimento cirúrgico eletivo.

Benefícios: Os animais que participarão do estudo poderão se beneficiar da cirurgia ovariohisterectomia realizada com protocolos analgésicos, auxiliando assim no controle populacional de caninos e redução de animais nas ruas. No geral, o estudo pretende trazer ganho à comunidade científica com dados e informações que indiquem qual ou quais protocolos infusão contínua que favorecem a melhor analgesia e segurança em cadelas submetidas à OH. Assim, outros animais que sejam submetidos a este procedimento no futuro, recebam os protocolos de infusão contínua com segurança e eficácia para a espécie.

Sua autorização para a inclusão do(s) seu(s) animal(is) nesse estudo é voluntária. Seu(s) animal(is) poderá(ão) ser retirado(s) do estudo, a qualquer momento, sem que isso cause qualquer prejuízo a ele(s).

A confidencialidade dos seus dados pessoais será preservada.

Os membros da CEUA ou as autoridades regulatórias poderão solicitar suas informações, e nesse caso, elas serão dirigidas especificamente para fins de inspeções regulares.

O Médico Veterinário responsável pelo(s) seu(s) animal(is) será o (a) Dr. (a) Clóvis Junior Chimin Chafes, inscrito(a) no CRMV/SC sob o nº 11183. Além dele, a equipe do Pesquisador Principal também se responsabilizará pelo bem-estar do(s) seu(s) animal(is) durante todo o estudo e ao final dele. Quando for necessário, durante ou após o período do estudo, você poderá entrar em contato com o Pesquisador Principal ou com a sua equipe pelos contatos:

Tel. de emergência: 64 9 9967-2803

Equipe: Douglas Regalin, Bruna Ditzel da Costa Regalin, Jéssica Bueno Guimarães, Ludimilla Cristina Teles Martins, Thiago Andre Salvitti de Sá Rocha, Leuton Scharles Bonfim, Bruno Costa Pereira.

Endereço: Rodovia BR 364 km 192 nº 3800 – Regional Jataí

Telefone: 3606-8324; 64 99967-2803

Quando for necessário, durante ou após o período do estudo, você poderá entrar em contato com a Comissão de Ética no Uso de Animais/UFG pelo telefone (62) 3521-1876 ou pelo e-mail ceua.ufg@gmail.com.

Este termo segue o recomendado pela Resolução Normativa CONCEA no 22, de 25 de junho de 2015.

Nome do Animal: _____ RG: _____ Espécie: _____

Sexo: _____ Raça: _____ Idade: _____ Pelagem: _____

Proprietário: _____

Jataí, ____ de _____ de _____.

Assinatura do responsável