

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUIZ CARLOS DA LUZ

ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EM CADELAS SUBMETIDAS À
MASTECTOMIA TOTAL UNILATERAL

CURITIBA

2015

LUIZ CARLOS DA LUZ

ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EM CADELAS SUBMETIDAS À
MASTECTOMIA TOTAL UNILATERAL

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre em Ciências
Veterinárias, no Programa de Pós-Graduação em
Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias,
da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Guilherme
D'Otaviano de Castro Vilani

CURITIBA

2015

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada “ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EM CADELAS SUMETIDAS À MASTECTOMIA TOTAL UNILATERAL” apresentada pelo Mestrando **LUIZ CARLOS DA LUZ** declara ante os méritos demonstrados pelo Candidato, e de acordo com o Art. 79 da Resolução nº 65/09–CEPE/UFPR, que considerou o candidato APTO para receber o Título de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Ciências Veterinárias.

Curitiba, 29 de julho de 2015

Professor Dr. Ricardo Guilherme de Castro Vilani
Presidente/Orientador

Professora Dra. Celina Tie Duque Nishimori
Membro

Professor Dr. Juan Carlos Duque Moreno
Membro

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me ajudaram nesta árdua caminhada. A quem me ajudou no processo seletivo, a quem ficou ao meu lado durante aulas, a quem me ajudou na disciplina mais complicada, a quem me ajudou na qualificação, a quem me ajudou muito no projeto, a quem me deu força e compreensão durante momentos difíceis, a quem me ajudou a seguir em frente, a quem me ajudou a tornar este trabalho realidade, meu sincero muito obrigado!

*Desata o laço
Aperta o passo
A cidade apaga
A luz apaga
Mas o fogo em teu peito me conduz*

RESUMO

Pacientes com neoplasias mamárias sofrem de dor tanto pela própria neoplasia quanto pelo seu tratamento cirúrgico, a mastectomia. A mastectomia é um procedimento cirúrgico bastante agressivo que frequentemente causa sensibilização central devido a estímulos repetidos aos nociceptores periféricos, levando, conseqüentemente, à dor neuropática. Tendo em vista maior conforto e qualidade na cirurgia e na recuperação destes pacientes, faz-se necessário o uso de um protocolo analgésico adequado ao nível de dor ao qual o paciente é submetido, considerando tanto a doença quanto o procedimento. Os opioides apresentam-se como uma boa alternativa, uma vez que apresentam potente atividade analgésica e estabilidade hemodinâmica durante a manutenção da anestesia, além de diminuir a dose necessária de propofol para a manutenção. São escassos os estudos que envolvem a utilização de anestesia intravenosa total com propofol associada à infusão contínua de opioides bem como outras técnicas analgésicas para mastectomia em cães. Por isso, são necessários estudos que avaliem a eficácia analgésica destes opioides tanto no transoperatório como no pós-operatório e a sua influência no requerimento de propofol para a manutenção do plano anestésico, proporcionando alívio da dor aos animais e redução do volume de anestésico utilizado durante a cirurgia. Os opioides apresentam-se como uma boa alternativa, uma vez que apresentam potente atividade analgésica e estabilidade hemodinâmica durante a manutenção da anestesia, além de diminuir a dose necessária de propofol para a manutenção. A pesquisa foi dividida em 2 etapas. A primeira avaliou e comparou a associação de fentanil, alfentanil, sufentanil e remifentanil com propofol em mastectomia unilateral em cães. A segunda avaliou e comparou a associação de fentanil, cetamina e lidocaína ou a peridural alta com ropivacaína e morfina com propofol em mastectomia unilateral em cães. Quando comparado com a infusão de fentanil, as infusões de sufentanil e alfentanil reduziram o requerimento de propofol. Sufentanil, alfentanil e remifentanil permitiram reduzir o requerimento de propofol precocemente, indicando a possibilidade da não realização de um bolus inicial. O remifentanil esteve associado a menores escores de dor durante as primeiras 24 horas após a cirurgia quando comparado ao fentanil e ao alfentanil.

Palavras-chave: TIVA, dor, mastectomia, cão, analgesia.

ABSTRACT

Patients with breast cancer suffer from pain originated from neoplasia and for their surgical treatment, mastectomy. Mastectomy is a very aggressive surgical procedure that often causes central sensitization due to repeated stimuli to the peripheral nociceptors, leading consequently to neuropathic pain. Looking for comfort and quality during surgery and recovery of these patients, it is necessary to use an appropriate analgesic protocol considering the level of the pain which the patient is subjected, considering both disease and the procedure. Opioids are presented as a good alternative, since they have potent analgesic activity and hemodynamic stability during maintenance of anesthesia as well as they decrease the required dose of propofol for maintenance. There are few studies involving the use of total intravenous anesthesia with propofol associated with continuous infusion of opioid analgesics, as well as other analgesic techniques for mastectomy in dogs. Therefore, studies are needed to evaluate the analgesic effectiveness of opioids both during surgery and in the postoperative period and its influence on propofol requirement for the maintenance of anesthesia, providing pain relief and reducing the volume of anesthetic used during surgery. Opioids are presented as a good alternative, since they have potent analgesic activity and hemodynamic stability during maintenance of anesthesia as well as they decrease the required dose of propofol for maintenance. The research was divided into two stages. The first evaluated and compared the association of fentanyl, alfentanil, sufentanil and remifentanil with propofol for unilateral mastectomy in dogs. The second evaluated and compared the association of fentanyl, ketamine and lidocaine or high ropivacaine and morphine epidural with propofol for unilateral mastectomy in dogs. When compared with fentanyl infusion, the infusion of sufentanil and alfentanil reduced propofol application. Sufentanil, alfentanil and remifentanil have reduced the propofol requirement earlier, indicating the possibility of avoiding a loading dose. The remifentanil was associated with lower pain scores during the first 24 hours after surgery when compared to fentanyl and alfentanil. No difference was observed in the propofol requirement using cranial morphine ropivacaine epidural analgesia or continuous intravenous infusion of remifentanil, ketamine and lidocaine in dogs underwent mastectomy. However, the anesthetic recovery was faster and the application of analgesic rescues was lower when used intravenous technique.

Keywords: TIVA, pain, mastectomy, dog, analgesy,

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1.1 - Taxa média de infusão de propofol associado com fentanil (FG, n=7), alfentanil (AG, n=7), sufentanil (SG, n=6) ou remifentanil (RG, n=7) durante cirurgia de mastectomia total unilateral em cadelas..... 51
- FIGURA 2.1 - Taxa média de infusão de propofol associada a analgesia peridural cranial com ropivacaína e morfina (EPI, n= 14) ou remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, n=14), durante cirurgia de mastectomia total unilateral em cadelas..... 71

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.1 - Parâmetros fisiológicos analisados durante cirurgia de mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, n=14) ou bloqueio epidural com ropivacaina e morfina (EPI, n=14). Média \pm DP.....	51
TABELA 1.2 - Tempos (minutos, média \pm DP) nos estágios de recuperação de cirurgia de mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com fentanil (FG, n=6), alfentanil (AG, n=7), sufentanil (SG, n=6) ou remifentanil (RG, n=7).....	52
TABELA 1.3 - Média (alcance) da Escala de Dor da Universidade de Melbourne (EDUM), e número de resgates analgésicos requeridos após cirurgia de mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com fentanil (FG, n=7), alfentanil (AG, n=7), sufentanil (SG, n=6) ou remifentanil (RG, n=7).....	52
TABELA 2.1 - Parâmetros fisiológicos analisados durante cirurgia de mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, n=14) ou bloqueio epidural com ropivacaina e morfina (EPI, n=14). Média \pm DP.....	72
TABELA 2.2 - Dados do equilíbrio ácido-básico e eletrolítico durante a cirurgia de mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, n=14) ou bloqueio epidural com ropivacaina e morfina (EPI, n=14). Média \pm DP.....	73
TABELA 2.3 - Tempos dos estágios de recuperação de cirurgia de mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, n=14) ou bloqueio epidural com ropivacaina e morfina (EPI, n=14). Minutos, média \pm DP.....	73

TABELA 2.4	Algometria na região das mamas torácicas (proximal), médias e inguinais (distal) após mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, n=14) ou bloqueio epidural com ropivacaina e morfina (EPI, n=14). Média \pm DP.....	74
TABELA 2.5	Média (alcance) da Escala de Dor da Universidade de Melbourne (EDUM), da Escala de Dor Composta de Glasgow (EDRG) e número de resgates analgésicos requeridos após mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, n=14) ou bloqueio epidural com ropivacaina e morfina (EPI, n=14).....	74

SUMÁRIO

1. Introdução Geral.....	12
1.1 Objetivos Gerais.....	15
1.2 Objetivos Específicos.....	15
2. Controle da dor em cadelas submetidas a mastectomia – Revisão de Literatura.....	17
2.1 Fisiopatologia da dor oncológica.....	17
2.2 Avaliação da dor.....	21
2.3 Fármacos e técnicas analgésicas transoperatórios.....	26
2.3.1 Opioides.....	26
2.3.2 Cetamina.....	30
2.3.3 Lidocaína.....	32
2.3.4 Bloqueios loco-regionais	32
2.4 Referências.....	34
3. Infusão contínua de fentanil, alfentanil, sufentanil ou remifentanil durante anestesia intravenosa total com propofol em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral.....	39
3.1 Resumo.....	39
3.2 Introdução.....	41
3.3 Material e Métodos.....	43
3.3.1 Animais.....	44
3.3.2 Anestesia.....	44
3.3.3 Monitoração.....	46
3.3.4 Análise estatística.....	47
3.4 Resultados.....	48
3.5 Discussão.....	52
3.6 Referências.....	57
4. Comparação da infusão contínua de remifentanil, lidocaína e cetamina com analgesia peridural cranial em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral.....	61
4.1 Resumo.....	61
4.2 Introdução.....	63
4.3 Material e Métodos.....	65
4.3.1 Animais.....	65
4.3.2 Anestesia.....	65
4.3.3 Monitoração.....	68
4.3.4 Análise estatística.....	70
4.4 Resultados.....	71
4.5 Discussão.....	75
4.6 Referências.....	80

1. INTRODUÇÃO

O tumor mamário representa cerca de 52% das neoplasias em cães, sendo metade deles malignos. O tratamento normalmente indicado é a mastectomia parcial ou total, com a excisão cirúrgica de gânglios linfáticos regionais (axilares e inguinais), caso estejam comprometidos (Queiroga e Lopes, 2002).

A mastectomia é um procedimento cirúrgico bastante invasivo, causando frequentemente sensibilização central à dor por estímulos repetitivos dos nociceptores periféricos. Esses estímulos constantes promovem a liberação de glutamato e neuropeptídeos provenientes das fibras nervosas aferentes, ocorrendo a ativação dos receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA), e posteriormente NMDA, responsáveis por aumentar a permeabilidade da célula ao cálcio, sódio e fosfato. Dessa forma há aumento da excitabilidade dos neurônios nociceptivos da medula e dos neurônios de projeção, o que causa a sensibilização central (Silva, 2011). A dor neuropática, oriunda da sensibilização de neurônios centrais, é caracteristicamente crônica, porém também pode ser observada em casos agudos tais como trauma e pós-cirúrgico (Tripana *et al.*, 2007). Pacientes com neoplasias mamárias apresentam dor pelo crescimento e invasão tumoral em si, mas também decorrente do procedimento cirúrgico, necessitando de adequada analgesia durante o período trans e pós-operatório.

Como a mastectomia total unilateral inicia-se na região torácica, a analgesia deve compreender as regiões torácica, abdominal e inguinal. A anestesia peridural cranial é utilizada rotineiramente na medicina e tem sido

mais frequentemente utilizada na medicina veterinária, demonstrando boa eficácia analgésica, além de segurança em relação a parâmetros cardiovasculares e respiratórios. Esta técnica consiste em injetar um maior volume de anestésico local no espaço peridural lombo-sacro para que o bloqueio resultante atinja regiões mais craniais do organismo do paciente (Tamanho, 2009).

Os opioides também são uma boa opção para o controle da dor em mastectomias, uma vez que apresentam uma potente atividade analgésica e estabilidade hemodinâmica durante a manutenção da anestesia. A meperidina e morfina têm sido substituídas por opioides intravenosos mais potentes e de ação curta, como o fentanil, sufentanil, alfentanil e remifentanil (Oliveira *et al.*, 2007; Bajwa *et al.*, 2010). Na última década as infusões contínuas de lidocaína e baixas doses de cetamina têm sido associadas a opioides pelas suas atividades analgésica e anti-hiperalgésica, tanto no momento do procedimento cirúrgico quanto no pós-operatório (Bajwa *et al.*, 2010; Pypendop e Ilkiw, 2005). As infusões intravenosas de opioides, associadas ou não à cetamina e à lidocaína, são a base analgésica da Anestesia Intravenosa Total (TIVA, abreviação do termo em inglês *Total Intravenous Anesthesia*).

A TIVA é uma técnica na qual tanto a indução quanto a manutenção da anestesia são realizadas somente com a utilização de fármacos intravenosos, de modo a promover todos os componentes essenciais da anestesia geral com o uso de agentes específicos. É uma prática que tem sido cada vez mais utilizada e preconizada na medicina veterinária, sendo uma alternativa à anestesia inalatória (Oliveira *et al.*, 2007; Seliskar *et al.*, 2007; Tsai *et al.*, 2007). Dentre as principais vantagens desta técnica, pode-se destacar a ausência de

poluição ambiental; maior estabilidade hemodinâmica, com efeitos cardiovasculares menos pronunciados e redução da resposta adrenérgica ao estímulo cirúrgico com redução na concentração de catecolaminas circulantes (Zacheu, 2004); recuperação mais tranquila da anestesia (Tsai *et al.*, 2007); decréscimo no consumo de oxigênio (Bajwa *et al.*, 2010); e diminuição da incidência de náusea e vômito pós-operatórios (Lee *et al.*, 2011).

O principal fármaco utilizado em protocolos de TIVA é o propofol, cuja utilização é vantajosa pelas suas características farmacocinéticas de rápida biotransformação e mínimos efeitos cumulativos, o que faz com que a indução e a recuperação sejam rápidas, mesmo após longos períodos de infusão (Gimenes *et al.*, 2011). Este fármaco causa hipnose e eficiente relaxamento muscular. Entretanto, não apresenta propriedades analgésicas significativas, tornando necessário o uso de agentes analgésicos suplementares durante a TIVA (Bajwa *et al.*, 2010).

Após uma revisão acerca do controle da dor durante mastectomias em cadelas, essa dissertação apresentará dois artigos científicos. O primeiro é intitulado “Infusão contínua de fentanil, alfentanil, sufentanil ou remifentanil durante anestesia intravenosa total com propofol em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral” e tem por objetivo comparar clinicamente os efeitos dos quatro opioides intravenosos associados a infusão contínua de propofol, especialmente quanto ao requerimento de propofol e analgesia pós-operatória. O segundo é a “Comparação da infusão contínua de remifentanil, lidocaína e cetamina com a analgesia peridural cranial em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral” e tem por objetivo comparar o requerimento do propofol, os efeitos em parâmetros fisiológicos cardiovasculares e respiratórios

e a qualidade da analgesia trans e pós-operatória entre essas duas técnicas analgésicas.

1.1 Objetivos Gerais

O objetivo geral deste trabalho é avaliar a utilização da infusão contínua de propofol na manutenção anestésica de cadelas submetidas à cirurgia de mastectomia total unilateral, relatando:

- I) Variação da taxa de infusão do propofol quando associado a técnicas analgésicas;
- II) Qualidade da anestesia;
- III) Duração e qualidade da recuperação anestésica;
- IV) Variação dos parâmetros fisiológicos cardiovasculares e respiratórios;
- V) Qualidade da analgesia trans e pós-operatória;

1.2 Objetivos Específicos

Desse modo, o estudo objetiva, de maneira específica:

- a) Avaliar e comparar a qualidade da anestesia, a recuperação anestésica, os parâmetro fisiológicos e analgesia nas infusões contínuas de fentanil, alfentanil, sufentanil e remifentanil nas anestésias por infusão contínua de propofol em cirurgias de mastectomia total unilateral;
- b) Avaliar e comparar a qualidade da anestesia, a recuperação anestésica, os parâmetro fisiológicos e analgesia na infusão contínua da associação de

remifentanil, lidocaína e cetamina ou a peridural cranial com ropivacaína e morfina nas anestésias por infusão contínua de propofol em cirurgias de mastectomia total unilateral.

2. CONTROLE DA DOR EM CADELAS SUBMETIDAS À MASTECTOMIA – REVISÃO DE LITERATURA

Incontestavelmente, a mastectomia é um procedimento doloroso, necessitando de técnicas analgésicas adequadas para tal (Slatter, 2007). Além disso, em seres humanos sabe-se que a dor é um sintoma comum em pacientes com câncer, ocorrendo em 90% dos pacientes em alguma fase durante a doença (Laird *et al.*, 2008). A literatura sobre dor oncológica em veterinária ainda é relativamente escassa, assim como informações sobre diagnóstico e tratamento dessa dor. Apesar disso, é muito provável que os pacientes veterinários também apresentem dor (Looney, 2010).

A dor oncológica possui várias origens, podendo ser aguda ou crônica. A dor oncológica com característica aguda é resultado de procedimentos para tratamento do câncer, tais como cirurgias e radioterapia. Já a dor crônica ocorre por invasão tecidual com comprometimento de terminações nervosas, metástase e síndrome paraneoplásica (Looney, 2010).

2.1. Fisiopatologia da dor oncológica

O processo da nocicepção envolve, basicamente, quatro fases: transdução, transmissão, modulação e percepção. Na transdução, um estímulo físico é transformado em atividade elétrica em neurônios periféricos por meio da ativação de nociceptores termomecânicos de alto limiar presentes em suas membranas plasmáticas. Na segunda fase, denominada transmissão, o estímulo elétrico gerado será propagado pelo axônio neuronal até o corno

dorsal da substância cinzenta na medula espinhal. Após a sinapse dos neurônios periféricos com os centrais ocorre a modulação da condução nervosa, em que receptores opioides presentes na medula espinhal, mediados pela ativação de opioides endógenos ou exógenos, irão modular a intensidade dos impulsos nervosos a serem propagados em direção ao encéfalo. Finalmente, ocorre a percepção da dor, através do envio desta informação até o tálamo e posterior distribuição do estímulo nociceptivo para o córtex cerebral (Serpel, 2005).

A mastectomia, por se tratar de um procedimento bastante agressivo e pelos pacientes possivelmente já carregarem consigo algum grau de dor oriunda do câncer, pode frequentemente causar sensibilização central por estímulos repetitivos dos nociceptores periféricos. Os estímulos intensos e constantes promovem liberação de glutamato e neuropeptídeos provenientes das fibras nervosas aferentes, o que ocasiona a ativação dos receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA), e posteriormente dos receptores N-metil D-Aspartato (NMDA) (Silva, 2011).

O receptor NMDA está envolvido em inúmeros processos como nocicepção e plasticidade no sistema nervoso central (Foster e Fagg, 1987). Um dos fatores mais distintos do receptor NMDA é o bloqueio voltagem-dependente de seu canal iônico pelo íon Mg^{2+} em uma localização próxima à face intracelular do receptor (Mayer *et al.*, 1984). Durante o potencial de repouso e na presença de concentrações normal de Mg^{2+} extracelular, o canal iônico encontra-se bloqueado e a ligação de glutamato e glicina ao receptor NMDA promove pouco a nenhum influxo de íons. Com a despolarização da membrana celular pela ativação de outros receptores, como o receptor AMPA,

este bloqueio é desfeito devido ao desaparecimento da eletronegatividade que mantem o íon Mg^{2+} em seu local de bloqueio na subunidade NR2, permitindo o influxo de cálcio e sódio pelo canal iônico quando na presença de glutamato e glicina (Foster e Fagg, 1987; Mion e Villevieille, 2013).

A ativação de receptores NMDA depende da ocorrência de eventos específicos na fenda sináptica, fazendo com que seja um receptor de ativação mais lenta que o receptor AMPA, também presente de maneira abundante no sistema nervoso central. Este último, de ativação mais rápida, é responsável por grande parte da atividade excitatória inicial na medula espinhal (Mion e Villevieille, 2013). A ativação do receptor NMDA na membrana pós-sináptica gera despolarização desta e grande influxo de cálcio para o citoplasma, aumentando marcadamente sua concentração no meio intracelular. O cálcio, por sua vez, encontra grande quantidade de complexos de transdução associados ao receptor NMDA. A ativação destes complexos gera cascatas de transdução intracelulares que produzem efeitos duradouros na função sináptica e estrutura neuronal, promovendo ampliação do sinal nociceptivo aferente e projeção deste para demais segmentos medulares, fenômeno denominado sensibilização medular (Blanke e Vandongen, 2009).

Após a ativação primária do receptor NMDA, uma série de mecanismos de amplificação do sinal aferente toma lugar. Primeiramente, a fosforilação do receptor NMDA pela proteína quinase C (PKC) inibe o bloqueio do canal iônico pelo Mg^{2+} , permitindo com que o receptor esteja ativo em um potencial de membrana mais negativo. A atividade da PKC é favorecida pelo aumento na concentração intracelular de cálcio e pela geração de diaminoglicina após ativação da fosfolipase C pela ação da substância P nos receptores NK1 e

NK2. A ativação de receptores NMDA gera despolarizações rápidas e frequentes, em estilo *burst*, nos neurônios do corno dorsal de substância cinzenta na medula espinhal, assim como a inibição da transmissão de GABA de interneurônios inibitórios. Estas despolarizações aumentam a liberação de neurotransmissores excitatórios, além de possivelmente reforçar a transmissão cranial de estímulos nociceptivo por neurônios de projeção. Os receptores NMDA encontrados na membrana pré-sináptica de neurônios periféricos aferentes aumentam a liberação de substância P e glutamato, ampliando a sensibilização. A manutenção deste estado de hiperexcitabilidade é um dos mecanismos base, e talvez o mais importante, para formação de hiperalgesia e alodinia. Além disso, este é um dos mecanismos responsáveis pela redução na eficácia dos opioides em promover analgesia satisfatória nos casos de dor crônica ou neuropática (Millan, 1999).

A substância P é um neurotransmissor presente em grande quantidade nas lâminas de Rexed I, III, V e X na medula espinhal, assim como em inúmeras fibras sensoriais periféricas e centros relacionados à dor no sistema nervoso central, indicando seu envolvimento em processos nociceptivos (Zubrzyck e Janecka, 2000). A estimulação intensa de neurônios sensitivos periféricos leva a sua liberação nas fendas sinápticas com neurônios de segunda ordem no corno dorsal de substância cinzenta na medula espinhal, produzindo um estado de hiperexcitabilidade e sensibilidade aumentada à dor. A ação da substância P nos receptores NK1, NK2 e NK3, promove excitação neuronal lenta, tardia e prolongada, potencializando estímulos nociceptivos aferentes e sensibilizando os neurônios à estimulação periférica (De Felipe *et al.*, 1998). O bloqueio da liberação de substância P produz analgesia por

reduzir a excitabilidade neuronal devido à menor liberação de neurotransmissores excitatórios (Wu *et al.*, 2015).

Como resultado da escalada da sensibilidade e também do número de nociceptores em pacientes com tumores mamários submetidos à mastectomia, tem-se um quadro de dor neuropática, definida pela Associação Internacional do Estudo da Dor (IASP) como “uma dor causada ou iniciada por uma lesão ou disfunção primária no sistema nervoso”. A dor neuropática é caracteristicamente crônica, mas também pode ser observada em casos agudos tais como trauma e pós-cirúrgico (Tiippana *et al.*, 2007).

2.2. Avaliação da dor

O reconhecimento e manejo da dor é parte integrante da prática veterinária, mas a pesquisa nesta área cresceu nos últimos 20 anos (Hansen, 1997). Por mais que muitos estudos com animais tenham sido realizados para elucidar os mecanismos por trás da dor humana, há um crescente interesse na realização de estudos de dor em animais voltados para o bem estar, o que favorece a evolução das técnicas analgésicas na medicina veterinária e, conseqüentemente, sua difusão dentre os profissionais (Hansen, 2003). De caráter subjetivo, a dor é um componente delicado do manejo Peri operatório de qualquer paciente (Azevedo, 2009), sendo isto ainda mais expressivo na medicina veterinária devido à impossibilidade do animal em se comunicar diretamente, ficando o avaliador à mercê da observação de alterações comportamentais e de parâmetros fisiológicos para determinar o grau de dor de seu paciente (Hardie *et al.*, 1996).

Existem vários métodos de avaliação da dor em cães, cada qual com suas vantagens e desvantagens, baseando-se em diferentes aspectos para predizer com eficácia o nível de dor do animal e, dessa forma, permitir ao médico veterinário guiar a terapia analgésica da maneira mais adequada. Anteriormente, a medicina veterinária utilizava escalas de dor humanas para a avaliação em animais (Mich & Hellyer, 2008). Porém, sua inabilidade em considerar os aspectos comportamentais específicos do cão, além das diferentes expressões da dor, levou à criação de tabelas de dor específicas para cães, como é o caso da Escala de Dor da Universidade de Melbourne (EDUM), da Escala de Dor Resumida de Glasgow (EDRG) e da Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado (Hansen, 2003), o que poderia comprometer a avaliação.

A EDUM fornece uma avaliação mais direta da dor em cães, sendo composta por seis grandes categorias (parâmetros fisiológicos, resposta à palpação, atividade, estado mental, postura e vocalização), divididas em três ou mais subcategorias, cada uma com um peso numérico diferente, de forma que o menor valor possível a ser atribuído ao animal é zero e o maior é 27 (Firth e Haldane, 1999). A EDUM considera um misto de parâmetros comportamentais e fisiológicos, como postura, reação à palpação e vocalização, assim como as frequências cardíaca e respiratória, temperatura retal e dilatação pupilar. Recomenda-se a realizar primeiramente a avaliação dos parâmetros que não envolvem a manipulação do animal, no intuito de evitar alterações de seu comportamento natural devido à presença do manipulador (Hansen, 2003).

A EDRM é uma adaptação da escala inicialmente proposta por Holton et al. (2001) e posteriormente validada por Morton et al. (2005). Semelhante à EDUM, a escala avalia parâmetros comportamentais como postura e estado geral do animal, mas não envolve a mensuração de parâmetros fisiológicos como frequência cardíaca e temperatura retal, consistindo de 30 expressões divididas em seis categorias, cada uma com diferentes pesos numéricos dentro da escala. A soma dos escores obtidos em cada categoria gera o escore final máximo de 24 pontos, podendo ser utilizada como ferramenta para monitorar a eficácia do protocolo analgésico e guiar o médico veterinário quanto à necessidade de analgesia suplementar (Murrell *et al.*, 2008).

Testes de limiar de nocicepção podem ser utilizados para determinar a eficácia analgésica ou a presença de estados de hiperalgesia em humanos e animais. Embora este método não seja capaz de refletir a dor em toda a sua complexidade, devido à presença de um componente emocional importante, a aplicação de estímulos mecânicos, térmicos ou elétricos para mensurar o limiar de nocicepção pode ser uma ferramenta extremamente útil na avaliação da sensibilidade à dor (Grint *et al.*, 2014).

A mensuração do limiar de nocicepção mecânico (LNM) por meio de algômetro eletrônico é utilizada em inúmeras espécies animais, e também no homem, tanto na rotina clínica como na pesquisa científica (Slingsby *et al.*, 2001). Esta técnica consiste na aplicação de uma força constante e mensurável a uma região específica do corpo até que se obtenha uma resposta fisiológica ou comportamental, como contração cutânea, vocalização ou tentativa de fuga, sendo então cessado o estímulo (Love *et al.*, 2011).

Em indivíduos normais, a pressão realizada é identificada por receptores cutâneos e transmitida ao corno dorsal de substância cinzenta na medula espinhal por meio de fibras A δ e C de condução lenta. Após sinapse com neurônios de segunda ordem, esta informação é transmitida através do corno ventral até a musculatura flexora da região para iniciar a resposta de fuga ao estímulo, assim como é transmitida pelos tratos espinhais ascendentes para o tálamo e córtex cerebral, onde ocorre a sensação da dor. A utilização de fármacos que bloqueiam qualquer fase desta via irão aumentar o LNM. Inversamente, lesões teciduais e a consequente liberação de mediadores inflamatórios locais, responsáveis pela geração de sensibilização periférica na região afetada, irão reduzir o LMN. Os animais com sensibilização medular, responsável pela amplificação de estímulos nociceptivos aferentes, também apresentarão LNM reduzido, podendo este ser utilizado para avaliação de hiperalgesia primária e secundária (Slingsby *et al.*, 2001).

O precursor do algômetro eletrônico foi desenvolvido por Maximilian von Frey em 1896, que utilizou pelos e cerdas de animais de diferentes diâmetros para examinar a sensibilidade ao toque em humanos. Posteriormente substituídos por bases de acrílico e fibras sintéticas, os filamentos de von Frey continuam a ser utilizados na pesquisa e rotina clínica (Fruhstorfer *et al.*, 2001). Baseado no princípio da encurvadura ou flambagem, em que uma fibra elástica de diâmetro constante, com uma de suas pontas pressionada contra uma superfície, como a pele, e a outra fixada, exerce uma força constante. A força aplicada é crescente até que o filamento se curve, passando então a exercer uma força vertical constante (De Sousa *et al.*, 2014). A metodologia mais simples para a utilização dos filamentos de von Frey envolve a utilização do

filamento mais fino na primeira mensuração, aumentando-se o diâmetro gradativamente até que o animal apresente uma resposta, sendo este considerado o limiar de nocicepção mecânico. Embora sua utilização seja mais laboriosa do que o algômetro eletrônico, além de apresentar maior variabilidade entre avaliadores e menor índice de concordância entre avaliações (Raundal *et al.*, 2014), os filamentos de von Frey podem ser fabricados seguindo diretrizes validadas (De Souza *et al.*, 2014), tornando seu custo menor e sua utilização mais viável.

Além de estímulos mecânicos, a utilização de calor para aferição do limiar de nocicepção tem sido utilizada com frequência. Pode ser realizada tanto com a aplicação de uma temperatura constante, aferindo-se o tempo necessário para que se obtenha uma reação, ou com a aplicação de temperaturas crescentes a uma taxa constante, anotando-se temperatura capaz de gerar uma resposta (Love *et al.*, 2011). Com a aplicação de diferentes temperaturas, é possível estimular fibras específicas (A δ ou C) separadamente e avaliar sua contribuição e função na dor, assim como a ação de analgésicos em cada fibra (McMullan *et al.* 2004).

Complementarmente, a avaliação comportamental é um dos principais aspectos utilizados para a identificação de dor em animais. Dentre estas alterações comportamentais, as expressões faciais indicativas de dor ou sofrimento têm recebido grande atenção na pesquisa científica (Prkachin, 2009). Em animais, embora o conjunto de expressões faciais seja menos complexo que em humanos, a dor promove alterações que podem ser identificadas e que são consistentes entre os indivíduos de uma mesma espécie (Williams, 2002). Baseado nisto, foram desenvolvidas escalas de dor a

partir de expressões faciais para cavalos (Dalla Costa *et al.*, 2014), ratos (Sotocinal., 2011) e coelhos (Keating *et al.*, 2012), apresentando boa sensibilidade para detecção da dor e repetibilidade entre avaliações. Estas escalas levam em consideração traços como fechamento dos olhos, posição das orelhas, conformação do plano nasal e bochechas e estabelecem um escore numérico, semelhante às escalas compostas já citadas.

2.3. *Fármacos e técnicas analgésicas transoperatórios*

2.3.1 Opioides

Os opioides apresentam-se como uma ótima classe farmacológica para ser empregada em protocolos de cirurgias de mastectomia, uma vez que possuem potente atividade analgésica e estabilidade hemodinâmica durante a manutenção da anestesia, além de diminuir a dose necessária de anestésico geral para a manutenção. O uso de opioides na prática anestésica é baseado na sua habilidade em bloquear respostas simpáticas e somáticas à estimulação nociceptiva (Michelsen *et al.*, 1996).

Os opióides atuam em pelo menos quatro locais diferentes para promover analgesia: na membrana pré-sináptica de neurônios aferentes de primeira ordem na medula espinhal, impedindo a liberação de neurotransmissores excitatórios como glutamato e substância P, os principais responsáveis pela geração de impulsos nociceptivos no sistema nervoso central; na membrana pós-sináptica dos neurônios de segunda ordem, ocasionando a hiperpolarização celular e reduzindo a transmissão ascendente de impulsos nociceptivos pelo trato espinotalâmico; nos receptores opioides

localizados nos neurônios da substância cinzenta periaquedutal, que ativam indiretamente neurônios da formação reticular e do *locus ceruleus* (responsáveis pela liberação de serotonina e noradrenalina, respectivamente), que por sua vez emitem neurônios pelo funículo dorsolateral da medula espinhal até o cornal dorsal de substância cinzenta, inibindo os neurônios de primeira e segunda ordem (sistema conhecido como via modulatória descendente); em receptores opioides periféricos, impedindo a transdução do estímulo por nociceptores e também a liberação de substâncias pró-inflamatórias (Mayer e Price, 1976; Vanderah, 2007).

A meperidina e a morfina têm sido substituídas por opioides intravenosos mais potentes como o fentanil, sufentanil, alfentanil e remifentanil (Oliveira *et al.*, 2007; Bajwa *et al.*, 2010). Esses opioides são fármacos de escolha devido às suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. São agonistas μ sintéticos, agentes de ação ultracurta, produzindo analgesia potente, além de conferirem estabilidade hemodinâmica durante a manutenção anestésica, o que os torna agentes de eleição para o período trans-anestésico em infusão contínua ou em *bolus* repetidos (Fantoni e Mastrocinque, 2002).

O fentanil e o alfentanil são comumente empregados na anestesia veterinária e mais recentemente foram introduzidos o sufentanil e o remifentanil. Esses fármacos têm a capacidade de provocar analgesia profunda, fraca hipnose e miorelaxamento, além de mínima depressão no aparelho cardiocirculatório. Eles frequentemente induzem acentuada depressão respiratória, sendo comum o uso de ventilação mecânica até que os efeitos indesejados cessem (Corletto, 2010, Aguiar *et al.*, 2001, Pascoe *et al.*, 2006).

O fentanil é um opioide sintético com atividade agonista pura em receptores μ , de curto período de latência (3 minutos aproximadamente) e curta duração de ação (20 a 30 minutos), apresentando potência 75 a 100 vezes maior do que a da morfina e, como parte da anestesia balanceada, alivia a dor, reduz a resposta somática e autonômica à manipulação das vias aéreas e promove boa estabilidade hemodinâmica (Fantoni e Cortopassi, 2002; Andreoni e Hughes, 2009; Bajwa et al., 2010). A infusão do fentanil pode produzir bradicardia dose-dependente devido ao aumento do tônus vagal, mas com efeitos depressores mínimos na vasculatura e no miocárdio, tornando o fármaco apropriado em diversos protocolos anestésicos (Andreoni e Hughes, 2009).

O alfentanil é um opioide μ -agonista que apresenta cerca de 1/10 da potência do fentanil, início de efeito mais rápido e duração de ação de cerca de 10 a 15 minutos, sendo teoricamente mais empregado em infusão contínua durante a anestesia ou para a indução em procedimentos de curta duração (Westmoreland *et al.*, 1994; Fantoni e Cortopassi, 2001; Zacheu, 2004). A administração do alfentanil resulta em recuperação anestésica mais rápida quando comparado ao fentanil, e menor incidência de bradicardia quando comparada ao remifentanil (Zacheu, 2004).

O sufentanil é um análogo do fentanil com potência 5 a 10 vezes maior, devido a sua maior afinidade por receptores opioides. Possui início de ação mais rápido se comparado ao fentanil e a incidência de taquicardia e hipertensão arterial em resposta a estímulos nociceptivos é menor. É aproximadamente duas vezes mais lipossolúvel que o fentanil, tendo maior ligação a proteínas plasmáticas (93%). Dessa maneira, apresenta menor

volume de distribuição em relação ao outro (Nocite *et al.*, 1995; Bailey e Egan, 2001). O efeito analgésico do sufentanil dura mais tempo que o efeito do fentanil, com menor depressão respiratória residual durante o período pós-operatório. De forma semelhante aos demais opioides congêneres do fentanil, reduz a CAM (concentração alveolar mínima) dos anestésicos inalatórios, produz sinergismo com os agentes hipnóticos e boa estabilidade hemodinâmica. Ao associar propofol ao citrato de sufentanil em diferentes doses, observou-se acidose metabólica, relaxamento muscular intenso, ausência de resposta endócrina ao estresse e bradicardia dose-dependente. A analgesia e o tempo de recuperação também variaram com a dose após infusão de 120 minutos (Carareto, 2004).

O remifentanil é um opioide sintético quimicamente relacionado à família dos derivados da fenilpiperidina, como o fentanil e sufentanil (Michelsen *et al.*, 1996). Suas propriedades farmacodinâmicas são semelhantes as dos outros opioides μ -agonistas. Entretanto, o remifentanil apresenta características farmacocinéticas únicas se comparado aos outros opioides disponíveis. Isso se deve ao fato de apresentar um éster ligado ao nitrogênio piperidínico, o que o torna susceptível a hidrólise por esterases plasmáticas não específicas. Dessa forma, apresenta não apenas um rápido início de ação e curta latência, mas também recuperação muito rápida, independente da duração da infusão e da dose infundida (Michelsen *et al.*, 1996; Murrel *et al.*, 2005; Gimenes *et al.*, 2011). Em estudos em seres humanos, a meia-vida foi de 10 a 21 minutos e uma simulação de computador mostrou meia vida contexto-sensível de 5 minutos. O rápido *clearance* dos locais de ação do remifentanil, mesmo após longo tempo de infusão e altas doses, torna-o ideal para procedimentos longos,

uma vez que os efeitos desaparecem assim que a infusão é interrompida (Michelsen *et al.*, 1996). Além disso, não há dependência de metabolismo hepático e excreção renal para a eliminação ativa do fármaco (Murrel *et al.*, 2005). O principal metabólito do remifentanil é um fraco agonista de receptores μ e suas concentrações tornam-se tão baixas que não possui efeito aditivo significativo ao seu efeito.

Assim como os outros opioides intravenosos, o remifentanil causa redução dose-dependente da frequência cardíaca (Michelsen *et al.*, 1996; Murrel *et al.*, 2005; Gimenes *et al.*, 2011). Porém após parada a infusão há aumento da frequência cardíaca mesmo antes da infusão de propofol ter sido terminada (Murrel *et al.*, 2005). Os efeitos depressores do remifentanil sobre o sistema respiratório tornam o uso de ventilação controlada essencial durante a cirurgia (Murrel *et al.*, 2005). A potência do remifentanil é aproximadamente metade da do fentanil, considerando as concentrações sanguíneas que produzem diminuição equivalente na CAM do enflurano em cães (Michelsen *et al.*, 1996).

2.3.2. Cetamina

A cetamina foi desenvolvida no início da década de 60 por Calvin Stevens, como um anestésico injetável de ação mais curta e com menor toxicidade que seu antecessor, a fenciclidina (PCP). Na década de 70, após testes em animais e humanos, a cetamina foi aprovada pela FDA. Por muito tempo a cetamina foi empregada como anestésico geral associado comumente a agonistas dos receptores α -2 adrenérgicos. Seus efeitos, utilizando doses anestésicas, são dissociação corticotalâmica, ativação simpática com aumento

da pressão arterial e redução do débito cardíaco e pouco relaxamento muscular (Kolata e Rawlings, 1982). Porém, na última década, seus efeitos analgésicos têm sido evidenciados por meio da sua utilização em doses sub- anestésicas, consideradas como *bolus* intravenoso abaixo de 1 mg/kg ou infusão contínua de até 20 $\mu\text{g kg min}^{-1}$ (Schmid *et al.*, 1999). No período pós-operatório, o uso da cetamina é vantajoso devido a sua capacidade de antagonizar de forma não competitiva os receptores NMDA no sistema nervoso central (Orser *et al.*, 1997). No entanto, também apresenta atividade em receptores opioides, muscarínicos, nicotínicos, colinérgicos e monoaminérgicos (Schimid *et al.*, 1999). Sua ação nos receptores opioides aparenta ser pouco potente e provavelmente está mais relacionada a efeitos de disforia do que efeitos analgésicos (Hustveit *et al.*, 1995).

A cetamina ocupa o sítio de ligação da fenciclidina, localizado no interior do canal iônico, próximo ao sítio de bloqueio do íon Mg^{2+} (Mion e Villeveille, 2013). Esta ligação bloqueia o canal e conseqüentemente reduz seu tempo de abertura, além de ligar-se a um sítio na porção hidrofóbica do receptor, podendo também promover redução na frequência de abertura do canal iônico (Orser *et al.*, 1997). Há fortes evidências de que a ação da cetamina é uso-dependente, ou seja, necessita de ativação prévia do receptor pelo glutamato, presumivelmente por um estímulo nociceptivo, para que possa ligar-se ao sítio da fenciclidina (Arendt-Nielsen *et al.*, 1995). Neste sentido, a ação analgésica da cetamina na dor aguda é menos importante do que aquela observada em casos de dor crônica, em que a sensibilização medular, envolvendo a expressão e conseqüente ativação de grande número de receptores NMDA, já está instalada (Arendt *et al.*, 1995; Guirimand *et al.*, 2000).

2.3.3. Lidocaína

A lidocaína é um anestésico local do tipo amida que tem sido utilizada há muitos anos na anestesia loco-regional em animais. A ação anestésica da lidocaína ocorre pelo bloqueio do impulso elétrico sobre os canais de sódio dos nervos periféricos (Feary *et al.*, 2005). Após diversos estudos comprovando a eficácia analgésica do uso intravenoso de lidocaína, a utilização de infusões contendo este fármaco tornou-se parte da rotina anestésica em medicina veterinária (Ortega & Cruz, 2011). Pesquisas relataram que o uso de infusões de lidocaína reduziram o requerimento de diferentes anestésicos gerais em diversas espécies animais (Pypendop *et al.*, 2005; Doherty & Frazier, 1998; Valverde *et al.* 2004). Também já foi descrito que infusões de lidocaína parecem ser tão efetivas na prevenção da dor neuropática quanto o uso de morfina, amitriptilina ou gabapentina (Tremont-Lukats *et al.*, 2005).

2.3.4. Anestesia peridural

A utilização da anestesia peridural com anestésicos locais em animais é realizada desde 1950 para diferentes procedimentos cirúrgicos, tendo recebido grande atenção após o final da década de 80, em que se estabeleceu a ação e uso dos opioides pela via peridural, passando então a ser utilizada mais comumente no período Peri operatório para promoção de analgesia.

O acesso ao espaço peridural em cães é realizado na região lombossacra, entre as vértebras L7 e S1, pois este proporciona a maior janela de acesso para introdução da agulha no canal vertebral. O animal é posicionado em posição de esfinge, com os membros pélvicos voltados em

direção cranial, e, com a utilização de uma agulha específica, é realizada a punção através da pele, ligamento interespinhoso, que une o processo espinhoso de S1 à fáscia tóracolombar, e ligamento amarelo, um feixe rígido de tecido conjuntivo que sela o espaço entre L7 e S1, até atingir-se o espaço peridural. Este é considerado um espaço virtual, pois encontra-se preenchido por gordura, vasos sanguíneos e linfáticos, e possivelmente ligamentos entre a dura mater e o teto do canal vertebral (Valverde, 2008).

A administração pela via peridural visa introduzir o fármaco diretamente em seu sítio efector, no intuito de que este apresente um efeito localizado e de maior intensidade quando comparado com a administração pela via sistêmica. O anestésico local pode difundir-se pelo canal vertebral e pelos forames intervertebrais, banhando as raízes mistas que emergem deste, assim como atingir o líquido cefalorraquidiano (LCR) e, conseqüentemente, a medula espinhal. Além disso, pode ser absorvida pelo sangue e exercer efeito sistêmico após atingir uma concentração plasmática suficiente (Jones, 2001).

Como a mastectomia total inicia-se na região torácica, a analgesia deve compreender toda região torácica, abdominal e inguinal. Neste sentido, a anestesia peridural cranial é utilizada rotineiramente na medicina e tem sido mais frequentemente utilizada na medicina veterinária, demonstrando boa eficácia analgésica além de segurança em relação a parâmetros cardiovasculares e respiratórios. Esta técnica consiste em injetar maior volume de anestésico local no espaço peridural lombo-sacro (acima de 0,3 ml/kg) para que o bloqueio resultante atinja regiões mais craniais do organismo do paciente (Tamanho, 2009). O bloqueio peridural pode ser obtido utilizando uma variada gama de anestésicos locais, dentre eles, os mais utilizados a lidocaína a 2% ou

bupivacaína de 0,25% a 0,5%. A lidocaína promove 3 horas de anestesia enquanto a bupivacaína, de 4 a 6 horas. Estes período de ação poderão ser aumentados em 1 a 1,5 horas quando administradas em conjunto com opioides, que preservam a função motora do paciente, assegurando um bom controle da dor. Esta classe de fármacos pode ser combinada de modo a diminuir as doses de cada um dos fármacos e aumentar a analgesia (Wetmore, 2006; Valverde, 2008). Já a ropivacaína é um fármaco de baixa toxicidade, apresentando grande margem de segurança para os sistemas cardiovascular e nervoso central, o que permite seu uso em altas concentrações (Wolff, 1995).

2.4 REFERÊNCIAS

AGUIAR A. J. A. Anestesia Intravenosa Tota. In: FANTONI D.T; CORTOPASSI S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, Cap. 18, p. 275-295, 2009.

ABIMUSSI, C. J. X.; MENEGHETI, T. M.; WAGATSUMA, J. T.; FLORIANO, B. P.; ARRUDA, A. M. M.; SANTOS, P. S. P.; OLIVA, V. N. L. S. Tumescence local anesthesia with ropivacaine in different concentrations in bitches undergoing mastectomy: plasma concentration and post-operative analgesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, p. 516-525, 2014.

ANDREONI, A.; HUGHES, L. Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p. 523-531, 2009.

AZEVEDO, L. F. Avaliação do Impacto Funcional, Psicológico, Social e Económico da Dor Crónica em Portugal—Estudo prospetivo de base populacional de doentes com dor crónica. Tese de Doutoramento. **Universidade do Porto**, 2009.

BAILEY, P.; EGAN, T. Fentanil e Congêneres. In: WHITE, P.F. **Tratado de Anestesia Venosa**. São Paulo, 2001.

BAJWA, S.J.S.; BAJWA, S.K.; KAUR, J. Comparison of two drug combinations in total intravenous anesthesia: propofol-ketamine and propofol-fentanyl. **Saudi Journal of Anesthesia**, v. 4, n. 2, 2010.

BLANKE, M. L.; VANDONGEN, A. M. J. Activation Mechanisms of the NMDA Receptor. In: VAN DONGEN, A. M. (Ed.). *Biology of the NMDA Receptor*. Boca Raton (FL): **Frontiers in Neuroscience**, 2009.

CARARETO, R. Avaliação de propofol e citrato de sufentanil na manutenção anestésica por infusão contínua em cães após medicação pré-anestésica com acepromazina. Botucatu, Dissertação de Mestrado, **Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista**, p. 181, 2004.

DALLA COSTA, E.; MINERO, M.; LEBELT, D.; STUCKE, D.; CANALI, E.; LEACH, M. C. Development of the Horse Grimace Scale (HGS) as a pain assessment tool in horses undergoing routine castration. **PloS One**, v. 9, n. 3, p. e92281, 2014.

DE FELIPE, C. et al. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. **Nature**, v. 392, n. 6674, p. 394-7, 1998.

DE SOUSA, M. V.; FERRARESI, C.; DE MAGALHAES, A. C.; YOSHIMURA, E. M.; HAMBLIN, M. R. Building, testing and validating a set of home-made von Frey filaments: a precise, accurate and cost effective alternative for nociception assessment. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 232, n. 0, p. 1-5, 2014.

DOHERTY TJ, FRAZIER DL. Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar (CAM) concentration in ponies. *Equine Vet. J.* v. 30, p.340–343, 1998.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. DE SOUZA; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**, 4 ed, 2006.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**, São Paulo, 2002.

FEARY DJ, MAMA KR, WAGNER AE, et al. Influence of general anesthesia on pharmacokinetics of intravenous lidocaine infusion in horses. **Am. J. Vet. Res.** v. 66, p.574–579, 2005.

FIRTH, A. M.; HALDANE, S. L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 214, n. 5, p. 651-9, 1999.

FOSTER, A. C.; FAGG, G. E. Neurobiology. Taking apart NMDA receptors. **Nature**, v. 329, n. 6138, p. 395-6, 1987.

FRUHSTORFER, H.; GROSS, W.; SELBMANN, O. von Frey hairs: new materials for a new design. **European Journal of Pain**, v. 5, n. 3, p. 341-2, 2001.

GIMENES, A. M.; AGUIAR, A. J. DE ARAUJO.; PERRI, S. H. V.; NOGUEIRA, G. DE PAULA. Effect of intravenous propofol and remifentanil on heart rate, blood pressure and nociceptive response in acepromazine premedicated dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 54-62, 2011.

GUIRIMAND, F.; DUPONT, X.; BRASSEUR, L.; CHAUVIN, M.; BOUHASSIRA, D. The Effects of Ketamine on the Temporal Summation (Wind-Up) of the RIII Nociceptive Flexion Reflex and Pain in Humans. **Anesthesia and Analgesia**, v. 90, n. 2, p. 408, 2000.

GRINT, N. J. et al. The influence of various confounding factors on mechanical nociceptive thresholds in the donkey. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 4, p. 421-9, 2014.

HANSEN, B. D. Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. **ILAR Journal**, v. 44, n. 3, p. 197-205, 2003.

HARDIE, E. M.; HANSEN, B. D.; CARROLL, G. S. Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal? **Applied Animal Behaviour Science**, v. 51, n. 1-2, p. 111-128, 1997.

HUSTVEIT, O.; MAURSET, A.; OYE, I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. **Pharmacology and Toxicology**, v. 77, n. 6, p. 355-9, 1995.

JONES, R. S. Epidural analgesia in the dog and cat. **Veterinary Journal**, v. 161, n. 2, p. 123-31, 2001.

KEATING, S. C.; THOMAS, A. A.; FLECKNELL, P. A.; LEACH, M. C. Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of rabbits: changes in physiological, behavioural and facial expression responses. **PloS One**, v. 7, n. 9, p. e44437, 2012.

KOLATA, R. J.; RAWLINGS, C. A. Cardiopulmonary effects of intravenous xylazine, ketamine, and atropine in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v. 43, n. 12, p. 2196-8, 1982.

LAIRD, B.;COLVIN,L.; FALLON M. Management of cancer pain: basic principles and neuropathic cancer pain. **Eur J Cancer**, v. 44, n.8, p. 1078-82, 2008.

LEE, D. W.; LEE, H. G.; JEONG, C. Y.; JEONG, S. W.; LEE, S. H. Post operative nausea and vomiting after mastoidectomy with tympanoplasty: a comparison between TIVA with propofol-remifentanil and balanced anesthesia with sevoflurane-remifentanil. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 61, n. 5, p. 399-404, 2011.

LOONEY, A. Oncology pain in veterinary patients. Top Companion. **Anim Med**, v. 25, n.1, p. 32-44, 2010.

LOVE, E. J.; MURRELL, J.; WHAY, H. R. Thermal and mechanical nociceptive threshold testing in horses: a review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 1, p. 3-14, 2011.

MAYER, D. J.; PRICE, D. D. Central nervous system mechanisms of analgesia. **Pain**, v. 2, n. 4, p. 379-404, 1976.

MAYER, M. L.; WESTBROOK, G. L.; GUTHRIE, P. B. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. **Nature**, v. 309, n. 5965, p. 261-3, 1984.

MCMULLAN, S.; SIMPSON, D. A. A.; LUMB, B. M. A reliable method for the preferential activation of C- or A-fibre heat nociceptors. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 138, p. 133-139, 2004.

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, v. 57, n. 1, p. 1-164, 1999.

MION, G.; VILLEVIEILLE, T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 19, n. 6, p. 370-80, 2013.

MITCH, P., HELLYER, P. Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In J. Gaynor, & W. Muir, **Handbook of veterinary pain management**. 2nd ed, p.78-109, 2009.

MICHELSSEN, L. G.; SALMENPERA, M.; HUG, C. C.; SZLAM, F.; VANDERMEER, D. Anesthetic Potency of Remifentanil in Dogs. **Anesthesiology**, v. 84, n. 4, p. 865-872, 1996.

MURRELL, J. C.; WESSELINK VAN NOTTEN, R.; HELLEBREKERS, L. J. Clinical investigation of remifentanil and propofol for the total intravenous anesthesia in dogs. **Veterinary Record**, v. 156, n. 25, p. 804-808, 2005.

MURRELL, J. C.; PSATHA, E. P.; SCOTT, E. M.; REID, J.; HELLEBREKERS, L. J. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. **Veterinary Record**, v. 162, n. 13, p. 403-8, 2008.

NOCITE, J. R.; SERZEDO, P. S. M.; NUNES, A. M. M.; CAGNOLATI, C. A.; ZUCCOLOTTO, E. B.; ANGELO, M. A. F. A.; PRADO, J. B. Sufentanil em Infusão Venosa Contínua para Cirurgias Abdominais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 45, n. 4, p. 235 – 243, 1995.

OLIVEIRA, F.A.; OLESKOVICZ, N.; MORAES, A.N. Anestesia total intravenosa em cães e gatos com propofol e suas associações. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v.6, n.2, p. 170-178, 2007.

ORSER, B. A.; PENNEFATHER, P. S.; MACDONALD, J. F. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. **Anesthesiology**, v. 86, n. 4, p. 903-17, 1997.

ORTEGA, M; CRUZ, I. Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. **Can. Vet. J.** v. 52, p. 856–860, 2011.

PASCOE, P, J.; ILKIW, J, E.; KAREN J FRISCHMEYER, K. J. The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 33, p. 2-7, 2006.

PRKACHIN, K. M. Assessing pain by facial expression: facial expression as nexus. **Pain Res Manag**, v. 14, n. 1, p. 53-8, 2009.

PYPENDOP, B.H; ILKIW, J.E. The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Anesth. Analg.** v.100, p. 97–101, 2005.

QUEIROGA, F., LOPES C. Tumores mamários – novas perspectivas. Congresso de Ciências Veterinárias, **Proceedings of the Veterinary Sciences** - Congress, 2002, SPCV, Oeiras, 10-12 Out., pp. 183-190, 2002.

RAUNDAL, P. M.; ANDERSEN, P. H.; TOFT, N.; FORKMAN, B.; MUNKSGAARD, L.; HERSKIN, M. S. Handheld mechanical nociceptive threshold testing in dairy cows - intra-individual variation, inter-observer agreement and variation over time. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 6, p. 660-9, 2014.

SELISKAR A.; NEMEC A.; ROSKAR T.; BUTINAR J. Total intravenous anesthesia with propofol or propofol/ketamine in spontaneously breathing dogs premedicated with medetomidine. **Veterinary Record**, v. 160, n. 3, p. 85- 91, 2007.

SCHMID, R. L.; SANDLER, A. N.; KATZ, J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. **Pain**, v. 82, n. 2, p. 111-25, 1999.

SERPELL, M. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 6, n. 1, p. 7-10, 2005.

SILVA, A. B. R. Analgesia pós-operatória com utilização de morfina através de cateter epidural em cadelas submetidas à mastectomia. Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, **Universidade de Brasília**, p. 76. Dissertação de Mestrado. 2011.

SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ª ed. v.1, 2007.

SLINGSBY, L. S.; JONES, A.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Use of a new finger-mounted device to compare mechanical nociceptive thresholds in cats given pethidine or no medication after castration. **Research in Veterinary Science**, v. 70, n. 3, p. 243-6, 2001.

SOTOCINAL, S. G. et al. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. **Molecular Pain**, v. 7, p. 55, 2011.

TAMANHO, R. B.; OLESKOVICZ, N.; MORAES, A. N.; Fabíola Niederauer FLÔRES, F. N.; DALLABRIDA, A. L.; CAMEIRO, D. R. R.; PACHECO, A. D.; DA ROSA, A. C. Anestesia epidural cranial com lidocaína e morfina para campanhas de castração em cães. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, p. 115-122, 2010.

TIIPPANA, E.M.; ET AL. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. **Anesth Analg**, v. 104, n.6, p. 1545-56, table of contents, 2007.

TREMONT-LUKATS IW, CHALLAPALLI V, MCNICOL ED, et al. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. **Anaesth Analg**. v. 101, p.1738–1749, 2005.

TSAI, YI- CHIN; WANG YI-LIANG; YEH LIH-SENG. Clinical Comparision of Recovery from Total Intravenous Anesthesia with Propofol and Inhalation Anesthesia with isoflurane in Dogs. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 69, n. 11, p. 1179-1182, 2007.

VANDERAH, T. W. Pathophysiology of pain. **Medical Clinics of North America**, v. 91, n. 1, p. 1-12, 2007.

VALVERDE A, DOHERTY TJ, HERNÁNDEZ J, et al. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veter Anaesth. Analg**. v 31, p.264–271, 2004.

WESTMORELAND, C.L.; SEBEL, P.S.; GROPPER, A. Fentanyl or alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration on isoflurane in surgical patients. **Anesth. Analg**. v.78, p.23-28, 1994.

WETMORE, L.A. Options for Analgesia in Dogs In: Gleed RD, Ludders J.W, eds. Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals. Ithaca, New York USA: **International Veterinary Information**, 2006.

WILLIAMS, A. C. Facial expression of pain: an evolutionary account. **Behavioral and Brain Sciences**, v. 25, n. 4, p. 439-55; discussion 455-88, 2002.

WOLFF, A. P.; HASSELSTROM, L.; KERKAMP H. E.; GIELEN, M. J. Extradural ropivacaine and bupivacaine in hip surgery. **British Journal of Anaesthesia**; v. 74, p. 458-460, 1995.

WU, X. N. et al. Antinociceptive effects of endomorphin-2: Suppression of substance P release in the inflammatory pain model rat. **Neurochemistry International**, v. 82C, p. 1-9, 2015.

ZACHEU, J. Avaliação da associação de propofol e de cloridrato de alfentanil na manutenção anestésica por infusão contínua em cães prémedicados com acepromazina. Botucatu, 146 f. **Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu**, Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2004.

ZUBRZYCKA, M.; JANECKA, A. Substance P: transmitter of nociception (Minireview). **Endocrine Regulations**, v. 34, n. 4, p. 195-201, 2000.

3. INFUSÃO CONTÍNUA DE FENTANIL, ALFENTANIL, SUFENTANIL OU REMIFENTANIL DURANTE ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL COM PROPOFOL EM CADELAS SUBMETIDAS A MASTECTOMIA TOTAL UNILATERAL

3.1 RESUMO

Objetivo Comparar o requerimento de propofol, os efeitos clínicos transoperatórios e a qualidade da analgesia trans e pós-operatórios da infusão contínua de fentanil, alfentanil, sufentanil ou remifentanil associado ao propofol em cadelas submetidas a mastectomia total unilateral.

Modelo de estudo Estudo prospectivo randomizado cego.

Animais 27 cadelas submetidas à cirurgia de mastectomia total unilateral com idade média de $7,9 \pm 2,7$ anos no grupo FG, $10,3 \pm 1,9$ anos no grupo AG, $11,2 \pm 2,6$ anos no grupo RG e $9,8 \pm 1,2$ anos no grupo SG. Peso médio de $15,7 \pm 18,8$ kg, $7,9 \pm 5,4$ kg, $13,3 \pm 9,6$ kg e $10,6 \pm 6,7$ kg, respectivamente.

Métodos Após a pré-medicação com meperidina (5 mg kg^{-1}), os pacientes foram induzidos com propofol ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) e após a perda total de reflexo palpebral, a taxa foi reduzida ($0,6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$). Fentanil ($10 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, FG), alfentanil ($60 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$, AG), remifentanil ($10 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, RG) e sufentanil ($1 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, SG) foram administrados em infusão contínua. Após 10 minutos, a taxa de propofol foi titulada. Parâmetros cardiopulmonares eram avaliados constantemente. Tempo de recuperação e escore de dor pós-operatória foram determinados. Os valores paramétricos foram comparados utilizando ANOVA e teste Tukey-Kramer, e valores não paramétricos pelo teste Kruskal-Wallis.

Resultados Em todos os grupos foi observada a redução da dose inicial da taxa de infusão de propofol, mas essa redução foi mais lenta no grupo FG. A taxa de infusão média de propofol foi menor no grupo AG ($0,29 \pm 0,16 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) e no grupo SG ($0,31 \pm 0,16 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$), resultado similar ao do grupo RG ($0,34 \pm 0,13 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) e maior no grupo FG ($0,38 \pm 0,15 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$). Hipotensão discreta foi reportada no grupo AG. Não houve diferença nos tempos de recuperação anestésica entre os grupos. Os escores de dor foram menores no RG comparado aos grupos FG e AG.

Conclusões e relevância clínica Quando comparado com a infusão de fentanil, as infusões de sufentanil e alfentanil reduziram o requerimento de propofol. Sufentanil, alfentanil e remifentanil permitem reduzir o requerimento de propofol precocemente, indicando a possibilidade da não realização de um bolus inicial. O remifentanil está associado a menores escores de dor durante as primeiras 24 horas após a cirurgia quando comparado ao fentanil e ao alfentanil.

Palavras-chave: TIVA, opioide, mastectomia, derivados de fentanil

3.2 INTRODUÇÃO

A mastectomia é um procedimento cirúrgico agressivo, causando frequentemente sensibilização central à dor por estímulos repetitivos dos nociceptores periféricos. Além do estímulo decorrente do procedimento cirúrgico, pacientes com neoplasias mamárias apresentam dor pelo crescimento e invasão tumoral. Esses estímulos constantes promovem a liberação de glutamato e neuropeptídeos provenientes das fibras nervosas aferentes, ocorrendo a ativação dos receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA), e posteriormente N-metil-D-aspartato (NMDA). Dessa forma há aumento da excitabilidade dos neurônios nociceptivos da medula e dos neurônios de projeção, o que causa a sensitização central (Silva, 2011).

A anestesia intravenosa total (TIVA) consiste na indução e manutenção anestésicas feitas exclusivamente por fármacos intravenosos (Seliskar *et al.*, 2007). O propofol (2,6-diisopropilfenol) é o anestésico mais utilizado para TIVA (Short & Bufalari, 1999) administrados em *bolus* intermitentes ou em infusão contínua (Deneuche & Desbois, 1999). Entretanto, este fármaco não possui efeitos analgésicos e precisa ser associado com alguma técnica analgésica durante procedimentos cirúrgicos (Bajwa *et al.*, 2010). As técnicas de anestesia balanceada incorporam uma combinação de fármacos, cada um com uma função específica de hipnose, analgesia ou relaxamento muscular. Essa associação permite uso de menor dose do anestésico hipnótico, reduzindo potencialmente seus efeitos indesejáveis (Ilkiw, 1999).

Para tanto, os opioides são ideais para a analgesia transoperatória em cães, especialmente aqueles com alta atividade intrínseca em receptores opioides μ , como o fentanil (Bodnar & Klein, 2003), que pode reduzir o requerimento do agente anestésico em 50% a 60% (Duke, 2013). O fentanil, sintetizado há mais de 40 anos é um pilar para anestesistas por todo o mundo, é um analgésico extremamente potente, sendo 50 a 100 vezes mais potente que a morfina (Vardanyan & Hruby, 2014), e possui ação ultracurta e adequada estabilidade hemodinâmica, essencialmente devido suas propriedades farmacocinéticas (Egan 2000; Andreoni & Lynne Hughes, 2009).

Por outro lado, o fentanil tem um longo início de ação comparado ao propofol. Esta pequena demora pode ser clinicamente observada, mesmo quando um *bolus* inicial é administrado. Se o *bolus* inicial não for realizado, o tempo necessário para atingir a concentração plasmática adequada pode demorar aproximadamente cinco meias-vidas de distribuição, isto é, entre 20 a 25 minutos, o que resultará numa considerável demora no efeito analgésico e na redução do requerimento do agente anestésico (Sano *et al.* 2006; Duke, 2013). Por isso, durante a rotina clínica, o *bolus* inicial é utilizado para acelerar o início dos efeitos analgésicos, o que resulta numa concentração plasmática cinco vezes maior que aquela atingida durante infusão contínua (Sano *et al.*, 2006), podendo resultar em bradicardia ou até mesmo assistolia (Jang *et al.*, 2015).

A ação analgésica mais rápida e potente é observada com outros opioides μ -agonistas como o alfentanil, sufentanil e remifentanil (Vardanyan & Hruby, 2014). Com isso, é esperada redução antecipada no requerimento do

propofol e do início dos efeitos analgésicos, em comparação ao fentanil, quando o *bolus* inicial não for realizado.

A avaliação da eficácia analgésica de diferentes opioides em cadelas submetidas à mastectomia é relevante, uma vez que os poderes analgésicos podem ser limitados em casos de sensibilização central. O maior estado de hiperexcitabilidade dos neurônios no corno dorsal da medula pela ativação e formação de receptores NMDA é o mecanismo base para formação de hiperalgesia e alodinia, e um dos mecanismos responsáveis pela redução na eficácia dos opioides em promover analgesia satisfatória nos casos de dor crônica ou neuropática (Millan, 1999).

Sendo assim, o principal objetivo deste estudo foi comparar clinicamente os efeitos do fentanil, alfentanil, sufentanil ou remifentanil associados à infusão contínua de propofol em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. Especificamente foram avaliados os efeitos cardiovasculares transoperatórios e nociceptivos pós-operatórios, assim como os tempos de recuperação anestésica.

3.3 MATERIAL E MÉTODOS

3.3.1 Animais

A Comissão de Ética para o Uso de Animais da instituição aprovou este estudo, e um termo de consentimento livre e esclarecido dos responsáveis foi obtido. Vinte e sete cadelas sem nenhuma doença sistêmica associada à neoplasia mamária (baseada no exame físico, radiografia torácica, ultrassonografia abdominal, hemograma e exames hematológicos para função hepática e renal), de diferentes raças, submetidas à mastectomia total

unilateral foram utilizadas. Os critérios de inclusão foram: idade entre quatro e 15 anos, peso mínimo de 4 kg, comportamento dócil e de fácil manipulação. Foi instituído jejum alimentar de 12 horas antes do procedimento. A temperatura da sala cirúrgica foi controlada em 22°C. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pela mesma equipe cirúrgica. A incisão cirúrgica foi realizada após 30 minutos da indução anestésica. Após o procedimentos cirúrgico todas as cadelas receberam 2,2 mg kg⁻¹ de carprofeno (50 mg mL⁻¹; Rimadyl; Pfizer; Brasil) por via intramuscular.

3.3.2 Anestesia

A medicação pré-anestésica, constituída de 5 mg kg⁻¹ de meperidina (Dolosal; Cristália, Brasil), foi administrada por via intramuscular 30 minutos antes da anestesia. A indução anestésica foi realizada com propofol (Propovan; Cristália, Brasil) administrado na veia cefálica direita na taxa de 2 mg kg⁻¹ min⁻¹ utilizando uma bomba de infusão de seringa (PSK-01; Nikkiso Co., Japão) até a perda total do reflexo palpebral. Imediatamente após a indução, a taxa de infusão de propofol foi reduzida para 0,6 mg kg⁻¹ minuto⁻¹, por 10 minutos.

O opioide foi diluído em solução salina 0,9% (Fisiológico 9 mg mL⁻¹; Eurofarma, Brasil) e infundido a uma taxa de 10 mL kg⁻¹ hora⁻¹ na veia cefálica esquerda com uma bomba de infusão peristáltica (LF2001; Lifemed, Brasil).

As cadelas foram distribuídas em quatro grupos, de acordo com a técnica analgésica utilizada: fentanil (Fentanest; Cristália; Brasil) na taxa de 10 µg kg⁻¹ hora⁻¹ (FG, $n = 7$); alfentanil (Alfast; Cristália; Brasil) na taxa de 60 µg kg⁻¹ hora⁻¹ (AG, $n = 7$); remifentanil (Ultiva; GlaxoSmithKline; Brasil) na taxa de 10 µg kg⁻¹ hora⁻¹ (RG, $n = 7$); e sufentanil (Fastfen; Cristália; Brasil) na taxa de

1 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ (SG, $n = 6$). Os responsáveis pelo acompanhamento trans e pós-cirúrgico não possuíam informações sobre a divisão dos grupos que estavam avaliando. A randomização foi realizada pela retirada de papéis com o número dos grupos de dentro de uma sacola.

A infusão de analgésicos foi iniciada após a indução anestésica e a taxa era mantida constante durante o procedimento. O procedimento cirúrgico foi iniciado entre 30 minutos após o início da administração do propofol. Após os primeiros 10 minutos de manutenção com propofol, uma escala foi usada para determinar a profundidade do plano anestésico e providenciar o ajuste ou manutenção da escala para prover uma profundidade similar.

Os escores de 1 a 4 foram distribuídos para avaliar a profundidade anestésica de acordo com os seguintes critérios: 1 - movimentos voluntários de membros ou cabeça ou intenso reflexo palpebral; 2 - ausência de movimentos voluntários de membros ou cabeça, porém apresentando reflexo palpebral leve, olho centralizado e pressão arterial sistólica (PAS) com aumento maior do que 10% do valor da primeira mensuração (pelo menos dois dos três últimos parâmetros); 3 - ausência de movimentos voluntários de membros ou cabeça, ausência de reflexo palpebral, olho rotacionado e sem alterações substanciais na PAS (variação menor do que 10% da primeira mensuração); e 4 – plano anestésico muito profundo com ausência de reflexo palpebral, olhos centralizados e PAS mais que 10% menor que a primeira mensuração (pelo menos um dos dois últimos parâmetros). Nos escores 1 e 2, a taxa de infusão de propofol era aumentada em 0,2 e 0,1 $\text{mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, respectivamente. O escore 3 foi considerado ideal, no qual mantinha-se a taxa de infusão da avaliação anterior. O escore 4 foi considerado muito profundo e a taxa de

infusão de propofol era reduzida em $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ mi}^{-1}$. A mudança na taxa do propofol era realizada, quando necessário, a cada 10 minutos.

A ventilação controlada com pressão positiva intermitente (Conquest Shape, HB Hospitalar, Brasil) foi instituída com o intuito de manter a fração expirada de gás carbônico ($P_{E'}\text{CO}_2$) entre 35 e 45 mmHg, com ajuste inicial de frequência respiratória (f_R) em 8 mpm, fração inspirada de oxigênio (FiO_2) em 100%, volume corrente de 15 mL kg^{-1} e pressão inspiratória de pico em 10 mmHg. Caso houvesse necessidade de correção, a ventilação era ajustada a f . O sulfato de atropina (Pasmorex; Isofarma; Brasil) na dose de $0,022 \text{ mg kg}^{-1}$ era administrada se a frequência cardíaca (FC) atingisse valores menores que 40 batimentos por minuto⁻¹. Solução de NaCl 0.9% na taxa de 10 mL kg^{-1} durante 6 minutos era administrada se a pressão sistólica arterial (PAS) atingisse valores menores que 80 mmHg por mais de 10 minutos. Aquecimento corporal ativo com bolsas térmicas eram realizados se a temperatura retal atingisse valores menores que 35°C .

3.3.3 Monitoração

A cada 10 minutos foram avaliados os parâmetros: FC e frequência da respiração controlada (f_R), pressão sistólica invasiva (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), pressão arterial, temperatura retal, saturação parcial de oxigênio (SpO_2) e $P_{E'}\text{CO}_2$ usando um monitor veterinário portátil multiparamétrico (PM-8000, Mindray, China).

O tempo de recuperação anestésica foi avaliado, incluindo: tempo para o retorno de reflexo palpebral, tempo para centralização do globo ocular, tempo

para retorno da ventilação espontânea, tempo de extubação e tempo para primeiro movimento voluntário.

A avaliação de dor pós-operatória foi realizada por meio da Escala de Dor da Universidade de Melbourne (EDUM; Firth & Haldane, 1999). As avaliações foram realizadas antes da administração da medicação pré-anestésica, de forma a estabelecer um escore basal, e no período pós-operatório de hora em hora até as quatro primeiras horas, de duas em duas horas até completar 12 horas e de quatro em quatro horas até completar 24 horas. Se o escore de dor obtivesse valor acima de 8 pontos era realizado resgate analgésico, que poderia ser repetido a cada hora, se necessário. O primeiro resgate analgésico era efetuado com 2 mg kg⁻¹ de tramadol (Tramadol; Cristália; Brasil), o segundo com 0,5 mg kg⁻¹ de morfina (Dimorf; Cristália; Brasil) e o terceiro com a infusão contínua da associação de 0,5 mg kg⁻¹ hora⁻¹ de morfina, 2 mg kg⁻¹ hora⁻¹ de lidocaína (Xylestesin 2%; Cristália; Brasil) e 0,6 mg kg⁻¹ hora⁻¹ de cetamina (Ketamin S+; Cristália; Brasil).

3.3.4 *Análise estatística*

As escalas analgésicas foram analisadas pelo teste Mann-Whitney. STATVIEW 5.0.1 (SAS Institute Inc., NC, USA). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As análises estatísticas dos valores paramétricos foram efetuadas comparando grupos usando análise de variância (ANOVA). Quando diferenças estatísticas foram observadas ($p < 0,05$), as médias foram comparadas pelo teste *post hoc* de Tukey-Kramer. Os valores não paramétricos foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis STATVIEW 5.0.1 (SAS Institute Inc., NC, USA).

3.4 RESULTADOS

A idade média dos animais foi de $7,9 \pm 2,7$ anos para o grupo FG, $10,3 \pm 1,9$ anos para o grupo AG, $11,2 \pm 2,6$ anos para o grupo RG e $9,8 \pm 1,2$ anos para o grupo SG. O peso médio foi de $15,7 \pm 18,8$ kg, $7,9 \pm 5,4$ kg, $13,3 \pm 9,6$ kg e $10,6 \pm 6,7$ kg, respectivamente. Não houve diferenças estatísticas entre grupos.

A duração da infusão dos fármacos foi de 93 ± 53 minutos, 94 ± 36 minutos, 73 ± 24 minutos e 72 ± 21 minutos, respectivamente. Houve um valor atípico no grupo FG e esse animal foi excluído apenas das avaliações de recuperação anestésica. Sem esse paciente, o tempo médio da infusão do grupo FG foi de 73 ± 15 minutos.

A indução anestésica foi realizada em 154 ± 69 segundos de infusão de propofol, resultando em uma dose média de $5,1 \pm 2,3$ mg kg⁻¹. Não houve diferenças estatísticas entre grupos (FG 165 ± 86 ; AG 150 ± 64 ; RG 168 ± 65 ; SG 134 ± 63 segundos). A média da infusão de propofol foi de $0,38 \pm 0,15$ mg kg⁻¹ minuto⁻¹ para o grupo FG, $0,29 \pm 0,16$ mg kg⁻¹ minuto⁻¹ para o grupo AG, $0,34 \pm 0,13$ mg kg⁻¹ minuto⁻¹ para o grupo RG e $0,31 \pm 0,16$ mg kg⁻¹ minuto⁻¹ para o grupo SG. A média da infusão de propofol nos grupos AG e SG foi menor do que no grupo FG ($p = 0,02$) e nos grupos RG e FG foram similares. Em todos os grupos foi observada uma redução da taxa inicial de infusão de propofol, mas essa redução foi menor no grupo FG quando comparado com os demais grupos (fig.1.1).

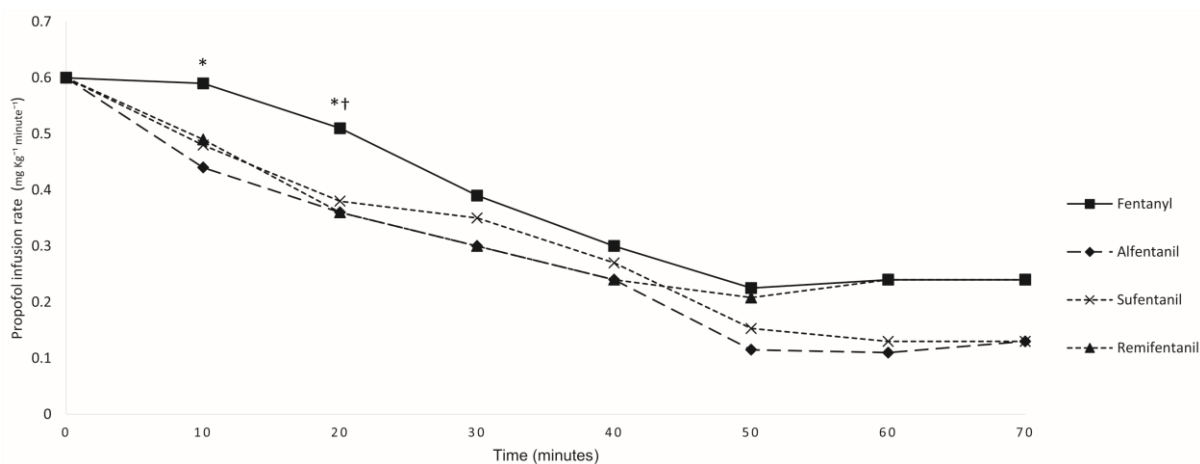


Figura 1.1 – Taxa média de infusão de propofol associado com fentanil (FG, n=7), alfentanil (AG, n=7), sufentanil (SG, n=6) ou remifentanil (RG, n=7) durante cirurgia de mastectomia total unilateral em cadelas.

*Diferença estatística entre os grupos FG e AG ($p < 0,05$) † Diferença estatística entre os grupos FG e SG-RG ($p < 0,05$)

A FC foi menor no grupo AG do que nos grupos RG e SG no momento antes da incisão cirúrgica e após 30 minutos de cirurgia ($p < 0,05$), mas esses valores se encontram dentro do padrão de normalidade. Os valores médios de pressão arterial são similares entre os grupos e se encontram dentro do padrão de normalidade, entretanto, em alguns animais do grupo AG foi observado quadros de hipotensão. A temperatura corporal reduziu em todos os grupos. Não foi necessária a administração de fármacos inotrópicos em nenhuma cadela. Os parâmetros fisiológicos estão descritos na tabela 1.1.

Tabela 1.1 – Parâmetros fisiológicos analisados durante cirurgia de mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com fentanil (FG, $n=7$), alfentanil (AG, $n=7$), sufentanil (SG, $n=6$) ou remifentanil (RG, $n=7$). Média \pm DP.

Parâmetros	Grupo	Tempo (minutos)							
		Pós-indução	10	20	30 (pós-incisão)	40	50	60	70
FC (batimentos minuto ⁻¹)	FG	117 \pm 28	108 \pm 27	123 \pm 25	136 \pm 28	128 \pm 29	120 \pm 29	105 \pm 29	118 \pm 24
	AG	103 \pm 19 [†]	101 \pm 22 [†]	96 \pm 32 [†]	118 \pm 29	107 \pm 36	105 \pm 24	97 \pm 20 [†]	92 \pm 14 [†]
	SG	136 \pm 33	130 \pm 25	130 \pm 23	126 \pm 24	125 \pm 26	124 \pm 18	130 \pm 24	126 \pm 24
	RG	136 \pm 27	132 \pm 23	127 \pm 18	128 \pm 11	128 \pm 19	121 \pm 23	127 \pm 26	137 \pm 28
PAS (mmHg)	FG	97 \pm 18	103 \pm 16	102 \pm 15	99 \pm 15	103 \pm 10	98 \pm 17	102 \pm 12	103 \pm 17
	AG	89 \pm 18	93 \pm 14	92 \pm 19	95 \pm 22	93 \pm 16	96 \pm 20	106 \pm 20	103 \pm 12
	SG	104 \pm 28	108 \pm 25	100 \pm 20	103 \pm 23	107 \pm 18	105 \pm 22	114 \pm 19	101 \pm 13
	RG	104 \pm 16	100 \pm 10	105 \pm 19	112 \pm 15	105 \pm 17	106 \pm 14	109 \pm 14	115 \pm 17
PAM (mmHg)	FG	67 \pm 20	69 \pm 20	72 \pm 18	66 \pm 11	71 \pm 10	69 \pm 16	74 \pm 16	71 \pm 16
	AG	63 \pm 26	62 \pm 22	60 \pm 15	60 \pm 25	66 \pm 11	63 \pm 18	69 \pm 14	65 \pm 19
	SG	80 \pm 28	80 \pm 26	76 \pm 19	80 \pm 23	82 \pm 17	78 \pm 24	80 \pm 22	81 \pm 22
	RG	77 \pm 16	76 \pm 15	77 \pm 19	83 \pm 19	80 \pm 11	81 \pm 11	84 \pm 13	90 \pm 14
PAD (mmHg)	FG	50 \pm 20	49 \pm 14	55 \pm 12	48 \pm 11	51 \pm 12	46 \pm 11	56 \pm 21	53 \pm 19
	AG	45 \pm 19	45 \pm 20	43 \pm 20	47 \pm 19	51 \pm 15	52 \pm 17	56 \pm 16	47 \pm 14
	SG	58 \pm 24	56 \pm 20	54 \pm 22	55 \pm 17	55 \pm 18	58 \pm 25	53 \pm 26	48 \pm 28
	RG	60 \pm 19	51 \pm 15	57 \pm 20	65 \pm 15	65 \pm 15	66 \pm 14	64 \pm 14	77 \pm 12
SpO ₂ (%)	FG	97 \pm 2	99 \pm 2	98 \pm 1	97 \pm 5	96 \pm 3	97 \pm 2	99 \pm 1	98 \pm 2
	AG	98 \pm 1	98 \pm 2	96 \pm 4	96 \pm 4	97 \pm 2	98 \pm 2	98 \pm 1	99 \pm 1
	SG	98 \pm 2	99 \pm 1	98 \pm 2	97 \pm 3	98 \pm 1	98 \pm 2	98 \pm 1	99 \pm 1
	RG	97 \pm 2	97 \pm 2	98 \pm 3	99 \pm 1	97 \pm 3	97 \pm 3	97 \pm 2	98 \pm 2
Temp (°C)	FG	37.8 \pm 0.5	37.1 \pm 0.5	36.6 \pm 0.7 [†]	36.2 \pm 0.8 [†]	35.8 \pm 1.0 [†]	35.6 \pm 1.2 [†]	35.6 \pm 1.1 [†]	35.5 \pm 1.3 [†]
	AG	37.4 \pm 0.7	37.0 \pm 0.7 [†]	36.7 \pm 0.7	36.1 \pm 0.8 [†]	35.7 \pm 1.0 [†]	35.4 \pm 1.1 [†]	35.2 \pm 1.2 [†]	35.0 \pm 1.4 [†]
	SG	37.6 \pm 0.5	37.2 \pm 0.5	36.4 \pm 0.9 [†]	35.9 \pm 0.9 [†]	35.5 \pm 0.9 [†]	35.3 \pm 1.1 [†]	35.3 \pm 0.4 [†]	35.4 \pm 0.6 [†]
	RG	37.4 \pm 0.6	36.7 \pm 0.7	36.2 \pm 0.7 [†]	35.6 \pm 0.6 [†]	35.5 \pm 0.7 [†]	35.2 \pm 0.7 [†]	35.2 \pm 0.6 [†]	35.2 \pm 0.5 [†]

† Diferença estatística em relação ao valor basal no mesmo grupo (momento pós-indução) ($p < 0,05$). ‡ Diferença estatística comparando o grupo AG com o SG e RG no momento ($p < 0,05$).

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; SpO₂: saturação parcial de oxigênio; PI, índice de perfusão; PVI variação pletismográfica; PETCO₂, pressão expirada de gás carbônico; f_R : frequência respiratória; Temp: temperatura retal; bpm: batimentos minutos⁻¹; mpm: movimentos minuto⁻¹.

Os tempos nos estágios de recuperação anestésica estão descritos na Tabela 1.2. Não houve diferença estatística entre os grupos. Os escores da EDUM foram significativamente mais baixos no grupo SG até 2 horas depois do final do procedimento cirúrgico e no grupo RG, entre 1,5 hora e no fim da avaliação (momento 24 horas), quando comparados com os grupos FG e AG (Tabela 1.).

O primeiro resgate analgésico usando tramadol foi efetuado em 6/7 pacientes do grupo FG, 7/7 do grupo AG, 5/6 do grupo SG e 6/7 do grupo RG. O segundo resgate analgésico com morfina foi efetuado em 5 pacientes do

grupo FG, 4 do grupo AG e em um do grupo SG e do grupo RG. Três cadelas do grupo FG e duas do grupo AG demandaram um terceiro resgate analgésico com infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina. Não houve necessidade de efetuar um terceiro resgate analgésico em animais do grupo SG e RG. Exceto pelos animais do grupo RG, no qual o primeiro resgate analgésico foi dado apenas 12 horas após a cirurgia, todos os outros receberam o primeiro resgate até três horas após a cirurgia.

Estágio de recuperação anestésica (minutos)	Grupos			
	FG	AG	RG	SG
Tempo para retorno do reflexo palpebral	4 ± 4	7 ± 6	6 ± 4	5 ± 4
Tempo para centralização do globo ocular	6 ± 5	7 ± 6	2 ± 2	3 ± 3
Tempo até ventilação espontânea retornar	2 ± 2	2 ± 3	2 ± 2	2 ± 1
Tempo para extubação	15 ± 12	14 ± 11	11 ± 6	19 ± 12
Tempo para primeiro movimento voluntário	13 ± 12	10 ± 9	10 ± 6	20 ± 16

Tabela 1.2 – Tempos (minutos, média ± DP) nos estágios de recuperação de cirurgia de mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com fentanil (FG, $n=6$), alfentanil (AG, $n=7$), sufentanil (SG, $n=6$) ou remifentanil (RG, $n=7$).

Grupo	Tempo após anestesia (horas)											
	Basal	0h30	1h	1h30	2h	3h	4h	6h	8h	12h	18h	24h
FG	2 (2-5)	7 (2-14)	7 (3-14)	8 (2-14)	8 (4-14)	9 (3-14)	9 (3-14)	10 (2-14)	10 (2-14)	10 (5-14)	10 (3-14)	10 (2-14)
AG	2 (1-5)	6 (4-14)	6 (4-14)	8 (5-14)	9 (6-14)	9 (6-14)	10 (6-14)	10 (6-14)	10 (6-14)	10 (6-14)	10 (6-14)	10 (6-14)
SG	2 (1-5)	4 (3-7) [†]	4.5 (3-7) [†]	4.5 (3-7) [†]	5 (2-8) [†]	7 (2-11)	5.5 (2-11)	6 (2-11)	5.5 (3-11)	5.5 (3-11)	5 (2-11)	6.5 (3-11)
RG	2 (0-5)	5 (1-7)	5 (3-7)	4 (2-7)*	4 (2-7)*	3 (2-9)*	3 (2-9)*	4 (2-9)*	4 (2-9)*	5 (3-9)*	4 (3-9)*	6 (1-9)*

Tabela 1.3 – Média (alcance) da Escala de Dor da Universidade de Melbourne (EDUM), e número de resgates analgésicos requeridos após cirurgia de mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com fentanil (FG, $n=7$), alfentanil (AG, $n=7$), sufentanil (SG, $n=6$) ou remifentanil (RG, $n=7$).

* Diferença estatística comparando os grupos AG e FG no momento ($p < 0,05$). † Diferença estatística comparando o grupo AG no momento ($p < 0,05$).

3.5 DISCUSSÃO

Os opioides e outros fármacos analgésicos reduzem a concentração de anestésico inalatórios na manutenção da anestesia em cães. Esse é um método utilizado para determinar se a substância suplementa a anestesia pela depressão do SNC, da indução de analgesia, ou ambos (Eger *et al.* 1965; Kissin, 2000). Estudos similares são realizados com outros anestésicos de manutenção, como o propofol. Clinicamente, a variação da taxa de infusão feita de acordo com o estímulo real ou antecipadamente ao estímulo, é mais útil que uma taxa de infusão constante. Sabe-se que a idade, peso, raça, procedimento cirúrgico, doença prévia e associação com drogas previamente utilizadas mudam o requerimento da taxa de infusão (Shafer, 1993).

Efeitos farmacodinâmicos da interação propofol-opioides são muito mais pronunciados do que os efeitos farmacocinéticos (Vuyk, 1998), mas opioides de ultracurta ação agem na distribuição e no *clearance* do propofol e sua concentração plasmática ótima é dependente do opioide selecionado e a duração da infusão (Groenendaal *et al.*, 2008). O método proposto no presente estudo para avaliar a profundidade anestésica mostrou ser eficaz em quantificar a titulação de propofol pois permite a manutenção de um estado de inconsciência constante mantido através de uma taxa de infusão estabelecida (Galante *et al.*, 2014).

A análise quantitativa feita por meio do EEG vem sendo utilizada para mensurar a atividade do opioide e para avaliar comparativamente a sua potência (Hoke *et al.*, 1997). Doses equipotentes de opioides devem reduzir igualmente o requerimento de propofol, pois envolvem a depressão do SNC e analgesia; por esse motivo, diferentes doses de propofol promovem ação não

equipotente dos opioides. No entanto, quando esses fármacos são fornecidos em infusão contínua, outras variantes farmacocinéticas, como o estado de equilíbrio e a meia vida contexto sensível, terão efeito na dose de propofol. Foi possível demonstrar o atraso dos efeitos analgésicos e de depressão do SNC com infusão de fentanil iniciada sem a administração de um *bolus* inicial, na qual o equilíbrio da taxa de propofol da infusão ocorreu apenas após 40 minutos. Clinicamente, esse período é muito longo e o *bolus* inicial do fentanil se torna necessário, podendo causar eventualmente efeitos adversos pronunciados. A redução precoce da taxa de propofol com remifentanil, alfentanil e sufentanil indica o efeito mais rápido desses opioides (Flacke *et al.*, 1985; Smith & Meek, 2011) e a possibilidade de evitar clinicamente o *bolus* inicial.

A equipotência das taxas de infusão dos opioides escolhidos não foi comparada. Portanto, quando as taxas de propofol foram analisadas, somente o remifentanil na dose de $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ foi equipotente ao fentanil na dose de $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ para reduzir o requerimento de propofol, apesar de a relação fentanil-remifentanil ser descrita como 2:1 em cães (Michelsen *et al.*, 1996). Estabeleceu-se essa taxa baixa de remifentanil após procedimentos anestésicos anteriores, numa tentativa de evitar a hiperalgesia induzida pelo remifentanil (Freye & Levy, 2010). Mesmo assim, a taxa de infusão de propofol requerida ($0,34 \pm 0,13 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$), associado com a taxa menor de remifentanil, foi similar à reportada em outro estudo ($0,33 \pm 0,03 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) no qual uma taxa mais alta de remifentanil ($36 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) foi utilizada (Murrell *et al.*, 2005).

O sufentanil na dose de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ (1/10 da taxa de infusão do fentanil) e alfentanil na dose de $60 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ (seis vezes a taxa do fentanil) foram mais potentes que o fentanil, apesar da potência comparada em seres humanos de 1:10 do fentanil-sufentanil (Thomson *et al.*, 2000), e a relação fentanil-alfentanil de 7:1 para 10:1 em cães (Hall *et al.*, 1987) e 58:1 em seres humanos (Westmoreland *et al.*, 1994). Como o alfentanil é altamente sinérgico ao propofol, reduzindo sua taxa mais que a CAM do isoflurano (Short *et al.*, 1992).

Poucas alterações fisiológicas foram reportadas na comparação entre os grupos. Entretanto, menor frequência cardíaca foi observada antes da incisão de pele e no fim da cirurgia usando alfentanil. Respostas autonômicas após estimulação cirúrgica não estão claras no presente estudo, mas isso pode ocorrer até mesmo utilizando uma dose superior de remifentanil e propofol em cadelas submetidas à ovariectomia (Murrell *et al.* 2005). Depressão cardiovascular pronunciada, principalmente bradicardia, usando opioides mu-agonistas por via intravenosa não foram relatados, provavelmente pela ausência do *bolus* inicial (Schiller *et al.* 1986; Murrell *et al.* 2005).

A avaliação da dor possui um valor limitado neste estudo, pelo fato de os animais terem recebido carprofeno. Animais de todos os grupos necessitaram de resgate analgésico. Para a maioria das cadelas que receberam sufentanil e remifentanil apenas um resgate analgésico foi necessário, enquanto aquelas que receberam fentanil e alfentanil precisaram de até três resgates.

A utilização de remifentanil como alternativa aos demais opioides em procedimentos cirúrgicos tem sido avaliada devido à sua meia-vida contexto sensível ultracurta (Hughes *et al.*, 1992). O término imediato da infusão gera o

receio de que a analgesia pós-operatória seja insuficiente. Porém, neste estudo o remifentanil utilizado como analgésico transoperatório, mesmo interrompendo seu uso no final do procedimento cirúrgico, promoveu analgesia pós-operatória adequada por até 24 horas, como já descrito por Padilha et al., 2011 e Zhang et al., 2014.

Os opioides promovem analgesia de quatro diferentes maneiras: impedindo a liberação de substâncias pró-inflamatórias e transdução do estímulo de nociceptores no sistema nervoso periférico; impedindo a liberação de glutamato e substância P na medula espinhal; hiperpolarizando células nervosas no trato espinotalâmico; e agindo na substância cinzenta periaquedutal, com liberação de serotonina e noradrenalina e inibição dos neurônios de primeira e segunda ordem (Mayer e Price, 1976; Vanderah, 2007). O impedimento na liberação de substância P parece ter uma contribuição importante no controle da dor pós-operatória, uma vez que essa favorece a atividade da proteína quinase C (PKC), responsável pela inibição do bloqueio do canal iônico NMDA pelo Mg^{2+} (Millan, 1999), podendo ser este o mecanismo diferencial entre a ação analgésica dos opioides estudados.

O fentanil é liberado lentamente do tecido adiposo e possui um *clearance* duradouro. Em seres humanos, a infusão de fentanil pode ser uma má alternativa para um procedimento cirúrgico de duração maior que uma hora, porque após a primeira hora, o tempo necessário para reduzir em 50% o seu efeito no sítio de ação aumenta rapidamente, para mais de duas horas (Scholz et al., 1996; Peng & Sandler, 1999). Nesse presente estudo em cães, devido ao breve período de anestesia, não houve diferenças nos tempos de recuperação entre os opioides estudados. Somente parâmetros clínicos para a recuperação

foram avaliados e nenhuma conclusão sobre a opção individual de opioides pode ser feita.

Em resumo, as infusões de fentanil, sufentanil, alfentanil e remifentanil reduzem o requerimento de propofol, além disso, o sufentanil, alfentanil e remifentanil permitem redução precoce do requerimento de propofol, indicando a possibilidade de evitar o uso de *bolus* inicial. O uso de remifentanil no período transoperatório está associado a menores escores de dor e menor requerimento de resgate analgésico durante as primeiras 24 horas após a cirurgia quando comparado ao fentanil e ao alfentanil.

3.6 REFERÊNCIAS

- ANDREONI, V.; HUGHES, J. M. Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery. **Veterinary anesthesia and analgesia**, v. 36, p. 523-531, 2009.
- BODNAR, R. J.; KLEIN, G. E. Endogenous opiates and behavior: 2003. **Peptides**, v. 25, p. 2205-2256, 2004.
- DENEUCHE, A.; DESBOIS, C. Propofol, Indications and contra-indications. **Point Veterinaire** (France), 1999.
- DUKE, T. Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. **Canad Vet J**, v. 54, p. 276-282, 2013.
- EGAN, T. D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: an update in the year 2000. **Curr Opin Anesth**, v. 13, p. 449-455, 2000.
- EGER, E. I.; SAIDMAN, L. J.; BRANDSTATER, B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. **Anesthesiology**, v. 26, p. 756-763, 1965.
- FIRTH, A. M.; HALDANE, S. L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, v. 214, p. 651-659, 1999.
- FLACKE, J. W.; BLOOR, B. C.; KRIPKE, B. J. et al. Comparison of morphine, meperidine, fentanyl, and sufentanil in balanced anesthesia: a double-blind study. **Anesth Analg**, v. 64, p. 897-910, 1985.
- FREYE, E.; LEVY, J. V. No hyperalgesia following opioid withdrawal after the oripavine derivative etorphine compared to remifentanil and sufentanil. **Eur J Anesth**, v. 27, p. 174-180, 2010.
- GALANTE, R.; MUNIZ, J. A.; CASTRO, P. H. et al. Continuous infusion of propofol or intermittent bolus of tiletamine-zolazepam in feline night monkeys (*Aotus infulatus*). **J Med Primatol**, v. 43, p. 22-30, 2014.
- GROENENDAAL, D.; FREIJER, J.; ROSIER, A. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the EEG effects of opioids: the role of complex biophase distribution kinetics. **Eur J Pharmaceut Sci**, v. 34, p. 149-163, 2008.
- HALL, R. I.; SZLAM, F.; HUG, C. C. The enflurane-sparing effect of alfentanil in dogs. **Anesth Analg**, v. 66, p. 1287-1291, 1987.
- HOKE, J. F.; CUNNINGHAM, F.; JAMES, M. K. et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. **J Pharmacol Exper Therapeut**, v. 281, p. 226-232, 1997.
- HUGHES, J. M.; NOLAN, A. M. Total intravenous anesthesia in greyhounds: pharmacokinetics of propofol and fentanyl - a preliminary study. **Vet surg**, v. 28, p. 513-524, 1999.
- ILKIW, J. E. Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. **Clin Tech Small Animal Pract**, v. 14, p. 27-37, 1999.

JANG, M.; SON, W. G.; LEE, I. Fentanyl-induced asystole in two dogs. **J Small Animal Pract**, v. 56, p. 211-413, 2015.

KENNEDY, M. J.; SMITH, L. J. A. Comparison of cardiopulmonary function, recovery quality, and total dosages required for induction and total intravenous anesthesia with propofol versus a propofol-ketamine combination in healthy Beagle dogs. **Vet Anesth Analg**, v. 42, p. 350-359, 2014.

KISSIN, I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*, v. 93, p. 1138-1143, 2000.

JONES, P. J. et al. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Vet Surg**, v. 27, p. 568-582, 1998.

MAYER, D. J.; PRICE, D. D. Central nervous system mechanisms of analgesia. **Pain**, v. 2, n. 4, p. 379-404, 1976.

MICHELSSEN, L. G.; SALMENPERA, M.; HUG, C. C. et al. Anesthetic potency of remifentanyl in dogs. **Anesthesiology**, v. 84, p. 865-872, 1996.

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, v. 57, n. 1, p. 1-164, 1999.

MURRELL, J. C.; VAN NOTTEN, R. W.; HELLEBREKERS, L. J. Clinical investigation of remifentanyl and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. **Vet Record**, v. 156, p. 804-808, 2005.

PADILHA, S. T. et al. A clinical comparison of remifentanyl or alfentanil in propofol-anesthetized cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 10, p. 738-43, 2011.

PENG, P. W. SANDLER, A. N. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. **Anesthesiology** 90, 576-599, 1999.

SANO, T.; NISHIMURA, R.; KANAZAWA, H. et al. Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. **Vet Anesth Analg**, v. 33, p. 266-273, 2006.

SCHILLER, P. W.; MAZIAK, L. A.; LEMIEUX, C. et al. Side chain to side chain cyclization of an enkephalin analog results in loss of opioid receptor selectivity. **Intl J Peptide Prot Res**, v. 28, p. 493-497, 1986.

SCHOLZ, J.; STEINFATH, M.; SCHULZ, M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. **Clin Pharmacokin**, v. 31, p. 275-292, 1996.

SELISKAR, A.; NEMEC, A.; ROSKAR, T. et al. Total intravenous anesthesia with propofol or propofol/ketamine in spontaneously breathing dogs pre-medicated with medetomidine. **The Veterinary record**, v. 160, p. 85-91, 2007.

SHAFER, S. L. Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. **J Clin Anesth** v. 5, p. 14-21, 1993.

SHORT, C. E.; BUFALARI, A. Propofol anesthesia. **Vet Clinics North Am Small Animal Pract** v. 29, p. 747-778, 1999.

SHORT, T. G.; PLUMMER, J. L.; CHUI, P. T. Hypnotic and anesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. **Brit J Anesth**, v. 69, p. 162-167, 1992.

SILVA, A. B. R. Analgesia pós-operatória com utilização de morfina através de cateter epidural em cadelas submetidas à mastectomia. Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, **Universidade de Brasília**, v. 76. Dissertação de Mestrado. 2011.

BAJWA, S. J.; BAJWA, S. K; KAUR, J. Comparison of two drug combinations in total intravenous anesthesia: Propofol-ketamine and propofol-fentanyl. **Saudi J Anesth**, v. 4, p. 72-79, 2010.

SMITH, H. S.; MEEK, P. D. Pain responsiveness to opioids: central versus peripheral neuropathic pain. **J Opioid Manag**, v. 7, p. 391-400, 2011.

THOMSON, I. R.; HARDING, G.; HUDSON, R. J. A comparison of fentanyl and sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. **J Cardiothor Vasc Anesth**, v. 14, p. 652-656, 2000.

VANDERAH, T. W. Pathophysiology of pain. **Medical Clinics of North America**, v. 91, n. 1, p.1-12, 2007.

VARDANYAN, R. S.; HRUBY, V. J. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. **Future Med Chem**, v. 6, p. 385-412, 2014.

VUYK, J. TCI: Supplementation and drug interactions. **Anesthesia**, v. 53, Suppl. 1, p. 35-41, 1998.

WESTMORELAND, C. L.; SEBEL, P. S.; GROPPER, A. Fentanyl or alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients. **Anesth Analg**, v. 78, p. 23-28, 1994.

ZHANG, Y. L.; OU, P.; LU, X. H.; CHEN, Y. P.; XU, J. M.; DAI, R. P. Effect of intraoperative high-dose remifentanyl on postoperative pain: a prospective, double blind, randomized clinical trial. **PloS One**, v. 9, n. 3, p. e91454, 2014.

4. COMPARAÇÃO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE REMIFENTANIL, LIDOCAÍNA E CETAMINA COM ANALGESIA PERIDURAL CRANIAL EM CADELAS SUBMETIDAS A MASTECTOMIA TOTAL UNILATERAL

4.1 RESUMO

Objetivo Comparar o requerimento do propofol, os efeitos clínicos transoperatórios e a qualidade da analgesia trans e pós-operatória da infusão contínua de remifentanil, cetamina e lidocaína com a analgesia peridural cranial com ropivacaína e morfina durante a infusão contínua de propofol em cadelas submetidas à cirurgia de mastectomia total unilateral.

Modelo de estudo Estudo prospectivo randomizado cego.

Animais 28 cadelas submetidas à cirurgia de mastectomia total unilateral com idade média de $8,3 \pm 2,0$ anos no grupo EPI e $9,7 \pm 2,9$ anos no grupo RLK. Peso médio de $14,7 \pm 12,9$ kg e $15,0 \pm 13,1$, respectivamente.

Métodos Após a pré-medicação com acepromazina ($0,04 \text{ mg kg}^{-1}$), os pacientes foram induzidos com propofol ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) e após a perda total de reflexo palpebral, a taxa foi reduzida ($0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$). Foram mantidos em anestesia com uma taxa variável de propofol associada a peridural cranial com morfina ($0,1 \text{ mg kg}^{-1}$) e ropivacaína 0,75%, em um volume final de $0,33 \text{ ml kg}^{-1}$ ou em uma associação de remifentanil ($5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$), cetamina ($0,6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) e lidocaína ($0,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) administrados em infusão contínua. Após 10 minutos, a taxa de infusão do propofol era titulada. Os parâmetros cardiopulmonares foram avaliados constantemente. O tempo de recuperação e escore de dor pós-operatória foram determinados. As análises estatísticas dos

valores paramétricos foram efetuadas comparando grupos usando Teste-t não pareado. As escalas analgésicas foram analisadas pelo teste Mann-Whitney.

Resultados Não houve diferença entre os grupos na taxa de infusão média geral de propofol EPI ($0,32 \pm 0,06 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) e RLK ($0,31 \pm 0,05 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) bem como em todos os momentos. Ao final da cirurgia foi relatado uma diferença na qual o grupo RLK apresentou PAS foi maior comparada ao EPI. O retorno anestésico ocorreu de forma mais rápida no grupo RLK, exceto pelo tempo para retorno da ventilação espontânea e extubação, que foram similares ao EPI. Não foram observadas diferenças entre os grupos nas três técnicas de avaliação da dor pós operatória.

Conclusões e relevância clínica Não houve diferença no requerimento de propofol utilizando-se a analgesia peridural cranial com ropivacaína e morfina ou infusão contínua intravenosa de remifentanil, lidocaína e cetamina em cadelas submetidas à mastectomia. Porém, a recuperação anestésica é mais rápida e o requerimento de resgates analgésicos foi menor quando utilizada a técnica intravenosa.

Palavras-chaves TIVA, opioide, ovariohisterectomia, derivados de fentanil

4.2 INTRODUÇÃO

O tumor mamário em cadelas constitui cerca de 52% da totalidade de tumores apresentados por essa espécie, sendo 50% deles malignos (Queiroga e Lopes, 2002). O tratamento normalmente indicado é a mastectomia parcial ou total, com a excisão cirúrgica de gânglios linfáticos regionais (axilares e inguinais) caso estejam afetados (Queiroga e Lopes, 2002).

A mastectomia é um procedimento cirúrgico invasivo, causando frequentemente sensibilização central à dor por estímulos repetitivos dos nociceptores periféricos. Esses estímulos constantes promovem a liberação de glutamato e neuropeptídios provenientes das fibras nervosas aferentes, ocorrendo a ativação dos receptores AMPA, e posteriormente NMDA. Dessa forma há aumento da excitabilidade dos neurônios nociceptivos da medula e dos neurônios de projeção, o que causa a sensibilização central (Silva, 2011). A dor neuropática, oriunda da sensibilização de neurônios centrais, é caracteristicamente crônica, porém também pode ser observada em casos agudos tais como trauma e pós-cirúrgico (Trippana *et al.*, 2007). Pacientes com neoplasias mamárias apresentam dor pelo crescimento e invasão tumoral em si, mas também decorrente do procedimento cirúrgico, necessitando de adequada analgesia durante o trans e pós-operatório.

Como a mastectomia total unilateral inicia-se na região torácica, a analgesia deve compreender toda região torácica, abdominal e inguinal. A anestesia peridural cranial é utilizada rotineiramente em seres humanos e vem sendo cada vez mais utilizada na medicina veterinária, demonstrando boa eficácia analgésica, além de segurança em relação a parâmetros

cardiovasculares e respiratórios. Esta técnica consiste em injetar um maior volume de anestésico local no espaço peridural lombo-sacro para que o bloqueio resultante atinja regiões mais craniais do organismo do paciente (Tamanho, 2009).

Os opioides também são uma boa opção para o controle da dor em mastectomias, uma vez que apresentam potente atividade analgésica e estabilidade hemodinâmica durante a manutenção da anestesia. A meperidina e morfina têm sido substituídas por opioides intravenosos mais potentes e de ação ultracurta, como o remifentanil (Bajwa *et al.*, 2010). Na última década as infusões contínuas de lidocaína e baixas doses de cetamina têm sido associadas a opioides pelas suas atividades analgésica e anti-hiperalgésica, tanto no momento do procedimento cirúrgico quanto no pós-operatório (Bajwa *et al.*, 2010; Pypendop e Ilkiw, 2005). A infusão intravenosa de opioides, associados ou não à cetamina e lidocaína, é a base analgésica da anestesia intravenosa total (TIVA), por não estar associada a prejuízos hemodinâmicos e respiratórios e possuir ação analgésica trans e pós-operatória semelhante ao bloqueio peridural cranial pode ser uma boa alternativa em anestesia para mastectomia em cadelas.

O objetivo deste estudo foi comparar a infusão contínua de remifentanil, cetamina e lidocaína com a analgesia peridural cranial com ropivacaína e morfina durante a infusão contínua de propofol em cadelas submetidas à cirurgia de mastectomia total unilateral. Especificamente foram avaliados o requerimento do propofol, os efeitos em parâmetros fisiológicos cardiovasculares e respiratórios e a qualidade da analgesia trans e pós-operatória.

4.3 MATERIAL E MÉTODOS

4.3.1 Animais

A Comissão de Ética para o Uso de Animais da instituição aprovou este estudo, e um termo de consentimento livre e esclarecido dos responsáveis foi obtido. Vinte e oito cadelas sem nenhuma doença sistêmica associada à neoplasia mamária (baseada no exame físico, radiografia torácica, ultrassonografia abdominal, hemograma e exames hematológicos para função hepática e renal), de diferentes raças, submetidas à mastectomia total unilateral foram utilizadas. Os critérios de inclusão foram: idade entre quatro e 15 anos, peso mínimo de 4 kg, além de comportamento dócil e de fácil manipulação. Foi instituído jejum alimentar de 12 horas antes do procedimento. A temperatura da sala cirúrgica foi controlada em 22°C. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pela mesma equipe cirúrgica.

4.3.2 Anestesia

A medicação pré-anestésica, constituída de acepromazina (2 mg mL⁻¹; Acepran; Vetnil; Brasil) na dose de 0,04 mg kg⁻¹ foi administrada por via intramuscular 30 minutos antes da anestesia. A indução anestésica foi realizada com propofol (Propovan; Cristália, Brasil) administrado na veia cefálica direita na dose de 2 mg kg⁻¹ minuto⁻¹ utilizando uma bomba de infusão de seringa (PSK-01; Nikkiso Co., Japão) até a perda total de reflexos palpebrais. Imediatamente após a indução, a taxa de infusão de propofol foi reduzida para 0,2 mg kg⁻¹ min⁻¹, por 10 minutos.

Na veia cefálica esquerda foi realizada infusão de solução fisiológica (Fisiológico 9 mg mL⁻¹; Eurofarma, Brasil), que poderia ser acrescida de analgésicos dependendo do grupo de estudo, numa taxa fixa de 10 ml kg⁻¹ hora⁻¹ com uma bomba de infusão peristáltica (DigiPump IP88x, Digicare Biomedical Technology, FL, EUA).

Os pacientes foram separados em dois grupos de acordo com a técnica analgésica utilizada. No grupo EPI (n=14) foi utilizada a técnica peridural cranial por meio da inserção de uma agulha peridural de Tuohy de tamanho apropriado ao animal, no espaço entre a última vértebra lombar e a primeira sacral, após preparação e antissepsia prévias. Mediante confirmação de acesso ao espaço peridural pelo teste de resistência a injeção de ar, realizou-se a administração de ropivacaína 0,75% (Ropivacaína; Eurofarma; Brasil) e 0,1 mg kg⁻¹ de morfina livre de conservantes (1 mg mL⁻¹; Dimorf; Cristália; Brasil) em um volume de 0,33 ml kg⁻¹. No grupo RLK (n=14) foi realizada a infusão contínua de 5 µg kg⁻¹ hora⁻¹ de remifentanil (Ultiva® 2mg, GlaxoSmithKline, Brasil), 0,6 mg kg⁻¹ hora⁻¹ de cetamina (Cetamina 50 mg ml⁻¹, Cristália, Brasil) e 0,5mg kg⁻¹ hora⁻¹ de lidocaína. No grupo RLK também foi administrado o mesmo volume de solução fisiológica no espaço peridural. Os responsáveis pelo acompanhamento trans e pós cirúrgico não possuíam informações sobre a divisão dos grupos que estavam avaliando, em um teste duplo cego e randomizado. A randomização foi realizada por um website (www.random.org).

A infusão de analgésicos foi iniciada após a indução anestésica e sua taxa foi mantida constante durante o procedimento. A analgesia peridural foi realizada cerca de 10 minutos após a indução anestésica. O procedimento

cirúrgico foi iniciado entre 40 e 50 minutos após o início da administração do propofol. Após os primeiros 10 minutos de manutenção com propofol, uma escala foi usada para determinar a profundidade do plano anestésico e providenciar o ajuste ou manutenção da escala para prover uma profundidade similar.

Escores de 1 a 4 foram distribuídos para avaliar a profundidade anestésica de acordo com os seguintes critérios: 1 - movimentos voluntários de membros ou cabeça ou intenso reflexo palpebral; 2 - ausência de movimentos voluntários de membros ou cabeça, porém apresentando reflexo palpebral leve, olho centralizado e pressão arterial sistólica (PAS) com aumento maior do que 10% do valor da primeira mensuração (pelo menos dois dos três últimos parâmetros); 3 - ausência de movimentos voluntários de membros ou cabeça, ausência de reflexo palpebral, olho rotacionado e sem alterações substanciais na PAS (variação menor do que 10% da primeira mensuração); e 4 – plano anestésico muito profundo com ausência de reflexo palpebral, olhos centralizados e PAS mais que 10% menor que a primeira mensuração (pelo menos um dos dois últimos parâmetros). Nos escores 1 e 2, a taxa de infusão de propofol era aumentada em 0,2 e 0,1 mg kg⁻¹ min⁻¹, respectivamente. O escore 3 foi considerado ideal, no qual mantinha-se a taxa de infusão da avaliação anterior. O escore 4 foi considerado muito profundo e a taxa de infusão de propofol era reduzida em 0,1 mg kg⁻¹ minuto⁻¹. A mudança na taxa do propofol era realizada, quando necessário, a cada 10 minutos.

A ventilação controlada com pressão positiva intermitente (Conquest Shape, HB Hospitalar, Brasil) foi realizada com o intuito de manter a fração expirada de gás carbônico (P_{E'}CO₂) entre 35 e 45 mmHg, com ajuste inicial de

frequência respiratória (f_R) em 8 mpm, fração inspirada de oxigênio (FiO_2) em 100%, volume corrente de 15 mL kg^{-1} e pressão inspiratória de pico em 10 mmHg. Se houvesse necessidade na correção da ventilação era ajustada a f_R . O sulfato de atropina (Pasmodex; Isofarma; Brasil) na dose de 0,022 mg kg^{-1} era administrada se a frequência cardíaca (FC) atingisse valores menores que 40 batimentos por minuto⁻¹. Solução de NaCl 0.9% na taxa de 10 mL kg^{-1} durante 6 minutos foi administrado se a pressão sistólica arterial (PAS) atingisse valores menores que 80 mmHg por mais de 10 minutos. O aquecimento corporal ativo, com bolsas térmicas, foi realizado se a temperatura esofágica atingisse valores menores que 35°C.

4.3.3 *Monitoração*

A cada 10 minutos foram avaliados os parâmetros: FC e frequência da respiração controlada (f_R), pressão arterial sistólica invasiva (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), temperatura esofágica, saturação parcial de oxigênio (SpO_2) e $PE'CO_2$ usando um monitor veterinário portátil multiparamétrico (LifeWindow LW9XVet, Digicare Biomedical Technology, FL, EUA). A primeira avaliação foi feita imediatamente após a indução com propofol, exceto a pressão arterial invasiva, que era reportada após 10 minutos. Uma artéria metatársica dorsal foi canulada para a avaliação das pressões arteriais pelo método invasivo e coleta de amostra de sangue arterial em seringa heparinizada para mensuração de pH, PaO_2 , $PaCO_2$, bicarbonato (HCO_3^-), excesso de bases (EB), sódio, cloreto, potássio, glicose e lactato (Rapidpoint 350, Siemens, Alemanha) no momento da incisão de pele (T1), retirada da cadeia mamária (T2) e final da sutura de pele (T3). Ao término do procedimento

as infusões de propofol e solução analgésica (ou solução fisiológica) e a ventilação mecânica eram interrompidas, sendo então, registrado o tempo decorrido até os seguintes estágios de recuperação anestésica: início da ventilação espontânea, início do reflexo palpebral, primeiro movimento voluntário, extubação, mudança do decúbito lateral para o decúbito esternal e ambulação normal.

A avaliação de dor pós-operatória foi realizada por meio da Escala de Dor da Universidade de Melbourne (EDUM; Firth & Haldane, 1999), pela forma resumida da Escala de Dor Composta de Glasgow (EDRG) e pela aferição do limiar de nocicepção mecânico (LNM). As avaliações foram realizadas antes da administração da medicação pré-anestésica, de forma a estabelecer um escore basal, e no período pós-operatório a cada duas horas até 6 horas e a cada 6 horas até 24 horas de avaliação pós-operatória.

O resgate analgésico foi realizado nos animais que atingissem escore maior ou igual a 8/27 na EDUM. Como primeiro resgate, utilizou-se carprofeno (50 mg mL⁻¹; Rimadyl; Cristália; Brasil) na dose de 4,4 mg kg⁻¹ por via intravenosa. Trinta minutos após a realização do resgate, o animal era avaliado novamente para garantir uma analgesia satisfatória, realizando-se, se necessário, resgate adicional com sulfato de morfina (50 mg mL⁻¹; Dimorf; Cristália; Brasil) na dose de 0,4 mg kg⁻¹ por via intramuscular. Se não houvesse necessidade de resgate analgésico até às seis horas de avaliação pós-operatória, administrava-se carprofeno IV na dose supracitada. Se nas avaliações posteriores o animal necessitasse de resgate, esse era realizado com morfina na dose supracitada. Para fins da análise estatística, uma vez

administrada a morfina, o escore obtido nesta última avaliação com a EDUM era repetido até o final das avaliações.

A avaliação do animal foi realizada inicialmente utilizando-se a EDUM, obedecendo a seguinte ordem: avaliação visual de postura e comportamento e *f* seguida dos parâmetros que exigiam manipulação do animal, como FC, temperatura esofágica e palpação da ferida cirúrgica. Depois de preenchida a EDUM, era realizada a avaliação do animal pela EDRG.

O LNM foi aferido com algômetro eletrônico de uso veterinário (Prod, Topcat Metrology, Reino Unido). Foram escolhidos três pontos para realização do teste 1 cm distante da ferida cirúrgica, correspondendo às regiões pélvica, abdominal e torácica da incisão. Utilizando-se uma probe de 2mm, foi aplicada uma força constante de 2 N/s até que o animal apresentasse sinais de dor ou tentativa de reagir ao estímulo. O valor registrado em Newtons (N) foi a média das três aferições.

4.3.4. Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As análises estatísticas dos valores paramétricos foram efetuadas comparando grupos usando Teste-t não pareado. As escalas analgésicas foram analisadas pelo teste Mann-Whitney. STATVIEW 5.0.1 (SAS Institute Inc., NC, USA).

4.4 RESULTADOS

A idade média foi de $8,3 \pm 2,0$ anos para o grupo EPI e $9,7 \pm 2,9$ anos para o grupo RLK. O peso médio foi de $14,7 \pm 12,9$ kg e $15,0 \pm 13,1$, respectivamente. Não houve diferença estatística entre grupos ($p < 0,05$). A duração do procedimento cirúrgico foi de 94 ± 36 minutos no grupo EPI e 81 ± 33 minutos no grupo RLK, e a duração da infusão foi de 141 ± 34 minutos para o grupo EPI e 131 ± 42 minutos para o grupo RLK.

A média da infusão de propofol durante os primeiros 130 minutos de anestesia foi de $0,32 \pm 0,06$ mg kg⁻¹ min⁻¹ para o grupo EPI e $0,31 \pm 0,05$ mg kg⁻¹ min⁻¹ para o grupo RLK (fig. 1). Não houve diferença estatística entre os grupos, tanto avaliando a taxa média geral da infusão do propofol como avaliando cada momento ($p < 0,05$).

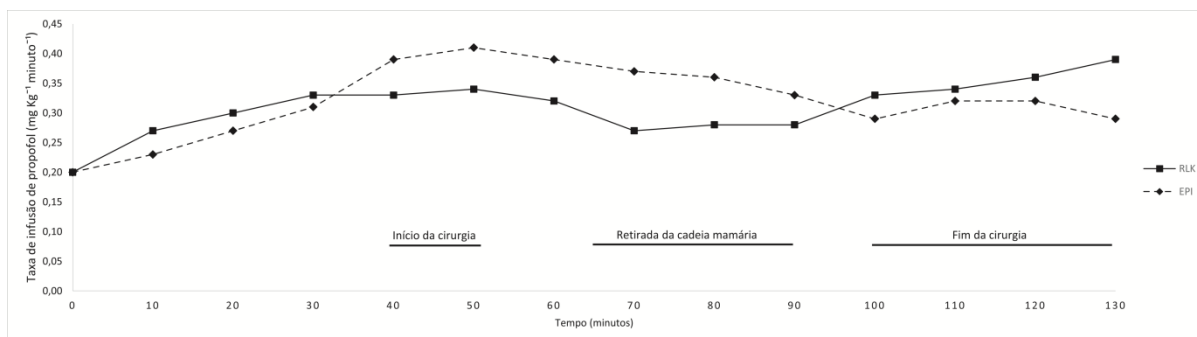


Figura 2.1 – Taxa média de infusão de propofol associada a analgesia peridural cranial com ropivacaína e morfina (EPI, n= 14) ou remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, n=14), durante cirurgia de mastectomia total unilateral em cadelas.

Tabela 2.1 – Parâmetros fisiológicos analisados durante cirurgia de mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, $n=14$) ou bloqueio epidural com ropivacaina e morfina (EPI, $n=14$). Média \pm DP.

Parâmetro	Grupo	Momento da cirurgia			
		Epidural ou início da infusão	Início da cirurgia	Retirada da cadeia mamária	Fim da cirurgia
FC (bpm)	EPI	102 \pm 29	109 \pm 34	120 \pm 28	112 \pm 27
	RLK	124 \pm 37	104 \pm 30	130 \pm 30	131 \pm 35
PAS (mmHg)	EPI	115 \pm 17	108 \pm 17	99 \pm 14	94 \pm 13†
	RLK	135 \pm 29	93 \pm 21†	95 \pm 15†	108 \pm 17*†
PAM (mmHg)	EPI	85 \pm 10	85 \pm 26‡	69 \pm 6‡	71 \pm 12
	RLK	96 \pm 20	66 \pm 18*†	67 \pm 15†	80 \pm 17
PAD (mmHg)	EPI	66 \pm 11	79 \pm 30‡	58 \pm 7‡	56 \pm 14‡
	RLK	72 \pm 21	51 \pm 16*†	60 \pm 11	63 \pm 16
SpO ₂ (%)	EPI	98 \pm 2	97 \pm 2	97 \pm 1	98 \pm 2
	RLK	96 \pm 3	98 \pm 1	98 \pm 2	98 \pm 2
PE'CO ₂ (mmHg)	EPI	34 \pm 8	36 \pm 5	34 \pm 8	39 \pm 5
	RLK	37 \pm 8	40 \pm 6	38 \pm 3	43 \pm 2*†
Temp (°C)	EPI	37.9 \pm 0.5	36.6 \pm 0.9†	35.8 \pm 1.1†	35.2 \pm 0.9†
	RLK	37.9 \pm 0.6	36.6 \pm 0.9†	35.8 \pm 0.9†	35.2 \pm 0.9†

* Diferença estatística entre grupos no momento ($p < 0,05$). † Diferença estatística em relação ao momento basal do mesmo grupo (após epidural ou início da infusão analgésica) ($p < 0,05$). ‡ Diferença estatística no momento do grupo ($p < 0,05$).

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; SpO₂: saturação parcial de oxigênio; PI, índice de perfusão; PVI variação pletismográfica; PETCO₂, pressão expirada de gás carbônico; f_R : frequência respiratória; Temp: temperatura esofágica; bpm: batimentos minutos⁻¹; mpm: movimentos minuto⁻¹.

Foi observada discreta acidose de origem mista em ambos os grupos no fim do procedimento cirúrgico, mais acentuada devido ao componente respiratório no grupo RLK desde a primeira avaliação (Tabela 2.2). Exceto pelo tempo para retorno da ventilação espontânea e tempo para extubação, todos os valores foram significativamente maiores no grupo EPI ($p < 0,05$). O tempo de recuperação está descrito na tabela 2.3.

Tabela 2.2 – Dados do equilíbrio ácido-base e eletrolítico durante a cirurgia de mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, $n=14$) ou bloqueio epidural com ropivacaina e morfina (EPI, $n=14$). Média \pm DP.

Momento	Grup	pH	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	Bicarbonat (mmol L ⁻¹)	BE (mmol L ⁻¹)	Sódio (mmol L ⁻¹)	Potássio (mmol L ⁻¹)	Cloro (mmol L ⁻¹)	Lactato (mg dL ⁻¹)	Glicose (mg dL ⁻¹)
Incisão de pele	EPI	7.33 \pm 0.07*	40.0 \pm 5.5	391 \pm 93	20.6 \pm 1.6	-5.3 \pm 1.3	151.7 \pm 3.9	2.85 \pm 0.44*	126.5 \pm 2.4	1.80 \pm	104 \pm 9
	RLK	7.26 \pm 0.07*	45.9 \pm 7.5	347 \pm 114	20.1 \pm 2.0	-6.9 \pm 2.2	150.1 \pm 2.0	3.36 \pm 0.56*	120.9 \pm 8.2	1.55 \pm	105 \pm 19
Fim da remoção Da cadeia	EPI	7.32 \pm 0.08*	41.3 \pm 8.7	438 \pm 104	21.1 \pm 1.9	-5.4 \pm 2.5	149.4 \pm 2.9	3.15 \pm 0.60	125.2 \pm 4.5	1.42 \pm	124 \pm 27†
	RLK	7.25 \pm 0.09*	47.9 \pm 7.4	370 \pm 138	20.4 \pm 2.0	-7.2 \pm 2.7	148.8 \pm 1.9	3.29 \pm 0.59	122.0 \pm 6.5	1.48 \pm	114 \pm 24
Fim da cirurgia	EPI	7.27 \pm	47.9 \pm 7.2	413 \pm 94	20.9 \pm 2.8	-6.4 \pm 1.9	150.0 \pm 4.0	3.32 \pm 0.62	127.8 \pm 6.2	1.62 \pm	126 \pm 15†
	RLK	7.20 \pm	53.5 \pm	383 \pm 131	20.7 \pm 3.5	-8.0 \pm 2.4	148.9 \pm 2.7	3.40 \pm 0.61	122.0 \pm 10.2	1.00 \pm	115 \pm 35

* Diferença estatística entre grupos no mesmo momento ($p < 0,05$); †Diferença estatística no momento da incisão de pele dentro do mesmo grupo ($p < 0,05$).

PaO₂: pressão parcial de oxigênio arterial; PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono arterial;

Tabela 2.3 – Tempos dos estágios de recuperação de cirurgia de mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, $n=14$) ou bloqueio epidural com ropivacaina e morfina (EPI, $n=14$). Minutos, média \pm DP.

Estágio de recuperação anestésica (minutos)	Grupo	
	EPI	RLK
Tempo até ventilação espontânea	5 \pm 3	3 \pm 1
Tempo para retorno do reflexo palpebral	9 \pm 5	5 \pm 2*
Tempo para centralização do globo ocular	10 \pm 7	5 \pm 3*
Tempo para extubação	16 \pm 9	12 \pm 7
Tempo para primeiro movimento voluntário	28 \pm 17	15 \pm 6*
Tempo para decúbito esternal	90 \pm 23	55 \pm 30*
Tempo para ambulacão normal	267 \pm 114	173 \pm 75*

*Diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$).

Não foi observada nenhuma diferença entre grupos na algometria (Tabela 2.4) e EDUM e EDRG (Tabela 2.5) em qualquer momento durante a avaliação pós-operatória, porém o número de resgates analgésico com carprofeno e com morfina antes das 6 horas foi maior no grupo EPI.

Tabela 2.4 – Algometria na região das mamas torácicas, médias e inguinais após mastectomia em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, $n=14$) ou bloqueio epidural com ropivacaina e morfina (EPI, $n=14$). Média \pm DP.

Posição	Grupo	Basal	Tempo após anestesia (horas)					
			2h	4h	6h	12h	18h	24h
Proximal	EPI	20 \pm 6	16 \pm 5	17 \pm 6	16 \pm 5	15 \pm 6	17 \pm 7	17 \pm 6
	RLK	17 \pm 6	18 \pm 6	18 \pm 7	17 \pm 7	17 \pm 7	16 \pm 8	16 \pm 9
Média	EPI	15 \pm 7	13 \pm 6	15 \pm 8	15 \pm 7	15 \pm 7	15 \pm 7	17 \pm 7
	RLK	15 \pm 7	14 \pm 5	12 \pm 4	13 \pm 7	14 \pm 7	13 \pm 7	15 \pm 8
Distal	EPI	14 \pm 6	12 \pm 5	13 \pm 6	13 \pm 6	13 \pm 7	13 \pm 8	14 \pm 7
	RLK	13 \pm 7	11 \pm 5	11 \pm 7	10 \pm 4	13 \pm 7	13 \pm 6	14 \pm 8

Tabela 2.5 – Média (alcance) da Escala de Dor da Universidade de Melbourne (EDUM), da Escala de Dor Composta de Glasgow (EDRG) e número de resgates analgésicos requeridos após mastectomia unilateral em cadelas anestesiadas com infusão contínua de propofol associado com remifentanil, lidocaína e cetamina (RLK, $n=14$) ou bloqueio epidural com ropivacaina e morfina (EPI, $n=14$).

Variável	Grupo	Basal	Tempo após a anestesia (horas)					
			2h	4h	6h	12h	18h	24h
EDUM	EPI	3 (1-7)	6.5 (2-10)	5.5 (3-10)	5 (2-10)	5.5 (3-10)	5 (0-10)	4 (1-10)
	RLK	3 (1-6)	6 (0-11)	4.5 (1-11)	4 (1-11)	3 (1-11)	4 (2-11)	4 (0-11)
EDRG	EPI	1 (0-3)	4 (0-7)	3 (1-6)	3 (1-5)	1 (0-4)	1 (0-2)	1 (0-3)
	RLK	0 (0-3)	3.5 (1-7)	3 (1-4)	2 (0-4)	1.5 (0-5)	1 (0-4)	1 (1-4)
Resgate analgésico	EPI	0	7/4*	0/0	7/0	0	0	0
	RLK	0	1/1*	1/0	12/0	0	1	0

*Diferença estatística entre grupos ($p < 0,05$).

Nota: até 6h, o resgate analgésico era realizado usando primeiramente carprofeno e, se ainda necessário, após 30 minutos, morfina (C/M). Após 6h de cirurgia, todas as cadelas receberam carprofeno.

4.5 DISCUSSÃO

Os opioides e outros analgésicos reduzem o requerimento do agente utilizado para manutenção da anestesia e a avaliação da taxa de infusão requerida do fármaco intravenoso ou da concentração expirada de um anestésico inalatório são métodos utilizados para determinar o quanto uma substância pesquisada suplementa a depressão do sistema nervoso central (SNC) induzida pelo anestésico, promove analgesia, ou ambos (Eger *et al.*, 1965; Kissin, 2000; Vuyk, 2001) .

A redução no requerimento do anestésico de manutenção, mesmo sendo um método válido para determinar a potência analgésica dos opioides no período transoperatório, não é um simples resultado dos efeitos antinociceptivos dos fármacos testados, mas principalmente uma interação complexa entre esses e os anestésicos utilizados (Docquier *et al.*, 2003) com sinergismo na depressão do SNC (Eger *et al.*, 1965; Kissin, 2000). Neste presente estudo, a infusão contínua de remifentanil, lidocaína e cetamina não apresentou maior capacidade que a analgesia peridural cranial com ropivacaína e morfina na redução do requerimento de propofol.

A infusão contínua de propofol promove redução da pressão arterial sistêmica pela redução da resistência vascular periférica, podendo diminuir a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio de forma transitória (Marik, 2004), e relata-se estar associada a maiores efeitos hemodinâmicos que a anestesia com 1 CAM de isoflurano ou sevoflurano (Mutoh *et al.*, 1997; Mannarino *et al.*, 2012). Sua administração por infusão contínua em taxa variável mínima da maneira aplicada neste estudo não parece promover hipotensão (PAM<60mmHg) e bradicardia efetivos, mesmo com suas

repercussões cardiovasculares (Mannarino *et al.*, 2012). Uma redução transitória da pressão arterial foi observada com a administração dos analgésicos intravenosos estudados, retornando aos valores basais antes do fim do procedimento. Apesar dessa redução ser observada tardiamente quando utilizada a analgesia peridural cranial, ela persistiu até o final do procedimento cirúrgico. Essas alterações parecem estar relacionadas à técnica analgésica utilizada, uma vez que a taxa de infusão de propofol foi semelhante nesses momentos.

O remifentanil, associado à redução dose-dependente da FC (Gimenes *et al.*, 2011), não promoveu bradicardia nas cadelas anestesiadas. Esses efeitos depressores do remifentanil são dose-dependentes, e normalmente encontrados em doses acima daquelas utilizadas normalmente na rotina anestésica. Muitos autores relatam boa estabilidade hemodinâmica com a utilização de *bolus* ou infusão contínua de remifentanil em doses ou taxas mais baixas (Michelsen, 2000; Kadoi e Saito, 2014; Vos *et al.*, 2014).

A ventilação controlada instituída baseada na manutenção da $PE'CO_2$ não foi efetiva no controle do aumento da $PaCO_2$ esperado com a utilização de propofol (Taylor *et al.*, 1986; Babenco *et al.*, 2000; Bouillon *et al.*, 2003), especialmente quando utilizada a infusão analgésica intravenosa. A administração de remifentanil, lidocaína e cetamina apresentou valores superiores a 45 mmHg na $PaCO_2$ em todos os momentos avaliados. Hipercapnia sob ventilação controlada foi relacionada à adição da infusão contínua de cetamina ao protocolo anestésico constituído por propofol e remifentanil em cães (Amora Jr, 2015). É provável que essa hipercapnia esteja relacionada a efeitos cardiovasculares da cetamina como aumento da pressão

da artéria pulmonar e pressão venosa central, podendo promover inclusive edema pulmonar (Haskins *et al.*, 1985; Boutureira *et al.*, 2007).

Em todos os momentos foi observada discreta acidose metabólica promovida pela administração de solução de NaCl 0,9% numa taxa de 10 mL kg⁻¹ hora⁻¹ como fluido de diluição dos analgésicos intravenosos (Mcintosh e Andrews, 2013), com hiperclóremia relativa ao sódio evidente. Não ocorreu compensação respiratória, uma vez que foi instituída ventilação controlada com o objetivo de manter a PE'CO₂ constante e, no grupo onde foi infundido remifentanil, lidocaína e cetamina, houve ainda um componente respiratório devido à hipercapnia, tornando a acidose mais significativa. O lactato sempre mostrou médias inferiores aos valores de referência, inclusive com redução ao longo do procedimento em todos os grupos, não levantando evidências de deficiência na distribuição de oxigênio tecidual.

Os tempos de recuperação da anestesia com infusão contínua de propofol associado ao remifentanil, lidocaína e cetamina foram semelhantes àqueles relatados previamente com a associação ao remifentanil (Murrell *et al.*, 2005) ou com remifentanil e cetamina (Amora Jr, 2015). O maior tempo para recuperação anestésica quando foi realizada a analgesia peridural com ropivacaína e morfina não está associada à maior taxa de infusão de propofol requerida como sugerido anteriormente (Amora Jr, 2015), uma vez que neste estudo ele foi semelhante entre os grupos. Apesar do tempo superior para ambulância normal poder ter sido influenciado pelo bloqueio motor pela ropivacaína peridural, os demais intervalos avaliados não são, e possivelmente estão relacionados à repercussão sistêmica do protocolo.

A utilização de remifentanil como analgésico transoperatório tem sido avaliada devido à sua meia-vida contexto sensível ultracurta (Hughes *et al.*, 1992). O término imediato da infusão gera o receio de que a analgesia pós-operatória seja insuficiente. O remifentanil utilizado como analgésico transoperatório, porém, mesmo interrompido seu uso no final do procedimento cirúrgico, promove analgesia pós-operatória adequada (Padilha *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2014).

Os opioides promovem analgesia de quatro diferentes maneiras: impedindo a liberação de substâncias pró-inflamatórias e transdução do estímulo de nociceptores no sistema nervoso periférico; impedindo a liberação de glutamato e substância P na medula espinhal; hiperpolarizando células nervosas no trato espinotalâmico; e agindo na substância cinzenta periaquedutal, com liberação de serotonina e noradrenalina e inibição dos neurônios de primeira e segunda ordem (Mayer e Price, 1976; Vanderah, 2007). O impedimento na liberação de substância P parece ter uma contribuição importante no controle da dor pós-operatória, uma vez que essa favorece a atividade da proteína quinase C (PKC), responsável pela inibição do bloqueio do canal iônico NMDA pelo Mg^{2+} (Millan, 1999).

Uma desvantagem do uso de opioides agonistas de receptor μ , especialmente o remifentanil, é a ocorrência de hiperalgesia pós-operatória, um aumento paradoxal na sensibilidade a estímulos nocivos, podendo ou não ser acompanhada de alodinia (Dupen *et al.*, 2007). A infusão de baixas taxas de cetamina tem sido utilizada com sucesso no controle da hiperalgesia provocada pelo remifentanil (Yalcin *et al.*, 2012; Amora Jr, 2015). No pós-operatório, o uso da cetamina é vantajoso devido a sua capacidade de antagonizar de forma não

competitiva os receptores NMDA no sistema nervoso central (Orser et al., 1997).

A analgesia transoperatória pela infusão de remifentanil, lidocaína e cetamina, não provocou maiores escores de dor pós-operatória, tanto pelas escalas de dor como pelo LNM, que a técnica de bloqueio anestésico peridural com ropivacaína e morfina, e foi relacionada a um menor requerimento de resgate analgésico, com o método utilizado neste experimento.

Procedimentos cirúrgicos em seres humanos sob anestesia intravenosa total resultam em recuperação mais rápida, menor incidência de dor, tontura e náusea e mais rápida habilidade para caminhar, além da maior satisfação dos pacientes, quando comparada com a anestesia espinal (Harsten *et al.*, 2013). Nas cadelas, a recuperação e a capacidade para caminhar foram melhores, e a incidência de dor foi semelhante entre o bloqueio peridural e a infusão de remifentanil, lidocaína e cetamina, com menor necessidade de resgate analgésico nesta. Adicionalmente, o tempo gasto em preparação da solução analgésica e a facilidade de execução da técnica são vantagens da analgesia intravenosa em comparação com a peridural.

Resumidamente, não há diferença no requerimento de propofol utilizando-se a analgesia peridural cranial com ropivacaína e morfina ou infusão contínua intravenosa de remifentanil, lidocaína e cetamina em cadelas submetidas à mastectomia. Além disso, as alterações cardiovasculares e respiratórias são clinicamente pouco relevantes. Porém, a recuperação anestésica é mais rápida e o requerimento de resgates analgésicos é menor quando utilizada a técnica intravenosa.

4.6 REFERÊNCIAS

AMORA, D. S. Jr.; *et al.* Infusão contínua de remifentanil e cetamina durante anestesia intravenosa com propofol em cães para osteotomia e osteossíntese tibial. **Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Paraná**, 2015

BABENCO, H. D.; CONARD, P. F.; GROSS, J. B. The pharmacodynamic effect of a remifentanil bolus on ventilatory control. **Anesthesiology**, v. 92, n. 2, p. 393-8, 2000.

BAJWA, S.J.S.; BAJWA, S.K.; KAUR, J. Comparison of two drug combinations in total intravenous anesthesia: propofol-ketamine and propofol-fentanyl. **Saudi Journal of Anesthesia**, v. 4, n. 2, 2010.

BOUILLON, T.; BRUHN, J.; RADU-RADULESCU, L.; ANDRESEN, C.; COHANE, C.; SHAFER, S. L. A model of the ventilatory depressant potency of remifentanil in the non-steady state. **Anesthesiology**, v. 99, n. 4, p. 779-87, 2003.

BOUTUREIRA, J.; TRIM, C. M.; CORNELL, K. K. Acute pulmonary edema after diazepam-ketamine in a dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 5, p. 371-6, 2007.

DOCQUIER, M. A.; LAVAND'HOMME, P.; LEDERMANN, C.; COLLET, V.; DE KOCK, M. Can determining the minimum alveolar anesthetic concentration of volatile anesthetic be used as an objective tool to assess antinociception in animals? **Anesthesia and Analgesia**, v. 97, n. 4, p. 1033-9, table of contents, 2003.

DUPEN, A.; SHEN, D.; ERSEK, M. Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. **Pain Management Nursing**, v. 8, n. 3, p. 113-21, 2007.

EGER, E. I., 2ND; SAIDMAN, L. J.; BRANDSTATER, B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. **Anesthesiology**, v. 26, n. 6, p. 756-63, 1965.

GIMENES, A. M.; DE ARAUJO AGUIAR, A. J.; PERRI, S. H.; DE PAULA NOGUEIRA, G. Effect of intravenous propofol and remifentanil on heart rate, blood pressure and nociceptive response in acepromazine premedicated dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 1, p. 54-62, 2011.

HARSTEN, A.; KEHLET, H.; TOKSVIG-LARSEN, S. Recovery after total intravenous general anaesthesia or spinal anaesthesia for total knee arthroplasty: a randomized trial. **British Journal of Anaesthesia**, v. 111, n. 3, p. 391-9, 2013.

HASKINS, S. C.; FARVER, T. B.; PATZ, J. D. Ketamine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 9, p. 1855-60, 1985.

HUGHES, M. A.; GLASS, P. S.; JACOBS, J. R. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. **Anesthesiology**, v. 76, n. 3, p. 334-41, 1992.

KADOI, Y.; SAITO, S. Effects of Adding Remifentanil to Propofol Anesthesia on Systemic Hemodynamics, Cardiac Output, and Middle Cerebral Artery Flow Velocity During Electroconvulsive Therapy: A Pilot Study. **Journal of ECT**, 2014.

KISSIN, I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. **Anesthesia and Analgesia**, v. 90, n. 5, p. 1114-7, 2000.

- MANNARINO, R.; LUNA, S. P.; MONTEIRO, E. R.; BEIER, S. L.; CASTRO, V. B. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 2, p. 160-73, 2012.
- MARIK, P. E. Propofol: therapeutic indications and side-effects. **Current Pharmaceutical Design**, v. 10, n. 29, p. 3639-49, 2004.
- MAYER, D. J.; PRICE, D. D. Central nervous system mechanisms of analgesia. **Pain**, v. 2, n. 4, p. 379-404, 1976.
- MCINTOSH, E.; ANDREWS, P. J. Is sodium chloride worth its salt? **Critical Care**, v. 17, n. 3, p. 150, 2013.
- MICHELSSEN, L. G. Hemodynamic effects of remifentanil in patients undergoing cardiac surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 91, n. 6, p. 1563, 2000.
- MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, v. 57, n. 1, p. 1-164, 1999.
- MURRELL, J. C.; PSATHA, E. P.; SCOTT, E. M.; REID, J.; HELLEBREKERS, L. J. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. **Veterinary Record**, v. 162, n. 13, p. 403-8, 2008.
- MUTOH, T.; NISHIMURA, R.; KIM, H. Y.; MATSUNAGA, S.; SASAKI, N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 58, n. 8, p. 885-90, 1997.
- ORSER, B. A.; PENNEFATHER, P. S.; MACDONALD, J. F. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. **Anesthesiology**, v. 86, n. 4, p. 903-17, 1997.
- PADILHA, S. T. *et al.* A clinical comparison of remifentanil or alfentanil in propofol-anesthetized cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 10, p. 738-43, 2011.
- PYPENDOP, B.H.; ILKIW, J.E. The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Anesth. Analg**, v.100, p. 97-101, 2005.
- QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários – novas perspectivas. **Proceedings of the Veterinary Sciences Congress**, p. 183-190, 2002.
- SILVA, A. B. R. Analgesia pós-operatória com utilização de morfina através de cateter epidural em cadelas submetidas à mastectomia. Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, **Universidade de Brasília**, p. 76. Dissertação de Mestrado. 2011.
- TAMANHO, R. B.; OLESKOVICZ, N.; MORAES, A. N.; FLÔRES, F. N.; DALLABRIDA, A. L.; CAMEIRO, D. R. R.; PACHECO, A. D.; DA ROSA, A. C. Anestesia epidural cranial com lidocaína e morfina para campanhas de castração em cães. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, p. 115-122, 2010.
- TAYLOR, P. M.; DIXON, M. J. A review of mechanical nociceptive threshold data in eight mammalian species. **14th World Congress on Pain**, Non-Human Species-Special Interest Group, p.12, 2012.

TIIPPANA, E.M.; ET AL. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. **Anesth Analg**, v. 104, n.6, p. 1545-56, 2007.

VALVERDE, A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: **Small Animal Practice***, v. 38, n. 6, p. 1205-30, v, 2008.

VUYK, J. Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic propofol-opioid interactions. **Acta Anaesthesiologica Belgica**, v. 52, n. 4, p. 445-51, 2001.

YALCIN, N.; UZUN, S. T.; REISLI, R.; BORAZAN, H.; OTELCIOGLU, S. A comparison of ketamine and paracetamol for preventing remifentanil induced hyperalgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy. **International Journal of Medical Sciences**, v. 9, n. 5, p. 327-33, 2012.

ZHANG, Y. L.; OU, P.; LU, X. H.; CHEN, Y. P.; XU, J. M.; DAI, R. P. Effect of intraoperative high-dose remifentanil on postoperative pain: a prospective, double blind, randomized clinical trial. **PloS One**, v. 9, n. 3, p. e91454, 2014.