

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
VETERINÁRIA**

Gabriela Pesamosca Coradini

**EFEITOS CARDIOVASCULAR E ANALGÉSICO DA METADONA
VIA INTRAMUSCULAR OU EPIDURAL EM CADELAS
SUBMETIDAS À MASTECTOMIA**

PPGMV/UFSM, RS CORADINI, Gabriela Pesamosca Mestre 2016

**Santa Maria, RS, Brasil
2016**

Gabriela Pesamosca Coradini

**EFEITOS CARDIOVASCULAR E ANALGÉSICO DA METADONA VIA
INTRAMUSCULAR OU EPIDURAL EM CADELAS SUBMETIDAS À
MASTECTOMIA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Cirurgia e Clínica Médica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do Grau de **Mestre** em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. André Vasconcelos Soares

Santa Maria, RS, Brasil
2016

Gabriela Pesamosca Coradini

**EFEITOS CARDIOVASCULAR E ANALGÉSICO DA METADONA VIA
INTRAMUSCULAR OU EPIDURAL EM CADELAS SUBMETIDAS À
MASTECTOMIA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Cirurgia e Clínica Médica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do Grau de **Mestre em Medicina Veterinária**

Aprovado em 22 de fevereiro de 2016

**André Vasconcelos Soares, Prof. Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)**

Daniel Curvello de Mendonça Müller, Prof. Dr. (UFSM)

Carlize Lopes, Profa. Dra. (IFC)

Santa Maria, RS
2016.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, incansável com seu apoio, força e exemplo em todos os momentos da minha vida e ao meu pai, que embora não esteja aqui para ver de perto minha evolução, sei que me acompanha sempre. Amo vocês.

Ao presente que ganhei da vida, “meu papito” Pedro, agradeço imensamente o carinho de pai, os conselhos e a amizade que construímos nesse pouco tempo de convivência. Obrigada por ter convivido conosco e ter me ensinado o que é humildade e honestidade.

Aos meus dois pais: saudade é amor que fica.

Ao meu orientador, professor André Vasconcelos Soares, pela oportunidade de fazer parte da equipe de Anestesiologia veterinária desde a residência. Muito obrigada pela confiança no meu trabalho, pelos ensinamentos e pela paciência com os erros. És um exemplo para mim como pessoa e profissional. Muito obrigada principalmente pela amizade construída ao longo desse tempo.

A equipe de Anestesiologia, colegas da pós, residentes e estagiários. Muito obrigada por toda a ajuda durante os dias de projeto e por todo o período de convivência. Não se consegue nada sozinho e vocês foram fundamentais para que isso fosse possível.

A equipe Somiv, vocês tornaram meus dias mais divertidos e cheios (inclusive de bolos anestésico-cirúrgicos). Muito obrigada em especial ao professor Maurício pelas inúmeras oportunidades de aprendizado e de crescimento. Mairi, nossa mãe no hospital, muito obrigada por tudo, pela paciência, pelas palavras de força e incentivo. A Pós-graduação em especial a Maria pela paciência e por todas as informações e explicações.

As pessoas muito especiais e queridas que me ajudaram de várias formas possíveis: Cristiano, Liandra, Tacielle, e Letícia, vocês foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Muito obrigada pelo carinho, ajudas sem fim, palavras de incentivo, por aguentarem minhas preocupações e ansiedades com paciência e bom humor (mesmo em dias difíceis). Vocês valem ouro.

A Deus, pela vida, pelos caminhos percorridos até aqui e principalmente por ter presenteado com essa profissão tão maravilhosa, a qual amo tanto.

Por fim aos meus queridos animais, minha eterna gratidão, amor e respeito. Em especial aos que me mostraram o caminho certo a seguir: Preta, Ozzy, Sushi, Nina, Geleia, Serafim. Muito obrigada por existirem na minha vida e por me ensinarem cada dia uma nova lição.

RESUMO

EFEITOS CARDIOVASCULAR E ANALGÉSICO DA METADONA VIA INTRAMUSCULAR OU EPIDURAL EM CADELAS SUBMETIDAS À MASTECTOMIA

AUTORA: Gabriela Pesamosca Coradini
ORIENTADOR: André Vasconcelos Soares

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos cardiovasculares e comparar a eficácia analgésica transoperatória e pós-operatória proporcionada pela metadona administrada pela via epidural (EP) ou pela via intramuscular (IM) em cadelas submetidas à cirurgia de mastectomia unilateral total. Para tanto foram utilizadas 12 cadelas anestesiadas e distribuídas aleatoriamente em dois grupos compostos de seis animais cada. Em um grupo foi administrado metadona via epidural após estabilização anestésica (GEP) e em outro grupo a metadona foi administrada via intramuscular na medicação pré-anestésica (GIM). Na primeira parte do estudo foram avaliados frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM), pressão arterial diastólica (PAD), tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) e hemogasometria do sangue arterial. Tanto a FC, quanto f e hemogasometria não apresentaram alterações significativas. O GIM apresentou valores mais altos em todas as avaliações das pressões (PAD, PAM e PAS), porém dentro dos parâmetros para a espécie. As duas vias de administração demonstraram poucas alterações nos parâmetros avaliados, entretanto a via epidural demonstrou maior estabilidade anestésica e analgésica para esse procedimento. Na segunda parte do estudo, a analgesia pós-operatória foi avaliada pelas escalas de dor da Universidade de Melbourn, Escala Visual Analógica (EVA) e escala de dor de Medida Composta de Glasgow Simplificada. Avaliou-se também concentração sérica de cortisol, lactato sérico e glicemia. Foi observada diferença entre os grupos somente no T6 pela escala de Melbourn, e resgate analgésico no T2 para os animais do GIM. O Cortisol apresentou aumento significativo na primeira hora de avaliação em ambos os grupos e as demais análises não demonstraram diferenças. A administração de metadona via epidural proporcionou maior período de analgesia pós-operatória que a administração intramuscular sendo a melhor opção para esse procedimento. Para ambas as etapas as médias dos escores foram submetidas a análise estatística pelos testes Kruskal-Wallis para os grupos entre os diferentes momentos e Wilcoxon para comparar os grupos dentro de cada tempo. O pós-teste de Scott-Knott foi utilizado para comparação aos pares ao nível de 5% de significância. Após a observação do estudo em suas duas etapas pode-se concluir que tanto a metadona administrada pela via epidural quanto a via intramuscular são seguras no período transoperatório por não causar alterações significativas nos parâmetros fisiológicos estudados, entretanto a via epidural se mostrou mais eficiente em relação a analgesia tanto nesse período quanto no período pós-operatório, onde foi possível observar um maior período analgésico, tornando-a uma via segura para no procedimento e espécie estudados.

Palavras-chave: Cadelas. Mastectomia unilateral. Analgesia. Metadona.

ABSTRACT**CARDIOVASCULAR AND ANALGESIC EFFECTS OF METHADONE
INTRAMUSCULAR OR EPIDURAL IN BITCHES SUBMITTED TO
UNILATERAL TOTAL MASTECTOMY****AUTHOR: Gabriela Pesamosca Coradini****ADVISER: André Vasconcelos Soares**

The objective of this study was to evaluate the cardiovascular effects and compare the analgesic efficacy intraoperative and postoperative provided by methadone administered via epidural (EP) or intramuscular (IM) in bitches submitted to total unilateral mastectomy surgery. For this it was used 12 female dogs anesthetized and randomly distributed into two groups of six animals each. In the first group the methadone was administered via epidural, after anesthetic stabilization (GEP) and another group, methadone was administered via intramuscular in the pre-anesthetic medication (GIM). In the first part of the study evaluated heart rate (HR), respiratory rate (RR), systolic blood pressure (SBP), mean arterial pressure (MAP), diastolic blood pressure (DBP), carbon dioxide released at the end of expiration (ETCO₂) and arterial blood gas analysis. Both FC when FR and blood gas analysis did not show significant changes. The GIM had higher values in all pressure ratings (DAP, MAP and SAP), but within the parameters for the species. The GIM had higher values in all pressure ratings (DAP, MAP and SAP), but within the range for the species. Both routes of administration showed little change in the evaluated parameters, however the epidural demonstrated greater anesthetic and analgesic stability for this procedure. In the second part of the study, the postoperative analgesia was measured by pain scales at the University of Melbourne, Visual Analogue Scale (VAS) and Glasgow Simplified Composed Measure pain scale. It also evaluated serum concentration of cortisol, lactate and glucose. Difference was observed between the groups only in the T6 Melbourne scale and analgesic rescue at T2 to the animals of the GIM. Cortisol presented a significant enhancement in the first hour in both groups and the remaining analyzes did not demonstrate differences. The administration of methadone epidural provided higher postoperative analgesia period that intramuscular administration showing to be the best option for this procedure. For both steps, the mean scores were submitted to statistical analysis by Kruskal-Wallis test to the groups between the different moments and Wilcoxon to compare the groups within each time. The Scott-Knott post-test was used for comparison in pairs at 5% significance level. After observing of the study in its two steps can be concluded that both methadone administered via epidural as intramuscular are secure in the perioperative period because does not cause significant changes in the physiological parameters. However the epidural proved to have a more efficient analgesia during surgery and post-operative period, in which we observed a greater analgesia period which makes it a safe and the best route for satisfactory analgesia in the procedure and in the studied species.

Key-words: female dogs, unilateral mastectomy, analgesia, methadone.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1: Média dos parâmetros frequência cardíaca (Fc) e frequência respiratória (*f*) analisados no período transoperatório.....35

Tabela 2: Médias dos escores de dor nas escalas de dor de Melbourn, EVA e Escala de dor de medida composta de Glasgow, conforme os tempos de avaliação....36

LISTA DE ANEXOS

Anexo A - Escala Visual Analógica.....	44	Erro! Indicador não definido.
Anexo B - Escala da Universidade de Melbourne	45	Erro! Indicador não definido.
Anexo C - Escala simplificada da Universidade de Glasgow	46	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE ABREVIATURAS

Bpm – Batimentos por minuto

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais em Ensino e Pesquisa

CAM- Concentração Alveolar Mínima

ETCO₂ – Tensão de dióxido de carbono ao final da expiração

EP- Epidural

EVA – Escala visual analógica

FC- Frequência cardíaca

f-Frequência respiratória

GEP- Grupo epidural

GIM- Grupo intramuscular

HVU- Hospital Veterinário Universitário

h- Hora

HCO₃⁻ - Bicarbonato arterial

IM – Intramuscular

IO- Intubação orotraqueal

IV – Intravenoso

kg – Quilograma

k⁺ - Potássio arterial

L7- Sétima vértebra lombar

mg - Miligramas

µg – Microgramas

min- Minutos

ml- Mililitros

mmHg – Milímetros de mercúrio

mm- Milímetros

Mpm – Movimentos por minuto

n- Número

PaCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

PaO₂- Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

pH- Potencial hidrogeniônico

PAD – Pressão arterial diastólica

PAM- Pressão arterial média

PAS – Pressão arterial sistólica

S1- Primeira vértebra sacral

T – Tempos das avaliações pós-operatórias (em horas)

Tab. – Tabela

UFMS - Universidade Federal de Santa Maria

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. ARTIGO 1 – Efeitos cardiovascular e analgésico transoperatórios da metadona via intramuscular ou epidural em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total.....	19
Abstract.....	20
Resumo.....	20
Introdução.....	21
Material e Métodos.....	24
Resultados e discussão.....	26
Conclusões.....	30
Referências.....	31
3. CONCLUSÕES.....	37
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias na espécie canina representam grande casuística na rotina hospitalar de pequenos animais, sendo considerada a segunda maior ocorrência clínica (SILVA et. al., 2004). Entre os procedimentos disponíveis para o tratamento do tumor mamário, o mais utilizado é a excisão cirúrgica das cadeias mamárias e dos linfonodos associados (DALECK et. al., 1998), sendo necessário levar em consideração o tamanho, localização, consistência tumoral e o estado geral do paciente, para a determinação da técnica cirúrgica a ser escolhida (HEDLUND, 2002).

Na maioria dos casos, a mastectomia é realizada de forma extensa (SLEECKX, 2001), culminando com dor moderada a grave no período pós-operatório (MATHEWS, 2000). Dessa forma, é essencial a escolha de terapias antálgicas que possam minimizar o desconforto desses pacientes, de modo a favorecer a recuperação pós-operatória e o bem estar animal (PRICE, NOLAN, 2007).

Atualmente o tratamento da dor ganhou um novo enfoque. As novas descobertas científicas, aliadas a uma maior preocupação ética em relação aos cuidados com os animais, fizeram com que a dor recebesse atenção especial, alcançando recentemente o posto de quinto sinal vital (FANTONI, 2011).

A Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED), parceira da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), define a dor, tanto para humanos como os animais: “uma experiência sensorial e emocional desagradável que é associada a lesões reais ou potenciais ou descrita em termos de tais lesões” (SBED, 2012). Para Otero (2005), é incontestável o fato de que os animais são capazes de sentir dor, apenas se diferenciam dos humanos pelas características no modo de expressá-la, em que é fundamental observar seu comportamento. A percepção da dor é considerada igual nos seres humanos e animais, se um estímulo é doloroso para uma pessoa, também o será para um animal, em função das estruturas anatômicas e mecanismos neurofisiológicos (SILVA, 2011).

Sabe-se que a dor não controlada não é apenas uma questão moral e ética, mas também é biologicamente deletéria, tanto em humanos quanto em animais. Ela consiste num grande fator de estresse biológico e promove danos à saúde e ao bem-estar e pode, eventualmente, se for severa, levar à morte (OTERO, 2005; ROLLIN, 2009).

As diferenças entre os diversos tipos de dor também foram estabelecidas com a intenção de facilitar a abordagem terapêutica, classificando-a de forma anatômica (somática ou visceral) e temporal (aguda ou crônica) (HARDIE, 2002). A dor aguda é um desagradável e complexo conjunto de experiências sensoriais, perceptivas e emocionais, relacionadas com respostas autonômicas resultantes de danos a estruturas somáticas ou viscerais. A dor crônica, no entanto, é aquela que persiste ao curso natural de um dano agudo concomitante com processos patológicos duradouros, intermitentes ou repetitivos no prazo de semanas, meses ou anos (OTERO, 2005).

O componente fisiológico da dor é chamado nociceção, que é determinado pela ativação das vias neurais aferentes induzidas por estímulos mecânicos, térmicos ou químicos. O termo nociceção está relacionado com o reconhecimento de sinais dolorosos pelo sistema nervoso, que formula informações relacionadas a lesão (MUIR III, 2009). O processo da nociceção inicia-se com a decodificação de sensações mecânicas, térmicas ou químicas em impulsos elétricos através de terminais nervosos especializados denominados nociceptores. Estes são terminações nervosas livres de neurônios de primeira ordem, cuja função é preservar a homeostasia tecidual, assinalando injúrias potenciais ou reais (KLAUMANN et al., 2008).

A injúria periférica ocasionada pela manipulação cirúrgica é deflagrada como estímulos que ativam os nociceptores (OLIVEIRA, 2011). Esta informação é conduzida ao sistema nervoso central e reconhecida como dor, por meio do processo nociceptivo. Este processo pode ser dividido em quatro etapas: transdução, transmissão, modulação e percepção. A transdução é a transformação do estímulo em atividade elétrica. A transmissão é a propagação deste sinal elétrico (impulso) dos receptores periféricos às fibras nervosas, gânglios nervosos, corno dorsal da medula espinhal, vias ascendentes, até as regiões supra espinhais. A modulação é a modificação destes impulsos mediante as vias inibitórias, que são os opiáceos endógenos, serotoninérgicas e noradrenérgicas; e as excitatórias como o sistema glutamato/receptor-N-metil-D-aspartato (NMDA), colecistocinina e óxido nítrico. Este processo ocorre no corno dorsal da medula espinhal. Finalmente, a percepção é a resposta subjetiva consciente ao estímulo inicial (LAMONT et al., 2000; TRANQUILLI et al., 2002).

Uma vez que a estimulação cirúrgica é continuada, no corno dorsal da medula espinhal se inicia a produção de neuropeptídios e aminoácidos, como glutamato e

aspartato, os nervos periféricos estimulados (principalmente fibras tipo C), também liberam neuropeptídios, como a substância P, a neurotensina (LAMONT et al., 2000) e ativam os receptores NMDA (SIDALL & COUSINS, 1995). Este processo, conhecido como sensibilização central, altera a resposta normal dos neurônios e nociceptores, facilita a transmissão nociceptiva e diminui o limiar de resposta (REN et al., 1992; LAMONT et al., 2000).

Também chamado fenômeno “wind-up”, é clinicamente expresso por hiperalgesia (aumento da sensibilidade a estímulos dolorosos) e alodinia (percepção dolorosa a estímulos não dolorosos) (LUNDEBERG 1995), comumente evidenciadas após mastectomia em cadelas. O receptor NMDA é suspeito de ser o principal fator de sensibilização central (SARRAU et al., 2007) e desempenha um papel na tolerância aos opiáceos (MAO et al., 1995).

A dor causa várias interferências nos eixos neuroendócrinos, com aumento nos níveis de aldosterona, causando retenção de sódio e desequilíbrio hidroeletrólítico, aumento de cortisol, que induz hiperglicemia e liberação de catecolaminas, desencadeadoras de alterações cardíacas como arritmias e aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio (CAMARGO et al., 2007).

Dentre os hormônios hipofisários, o adrenocorticotrópico (ACTH) estimula a secreção de corticosteroides em condições de estresse. O cortisol é um parâmetro preciso e consistente para avaliação da resposta neuroendócrina ao estresse cirúrgico, indicando presença de dor (MALM et al., 2005).

Há uma relação direta entre a ativação do eixo hipotalâmico pelo estresse e a elevação da glicemia (CASTRO, et al., 2008), pois a elevação do cortisol determina o aumento da gliconeogênese hepática e hiperglicemia (CALDEIRA et al., 2006), e tem uma razão inversa entre a concentração plasmática de glicose e a atividade neuronal hipotalâmica (CASTRO et al., 2008).

A compreensão da fisiopatologia da dor é fundamental para seu tratamento adequado, bem como a capacidade de identificá-la nas diferentes espécies. O exame clínico inicial do animal servirá para determinar a extensão, a duração do trauma tecidual e da inflamação, para estimar o grau de sensibilização periférica e central, e planejamento de manejo eficaz

da dor, que começa com a analgesia preemptiva e perdura no trans e pós-operatório (LEMKE, 2004; DRIESSEN, 2007).

A analgesia preemptiva, que limita ou impede o desenvolvimento das sensibilizações periférica e central, pressupõe que o tratamento analgésico iniciado antes da cirurgia é mais eficaz do que quando iniciado no período pós-cirúrgico. Em outras palavras, a dor pós-operatória é mais fácil de ser tratada se a sensibilização periférica ou central puder ser limitada ou evitada por meio da administração pré-operatória de fármacos analgésicos (DRIESSEN, 2007).

O controle transoperatório da dor deve sua importância à evidencia que a anestesia geral não elimina os processos neuronais periféricos e centrais responsivos a dor (JOHNSTON, 2005), objetivando prevenir ou inibir a fase de sensibilização e, assim, proteger o sistema nervoso central do aumento na estimulação nociva durante a cirurgia (WORDLICZEK et al., 2002). Prover analgesia em pacientes submetidos à mastectomia pode ser um desafio, devido à agressão significativa aos tecidos e à idade avançada dos indivíduos que geralmente encontram-se acometidos por neoplasias mamárias (JOHNSTON, 1998; PAPICH, 2000).

A analgesia preventiva irá reduzir ou prevenir o desconforto dos pacientes mediante o estímulo cirúrgico. Somado a isso, irá acelerar a recuperação deste, reduzir a quantidade de analgésicos necessários para controlar a dor no período pós-operatório e também aumentar o intervalo entre as doses dos mesmos (MASTROCINQUE e FRAZÍLIO, 2011). Essa modalidade de tratamento algico pode ser realizada com o uso de diversos agentes analgésicos, como os opioides, opioides atípicos, AINEs, antagonistas do receptor N-metil-D-Aspartato (NMDA), anestésicos locais, α_2 -agonistas, entre outros, que atuam em diferentes vias da dor.

Os opioides são amplamente empregados como agentes terapêuticos para o controle da dor pós-operatória na medicina veterinária. Dentre os benefícios obtidos com o uso destes fármacos podem-se citar os efeitos analgésicos e sedativos. Além disso, podem ser administrados por diferentes vias e promovem diversos graus de analgesia, em função da dose e do agente utilizado. A administração parenteral de opioides tem eficácia comprovada na dor aguda intensa, no entanto, por possuírem meia vida curta, geralmente

são necessárias doses repetidas para a manutenção da analgesia (PASCOE, 2000; VALADÃO et al., 2002).

Recentes estudos tem fomentado o uso de opioides por via epidural como importante alternativa no controle da nocicepção e animais, principalmente na dor pós-operatória, produzindo analgesia pós-cirúrgica dose dependente e de melhor qualidade e maior duração quando comparada a administração destes agentes por via parenteral (POPILSKIS et al., 1993; SMITH & YU, 2001; LEIBETSEDER et al., 2006; PEKCAN & KOC, 2010; CAMPAGNOL, 2011).

A metadona é um opioides com potencia similar à morfina (1:1), na forma de mistura racêmica ou como seus dois enantiômeros: S-metadona (ou isômero d) e R-metadona (ou isômero l) (FISHMAN et al., 2002). Possui características farmacológicas peculiares, levando a uma grande distinção em relação aos outros fármacos dessa classe. Dentre as características citadas, podemos evidenciar sua ação em diversos receptores que afetam a nocicepção (analgesia multimodal), exercendo, portanto, um importante papel no controle da dor. A metadona apresenta ação agonista em receptores opioides mu (μ), delta (δ) e kappa (κ), liga -se com afinidade variável a receptores NMDA, possui ação inibitória na recaptação de norepinefrina e serotonina (CODD et al., 1995; GORMAN et al., 1997) e promove o bloqueio de receptores nicotínicos (XIAO et al., 2001).

Em cães, o período da analgesia promovida pela metadona por via parenteral é de 3 a 6 horas e por via epidural, de 8 a 12 horas (WAGNER, 2002; CAMPAGNOL, 2011;). No homem a analgesia é mais prolongada, em torno de 18 a 72 horas por via parenteral (GOURLAY et al., 1982). A duração analgésica mais curta na espécie canina em comparação ao homem é explicada pela diferença na farmacocinética deste opioide entre as espécies. No homem, a meia-vida de eliminação da metadona varia de 18 a 35 horas (GOURLAY et al. 1982), enquanto que no cão é de 1,5 a 3,9 horas (INGVAST-LARSSON et al., 2010).

Os efeitos cardiorrespiratórios produzidos pela metadona, bem como seus efeitos colaterais são semelhantes aos efeitos produzidos por outros opióides agonistas μ totais (CODA, 2001; HELLEBREKERS, 2002. Exceto por uma pequena percentagem de pacientes, a administração intravenosa de metadona não causa liberação de histamina no homem (BOWDLE et al , 2004). Os efeitos cardiovasculares na espécie canina se

encontram bem caracterizados. Em cães conscientes, de forma geral, este opioide resulta em redução da frequência (FC) e do índice cardíaco (IC) e elevação da pressão arterial média (PAM) (MAIANTE et al., 2009; GAROFALO, 2010). O impacto da metadona nestes parâmetros, entretanto, se mostrou muito variável entre estudos (MAIANTE et al., 2009).

A metadona deprime a resposta ventilatória ao CO₂ em cães conscientes (SCHLITT et al., 1978). Entretanto, este efeito depressor não resulta em alterações hemogasométricas de grande significado clínico em animais hípidos conscientes tratados com metadona nas doses recomendadas (até 1 mg/kg) (MAIANTE et al., 2009; GAROFALO, 2010).

A administração de fármacos pela via espinhal, de uma forma geral, tem como objetivo favorecer seu acesso aos receptores-alvo presentes na medula espinhal, dada a proximidade anatômica entre o sítio de aplicação e o sítio de ação (SKARDA, 1996; BERNARDS, 2004). Em vista desse “acesso facilitado”, doses menores de opioides que as empregadas por vias parenterais podem proporcionar efeito analgésico similar, mais intenso e/ou mais prolongado. Além disso, o uso de doses reduzidas tende a limitar a ocorrência de efeitos colaterais (ex: bradicardia e depressão respiratória), que frequentemente ocorrem quando o opioide administrado por via sistêmica atinge o tronco cerebral (SKARDA, 1996).

Recentes estudos tem fomentado o uso de opioides por via epidural como importante alternativa no controle da nocicepção em animais, principalmente na dor pós-operatória, produzindo analgesia pós-cirúrgica dose dependente e de melhor qualidade e maior duração quando comparada a administração destes agentes por via parenteral (POPILSKIS et al., 1993; SMITH & YU, 2001; LEIBETSEDER et al., 2006; PEKCAN & KOC, 2010; CAMPAGNOL, 2011).

A presença de dor no período pós-cirúrgico prolonga a recuperação de maneira significativa, ocasiona retardo na cicatrização, supressão do perfil imunológico, prejudica a homeostasia corporal e aumenta o metabolismo e catabolismo tecidual. Os indivíduos com dor apresentam altos níveis de catecolaminas circulantes, que são responsáveis por alterações hemodinâmicas (OTERO, 2005) e nos eixos neuroendócrinos, levando a um

desequilíbrio hidroeletrólítico (HAMILL, 1994). Estes pacientes demoram em alimentar-se corretamente e estão predispostos à automutilação (OTERO, 2005).

Não existe um procedimento padrão para avaliar a dor em animais, assim, a habilidade de reconhecer e mensurá-la permanecem sendo um grande obstáculo (SHARKEY, 2013). A mensuração de alterações comportamentais nos animais com dor é muito subjetiva, por esse motivo foram criadas escalas que classificam o escore de dor baseadas nas desenvolvidas pela medicina humana (HANSEN, 2003).

Basicamente são identificadas três tipos de escalas para avaliação da dor: unidimensionais, que avaliam apenas a intensidade dolorosa; multidimensionais, que incluem fatores fisiológicos e comportamentais; compostas, que compreendem uma interação com o observador (NOLAN, 2007).

A Escala visual Analógica tem sido intensamente empregada na avaliação da dor em animais, consistindo em uma linha horizontal de 10 cm, onde o extremo esquerdo representa o animal sem sinais de dor e o extremo direito o máximo de dor (GRUET et al. 2011). É um tipo de escala de fácil utilização e que permite obter uma percepção geral do aumento ou diminuição da dor. No entanto, apenas faz uma avaliação da intensidade da dor não tendo em consideração a experiência multidimensional da mesma. No caso da Medicina Veterinária a necessidade de haver um observador que identifique e interprete os comportamentos do animal, aumenta a variabilidade inter-observador e a possibilidade de uma sobrevalorização ou subvalorização da dor (EPSTEIN, 2011).

A escala de dor da Universidade de Melbourn é uma escala baseada em respostas comportamentais e fisiológicas específicas. Inclui múltiplas descrições organizadas em seis categorias de parâmetros ou comportamentos relacionados com a dor. Para a avaliação através desta escala, além da avaliação do comportamento do animal (atividade, status mental, postura, vocalização) e palpação do local da incisão cirúrgica, são considerados os valores de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão arterial sistólica (PAS) e temperatura retal (TR), bem como a presença de salivação e dilatação pupilar, pontuadas conforme as categorias descritas por Firth e Haldane (1999), em que enquadra valores entre zero (ausência de dor) e 27 (pior dor possível).

Escala Composta de Dor de Glasgow baseia-se em sinais comportamentais que se considera estarem relacionados com a dor no cão. Nesta escala a interpretação e a

variabilidade por parte do observador estão mais limitadas promovendo um aumento da sua precisão, isto é, o observador é questionado no sentido de verificar se determinado comportamento se encontra ou não presente no momento da avaliação do paciente (HELLYER, 2005). Esta escala incorpora a avaliação do animal na gaiola, ao abrir-se a gaiola (para avaliar a sua capacidade de se levantar e caminhar), a palpação do local onde foi realizada a cirurgia e a avaliação do estado geral do paciente (SHARKEY, 2013). Buscando facilitar o seu uso na rotina clínica, desenvolveu-se o formulário rápido da escala de dor de medida composta de Glasgow. Consiste em um questionário baseado em cinco categorias de comportamento, avaliando o comportamento espontâneo do animal e de forma interativa, resposta a palpação no local da ferida e também a impressão geral do avaliador quanto à postura e a atividade do animal (REID et al., 2007; MICH e HELLYER, 2009). Nesta escala a pontuação varia entre zero (ausência de dor) até 24 (pior dor possível).

Outra forma de aferição indireta da dor é através da avaliação da resposta endócrina, pela dosagem sérica de cortisol (POPILSKIS et al. 1993, KOTANI et al., 2001), pois uma alteração sistêmica decorrente de situações estressantes e dolorosas envolve a secreção de hormônios hipofisários, como o adrenocorticotrópico (ACTH) que estimula a secreção de corticosteroides. (MALM et al., 2005). A elevação deste marcador determina ainda aumento da gliconeogênese hepática e, conseqüentemente, aumento nos níveis de glicose sanguínea (BREAZILE, 1987; LAMONT e TRANQUILI, 2000).

De acordo com as colocações acima, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos cardiovasculares, e analgésicos da metadona nos períodos trans e pós-operatório quando administrada pela via intramuscular ou pela via epidural utilizando para isso observação de parâmetros durante o período do procedimento anestésico-cirúrgico. No período pós-operatório, a avaliação de dor foi realizada utilizando-se a escala visual analógica (EVA), a escala de Melbourne e a escala simplificada de Glasgow e paralelamente análises de glicose e cortisol séricos.

2. ARTIGO 1

EFEITOS CARDIOVASCULAR E ANALGÉSICO DA METADONA VIA
INTRAMUSCULAR OU EPIDURAL EM CADELAS SUBMETIDAS À
MASTECTOMIA

(Artigo a ser enviado para publicação – Revista Ciência Rural, CR 20160335)

1 **Efeitos cardiovascular e analgésico da metadona via intramuscular ou epidural em**
2 **cadelas submetidas à mastectomia**

3 **Cardiovascular and analgesic effects of methadone intramuscular or epidural in**
4 **bitches submitted to unilateral total mastectomy**

5 **Gabriela Pesamosca Coradini^I André Vasconcelos Soares^{II}**

6 **RESUMO**

7 Objetivou-se avaliar os efeitos cardiovasculares e comparar a eficácia analgésica trans e
8 pós-operatória proporcionada pela metadona administrada pela via epidural (EP) ou pela
9 via intramuscular (IM) em cadelas submetidas à cirurgia de mastectomia unilateral total.
10 Doze cadelas foram alocadas aleatoriamente em dois grupos compostos de seis animais
11 cada. Em um grupo foi administrado metadona via epidural após estabilização anestésica
12 (GEP) e em outro, a metadona foi administrada via intramuscular na medicação pré-
13 anestésica (GIM). Avaliou-se frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão
14 arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM), pressão arterial diastólica (PAD),
15 tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) e hemogasometria do sangue
16 arterial. A analgesia pós-operatória foi avaliada pelas escalas de dor da Universidade de
17 Melbourn, Escala Visual Analógica (EVA) e escala de dor de Medida Composta de
18 Glasgow Simplificada. Avaliou-se também concentração sérica de cortisol, lactato sérico e
19 glicemia. Tanto a FC, quanto *f* e hemogasometria não apresentaram alterações
20 significativas. O GIM apresentou valores mais altos em todas as avaliações da pressão
21 (PAD, PAM e PAS), porém dentro dos parâmetros para a espécie. No pós-operatório foi
22 observada diferença entre os grupos no T6 pela escala de Melbourn, e resgate analgésico

^I Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), 97105900, Santa Maria, RS, Brasil. E-mail: Gabi_coradini@hotmail.com. *Autor para correspondência.

^{II} Departamento de Clínica de Pequenos Animais (DCPA), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

1 no T2 para os animais do GIM. O Cortisol apresentou aumento significativo na primeira
2 hora de avaliação em ambos os grupos. As duas vias de administração demonstraram
3 poucas alterações nos parâmetros avaliados, entretanto a via epidural demonstrou maior
4 estabilidade anestésica e analgésica para esse procedimento.

5 **Palavras-chave:** cadelas, mastectomia unilateral, analgesia, metadona.

6 **ABSTRACT**

7 The objective of this study was to evaluate the cardiovascular effects and compare the
8 analgesic efficacy intraoperative and postoperative provided by methadone administered
9 via epidural (EP) or intramuscular (IM) in bitches submitted to total unilateral mastectomy
10 surgery. For this it was used 12 female dogs anesthetized and randomly distributed into
11 two groups of six animals each. In the first group the methadone was administered via
12 epidural, after anesthetic stabilization (GEP) and another group, methadone was
13 administered via intramuscular in the pre-anesthetic medication (GIM). In the first part of
14 the study evaluated heart rate (HR), respiratory rate (RR), systolic blood pressure (SBP),
15 mean arterial pressure (MAP), diastolic blood pressure (DBP), carbon dioxide released at
16 the end of expiration (ETCO₂) and arterial blood gas analysis. The postoperative analgesia
17 was measured by pain scales at the University of Melbourne, Visual Analogue Scale (VAS)
18 and Glasgow Simplified Composed Measure pain scale. It also evaluated serum
19 concentration of cortisol, lactate and glucose. Difference was observed between the groups
20 only in the T6 Melbourne scale and analgesic rescue at T2 to the animals of the GIM.
21 Cortisol presented a significant enhancement in the first hour in both groups and the
22 remaining analyzes did not demonstrate differences. Both routes of administration showed
23 little change in the evaluated parameters, however the epidural anesthetic and analgesic
24 demonstrated greater stability to this procedure.

1 **Key-words:** female dogs, unilateral mastectomy, analgesia, methadone.

2

3 **INTRODUÇÃO**

4 As glândulas mamárias são sítios frequentes para o desenvolvimento de neoplasmas
5 em cães (SORENMO et. al., 2011). Atualmente, para tratamento pode ser recomendado
6 remoção com ampla margem cirúrgica das glândulas mamárias, tecidos adjacentes e
7 linfonodos sentinelas, podendo causar dor no pós-operatório. (OGILVIE, 2002).

8 A presença da dor está associada a um aumento do nível de stress e da taxa de
9 catabolismo retardando a cicatrização dos tecidos intervencionados e a consequente
10 recuperação do doente (MILLIS, 2006). Nesse contexto, torna-se necessário o
11 desenvolvimento de estratégias eficazes de controle da dor através do uso de agentes
12 farmacológicos e técnicas analgésicas adequadas (MUIR, 2008b).

13 A anestesia moderna objetiva uma recuperação anestésica rápida , sem dor
14 mantendo-se assim ao longo do período de convalescença, sendo que a analgesia
15 preemptiva pode resultar em estado de conforto para o paciente no período pós-cirúrgico
16 (PENNING, 1996).

17 A dor pós-operatória resulta da ativação nociceptiva desencadeada pela injúria
18 tecidual e da lesão das fibras nervosas, de modo a favorecer a sensibilização central e
19 periférica, predispondo à ocorrência de hiperalgesia e alodinia (VADIVELU et al., 2010).

20 Os opioides são amplamente utilizados no manejo de dor pós-operatória ou mesmo
21 em processos oncológicos. Sua eficácia analgésica pode variar segundo a característica,
22 duração intensidade do estímulo; dosagem e espécie (RIBEIRO et al., 2002, BASSANEZI
23 & OLIVEIRA FILHO, 2006).

1 A metadona é um opioide agonista total, pertencente à classe difenilpropilamina,
2 cujas propriedades farmacológicas são semelhantes às da morfina. Além de promover
3 efeitos colaterais de menor intensidade, é um antagonista do receptor n-metil-d-aspartato
4 (NMDA), o que lhe confere uma analgesia mais efetiva em relação aos opioides agonistas
5 puros (WAGNER, 2002; LEIBETSEDER et al., 2006).

6 A duração de ação relativamente moderada da metadona administrada por vias
7 parenterais em cães é uma característica pouco vantajosa, pois exige reaplicações mais
8 frequentes para a manutenção analgésica, aumentando o risco de ocorrência de efeitos
9 adversos. A via epidural é uma boa alternativa para seu uso, pois pode permitir que o seu
10 efeito antinociceptivo dual seja favorecido pela proximidade entre ao sítio de deposição do
11 fármaco e aos receptores espinhais envolvidos na modulação da nocicepção
12 (LEIBETSEDER et al., 2006).

13 Objetivou-se avaliar os efeitos cardiovascular e analgésico da metadona via
14 epidural ou intramuscular em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total no período
15 trans e pós-operatório, observar se possíveis alterações hemogasométricas e sobre o nível
16 de cortisol sérico, lactato e glicose no período pós-operatório.

17 **MATERIAL E MÉTODOS**

18 Doze cadelas, adultas, de diferentes raças, pesando $8,0 \pm 2,3$ kg a $11,5 \pm 2,2$ kg,
19 clinicamente saudáveis, provenientes da rotina cirúrgica hospitalar foram encaminhadas
20 para mastectomia unilateral total. Incluiu-se no estudo animais saudáveis quanto ao exame
21 clínico e físico, testes laboratoriais (hemograma, função renal e hepática), nódulos
22 presentes em M4 ou M5, não aderidos à musculatura e devidamente autorizados por escrito
23 pelos proprietários. Incluiu-se cadelas que não apresentassem indicativos radiológicos de
24 metástases pulmonares.

1 Os animais foram alocados aleatoriamente em dois grupos, sendo denominados de
2 GEP (n=6) para o grupo com metadona (Metadon, cloridrato de metadona, Cristália,
3 Itapira, Brasil) administrada via epidural e, GIM (n=6) para o grupo com metadona via
4 intramuscular (IM). Após jejum sólido e hídrico de 12 e quatro horas respectivamente, os
5 pacientes foram pré-medicados pela via IM com 0,05 mg/kg de acepromazina (Acepran,
6 maleato de acepromazina 0,2%, Univet, São Paulo, Brasil) no GEP e no GIM
7 acepromazina 0,05 mg/kg associado a metadona 0,5 mg/kg. Trinta minutos após, foi
8 realizada a cateterização (Solidor, Lamedid Comercial, Barueri, São Paulo, Brasil) da veia
9 cefálica direita para indução anestésica e fluidoterapia com Ringer Lactato (Solução de
10 Ringer Lactato, HalexIstar, Goiânia, Brasil) em velocidade de 10 ml/kg/h (em bomba de
11 infusão volumétrica, mantida durante toda anestesia) e administração de cefalotina sódica
12 (30 mg/kg/IV) (Cefalotina Sódica, Aurobindo Pharma Limited, Telangana, Índia). A
13 indução à anestesia geral foi realizada com propofol (Propovan, propofol, Cristália, Itapira,
14 São Paulo, Brasil) a 4mg/kg seguida de intubação orotraqueal (IO) com sonda de Murphy
15 selecionada de acordo com o tamanho do animal, sendo submetidos em anestesia geral
16 inalatória com isoflurano a 1,5CAM (Isoforine, Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil),
17 mantidos em ventilação espontânea, com oxigenação em circuito sem reinalação de gases
18 (Baraka, Takaoka, São Paulo, Brasil) com fluxo de 150 ml/kg/min para animais até 10 kg e
19 sistema com reinalação parcial de gases (60 ml/kg/min), para animais acima de 10 kg de
20 peso.

21 Após a estabilização da anestesia geral, foram submetidos a um dos dois diferentes
22 tratamentos descritos, conforme os grupos: GEP: uso de metadona 0,3 mg/kg, diluída em
23 solução salina a fim de perfazer um volume de 1ml/5kg via epidural. No GIM administrou-
24 se o mesmo volume (1ml/5kg) de solução salina pela via epidural. Os animais foram
25 posicionados em decúbito esternal com os membros pélvicos tracionados cranialmente

1 para punção do espaço epidural lombossacro (L7-S1), com agulha de Tuohy (Zhejiang
2 Runqiang Medical Instruments Co., Ltd., Zhejiang, China (Mainland)), cuja localização foi
3 confirmada pela ausência da resistência ao teste feito com seringa de vidro.

4 Os parâmetros (FC, f , PAS, PAD, PAM, ETCO₂) foram avaliados antes e durante o
5 procedimento anestésico a cada 10 minutos. Os dados como FC e f , bem como ETCO₂
6 foram obtidos por monitor multiparamétrico. As pressões sistólica, diastólica e média
7 foram obtidas através do dispositivo PetMap (Monitor Portátil Veterinário de Pressão
8 Arterial Digicare PetMap Classic, Digicare, Rio de Janeiro, Rj, Brasil).

9 As avaliações hemogasométricas foram realizadas mediante coleta de sangue
10 arterial por punção em três tempos. Antes de qualquer administração de fármacos (T0),
11 imediatamente ao final do procedimento (TF) e após 6 horas do término da cirurgia, para
12 que, em caso de alguma alteração, fosse possível avaliar e acompanhar a recuperação do
13 paciente. Neste quesito avaliou-se pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂),
14 pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂), potencial hidrogeniônico
15 (pH), Bicarbonato arterial (HCO₃⁻) e Potássio arterial (K⁺).

16 A técnica cirúrgica realizada em ambos os grupos foi a de mastectomia unilateral
17 conforme a descrição de Headlund (2008), com linfadenectomia conforme Souza et. al.
18 (2013). Ao término do procedimento cirúrgico foi observado tempo cirúrgico (em
19 minutos), tempo médio para extubação (até o restabelecimento do reflexo laringotraqueal)
20 e período de recuperação. Ressalta-se que os procedimentos anestésico e cirúrgico foram
21 realizados sempre pelos mesmos profissionais e a avaliação pós operatória por três
22 avaliadores cegos ao tratamento.

1 O efeito analgésico foi avaliado durante as primeiras 24 horas – a uma (T1), duas
2 (T2), três (T3), seis (T6), 12 (T12) e 24 (T24) horas – mediante escala visual analógica
3 (EVA), escala de dor da Universidade de Melbourn, escala de dor de medida composta de
4 Glasgow simplificada. Todos estes momentos foram também comparados aos valores
5 basais (T0). A dosagem sérica de cortisol, lactato e glicemia foram mensuradas em três
6 tempos – uma (T1) e seis (T6) horas após o término da cirurgia-mediante coleta de sangue
7 venoso e também comparados aos valores basais considerados como (T0).

8 Para EVA utilizou-se uma linha reta, horizontal, com 100mm de comprimento
9 delimitada por duas intensidades antagônicas de dor (sem dor; máximo de dor possível).
10 Os escores atribuídos foram embasados no comportamento dos animais na gaiola e ao
11 movimento estimulado. (Mich e Hellyer, 2009). Escores acima de 50mm foram
12 considerados para resgate analgésico.

13 Para a escala de Melbourne, além da avaliação do comportamento e da palpação do
14 abdome, foram considerados os valores FC, *f*, PAS e temperatura retal, bem como a
15 presença de salivação e dilatação pupilar, pontuadas conforme as categorias descritas por
16 Firth & Haldane (1999). A pontuação varia de 0 (ausência de dor) até 27 (pior dor
17 possível). Valores acima de seis pontos foram considerados para administração de
18 analgesia resgate.

19 Na escala de dor de medida composta de Glasgow simplificada avaliou-se as
20 categorias comportamentais (postura, conforto, vocalização, atenção para a ferida
21 cirúrgica, conduta em resposta à interação com humanos, mobilidade e resposta ao toque).
22 A pontuação pode variar entre 0 (ausência de dor) até 24 (pior dor possível). Valores acima
23 de 12 pontos foram considerados para administração de analgesia resgate. A dosagem
24 sérica de cortisol foi mensurada pelo método de eletroquimioluminescência mediante

1 colheita de sangue da veia jugular nos períodos antes da cirurgia, imediatamente após o
2 término da cirurgia e seis horas de pós-operatório.

3 O resgate analgésico foi realizado sempre que dois dos três observadores,
4 obtivessem escores de pontuação de 5 na escala EVA, escore de 6 na escala de dor da
5 Universidade de Melbourn ou escore de 12 pontos na escala de dor de medida composta de
6 Glasgow simplificada. O resgate era composto de metadona 0,2mg/kg administrado pela
7 via intravenosa (IV). Quando necessário, era repetido na mesma dose.

8 As médias dos escores foram submetidas à análise estatística pelos testes Kruskal-
9 Wallis para os grupos entre os diferentes momentos e Wilcoxon para comparar os grupos
10 dentro de cada tempo. O pós-teste de Scott-Knott foi utilizado para comparação aos pares
11 ao nível de 5% de significância.

12 Após o período de 24 horas todos os animais foram tratados com meloxicam 2%
13 0,2 mg/kg, via subcutâneas (SC), (Maxicam 2%, meloxicam, Ourofino, Cravinhos, São
14 Paulo, Brasil) e com prescrição domiciliar de meloxicam 0,1mg/kg, SID, VO por mais dois
15 dias e tramadol 3mg/kg via oral, TID, (VO) por três dias.

16 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

17 No presente estudo optou-se pela utilização de um opioide como medicação
18 preemptiva devido por se tratar de procedimento de grau moderado a intenso dor. Por ser
19 um opioide altamente lipofílico e pouco ionizado, quando administrados por via epidural,
20 difunde-se rapidamente através das membranas durais, alcançando o LCR e a medula
21 espinhal, promovendo um rápido início da analgesia. Devido à alta afinidade por seus
22 receptores e lenta velocidade de dissociação, a metadona promove analgesia mais
23 prolongada por via epidural quando comparada a outros opioides lipofílicos (VALADÃO

1 et al., 2002). Dessa forma, torna-se necessária a observação no período transoperatório das
2 possíveis alterações resultantes da administração da metadona por diferentes vias e a
3 analgesia mais satisfatória para esse procedimento.

4 Em cães conscientes, de forma geral, a metadona resulta em redução da frequência
5 (FC) e do índice cardíaco (IC) e elevação da pressão arterial média (PAM) (MAIANTE et
6 al., 2009; GAROFALO, 2010). No presente estudo foi observada uma pequena redução da
7 FC quando comparada com os valores basais dos animais apresentando menores valores
8 aos 30 min (GEP: 106 bpm) e aos 20 min (GIM: 103 bpm). Foi visto que no GIM os
9 valores decaíram mais quando comparados ao GEP, o que está de acordo com NATALINI,
10 2007, que diz que os efeitos farmacológicos indesejáveis como depressão da ventilação e
11 bradicardia podem ser minimizados com a utilização da via epidural ou subaracnóidea.

12 Ao contrário do que foi observado pelos autores acima, nesse estudo não foi
13 observado depressão respiratória em nenhum dos grupos. No entanto, aos 30 minutos de
14 cirurgia o valor no GIM para o ETCO_2 demonstrou-se maior que no GEP (47mmHg).
15 Evidenciou-se este fato em três pacientes desse grupo o que indica que quando receberam
16 metadona via epidural tiveram melhor estabilidade respiratória, coincidindo com a
17 observação de LEIBETSEDER et al., 2006 onde em estudo recente realizado em cães
18 anestesiados pelo isoflurano, enquanto a administração de metadona (0,3 mg/kg) pela via
19 epidural não resultou em alterações respiratórias substanciais, doses similares empregadas
20 pela via intravenosa resultaram depressão respiratória que justificou o emprego de
21 ventilação mecânica em 50% dos animais que receberam o opioide por esta via de
22 administração.

23 No entanto o fato de as variáveis hemogasométricas não terem diferido entre
24 grupos, e entre tempos, demonstraram que tanto a frequência respiratória quanto o ETCO_2

1 foram adequados não produzindo alterações metabólicas nestes pacientes, o que está de
2 acordo com o observado por MAIANTE et al. 2008 em seus estudos, onde as variáveis
3 hemogasométricas, de forma semelhante, se mantiveram estáveis não alterando os
4 parâmetros basais quando avaliadas no pós-operatório imediato.

5 Estudos que avaliaram os efeitos cardiovasculares da aplicação de metadona
6 demonstraram aumento significativo e duradouro na PAS e PAM, com relação aos valores
7 basais ou controles em cães e gatos (MAIANTE et al., 2008; CREDIE et al., 2010;
8 FERREIRA, 2010). Este efeito pode ser devido ao aumento na resistência vascular
9 periférica, resultante da elevação da vasopressina causada pela metadona e que,
10 provavelmente, diminui a FC por barorreflexo. Esses resultados foram semelhantes aos
11 encontrados neste estudo em comparação com os valores basais, e ainda comparando entre
12 grupos os valores no GIM permaneceram mais altos em todos os tempos o que
13 possivelmente em função do estímulo cirúrgico doloroso, como explicado por
14 LEIBETSEDER et al (2006) e CREDIE et al (2010), o que justificaria o fato de um
15 paciente deste grupo ter recebido analgesia transoperatória resgate aos 30 minutos de
16 procedimento.

17 Apesar da dificuldade de quantificar a dor, existem alguns comportamentos e
18 posições corporais características facilmente reconhecíveis (MATHEWS, 2000), devido a
19 isto optou-se pela utilização de três escalas diferentes para a avaliação de dor, sendo a
20 EVA uma escala semi-objetiva, uma escala de resposta comportamental e fisiológica e
21 uma escala de resposta comportamental.

22 Segundo a Escala de dor de Melbourn, os pacientes do GIM apresentaram escores
23 de dor suficientes para resgate no T2, antes dos pacientes do GEP que obtiveram esses
24 valores somente no T6. Isso evidencia que esses pacientes apresentaram escores de dor

1 mais tardiamente que os pacientes do GIM, demonstrando que o tratamento utilizado nesse
2 grupo proporcionou uma analgesia mais duradoura.

3 Alguns autores referem que a dor aguda pós-operatória é mais intensa das seis às 24
4 horas após o procedimento (HANSEN, 1997, MATHEWS, 2000;). Entretanto, ficou
5 evidenciado nesse estudo que o pico de dor pós-operatória foi no T2 (duas horas de pós-
6 operatório) para o GIM e para o GEP no T6 (seis horas de pós-operatório), evidenciados
7 pela escala de dor de Melbourn, o que não foi evidenciado na escala de Glasgow. Por essa
8 escala os escores elevaram-se progressivamente até o T3 e foram obtidos os escores mais
9 elevados para os grupos GEP (7,06) e GIM (6,78). O mesmo ocorreu com a EVA, onde se
10 observou a maior média obtida no T3 (3,11). Já no GIM, não houve diferença entre todos
11 os tempos de avaliação, demonstrando menor variação na intensidade de dor dos pacientes.

12 Baseados nos dados obtidos e conforme HAWKER et al., (2011) que diz que pesar
13 da variedade de sistemas de avaliação da dor disponíveis, todos se baseiam em avaliações
14 comportamentais e parâmetros fisiológicos, sendo essa a principal limitação. Isto
15 justifica a diferença dos resultados entre as escalas utilizadas, demonstrando que nesse
16 estudo a escala de Melbourn se mostrou mais sensível do que a EVA e a Glasgow.

17 Com relação a analgesia, os três animais do GEP resgatados necessitaram de apenas
18 um resgate. No GIM dos animais resgatados, três necessitaram de dois resgates cada um.
19 Os resgates adicionais foram administrados 6 horas após o primeiro, respeitando o período
20 de ação do fármaco.

21 Tanto no GIM quanto no GEP, a analgesia teve duração média conforme já
22 descreve a literatura, que afirma cobertura analgésica em cães por via parenteral ser de 3 a
23 6 horas e por via epidural, de 8 a 12 horas (WAGNER, 2002; CAMPAGNOL, 2011).

1 Segundo VALADÃO et al. (2002) a metadona apresenta alta afinidade por seus
2 receptores e lenta velocidade de dissociação, prolongando a analgesia quando administrada
3 por via epidural, sendo uma exceção entre os opioides lipofílicos, o que pode ser observado
4 neste estudo visto que o GEP demorou mais para obter escores de resgate.

5 Espera-se que o cortisol eleve-se rapidamente em um minuto após exposição ao
6 agente por 12 a 36 horas após o trauma cirúrgico com alterações mais evidentes após 90
7 minutos do início da cirurgia (BUSH et al., 1991; KNOL et al., 1992), o que justifica os
8 aumentos significativos dos valores de cortisol no T1 em ambos os grupos. FOX et al.
9 (1998) verificaram que a concentração de cortisol tendeu à normalidade entre cinco e 24
10 horas após a cirurgia, confirmando novamente os dados obtidos no presente estudo.

11 O aumento da glicemia em T1, em ambos os grupos em relação a T0, pode ter
12 ocorrido devido ao efeito catabólico do cortisol e resistência periférica à insulina conforme
13 relatado por CUNNINGHAM et al. (2004). O declínio desses parâmetros na avaliação
14 subsequente indica diminuição da sensibilização central e da reação inflamatória, com
15 menor influência nas respostas neuroendócrinas e metabólicas, conforme observado por
16 FOX et al. (1998). As diferenças observadas, (GEP 12,34 e GIM 14,07) entre os grupos,
17 em T1 para o cortisol e em T1 para a glicemia (GEP 113,40 e GIM 130,83) podem ser
18 associadas ao maior efeito nociceptivo provocado pela mastectomia radical.

19 CONCLUSÃO

20 De acordo com o presente estudo, pode-se afirmar que a metadona administrada
21 tanto pela via intramuscular na dose de 0,5 mg/kg quanto pela via epidural na dose de 0,3
22 mg/kg não causou alterações cardiovasculares que excedessem os limites fisiológicos da
23 espécie e promoveu analgesia suficiente no período pós-operatório, sendo mais duradoura
24 pela via epidural. Assim, o protocolo utilizando a via epidural, além de alterar menos os

1 parâmetros proporcionou uma analgesia transoperatória mais estável, demonstrando ser
2 uma opção segura e eficiente para a cirurgia de mastectomia.

3 COMITÊ DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇA

4 O projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da instituição de origem de
5 acordo com o parecer nº 106/2013.

6

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 BASSANEZI, B. S. B.; OLIVEIRA FILHO, A. G. D. E. Analgesia pós-operatória.
9 **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia**, v. 33 n. 2, p. 116-122, 2006.

10 CAMPAGNOL, D. Farmacologia clínica da metadona peridural e intravenosa em
11 cães. 2011. 181 f. **Tese** (Doutorado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina,
12 Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; Botucatu, SP, 2011.

13 CREDIE, R.G.; NETO, F.J.T.; FERREIRA, H.T. et al. Effects of methadone on the
14 minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and**
15 **Analgesia**, vol. 37, p. 240–249, 2010.

16 CUNNINGHAM, J.G. O sistema endócrino. In: **Tratado de fisiologia veterinária**. 3ª ed.
17 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004a, cap. 32, p. 333-349.

18 FERREIRA T.H. A farmacocinética da metadona e seus efeitos antinociceptivos,
19 comportamentais e sobre a concentração alveolar mínima do sevoflurano em felinos
20 [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2010.

- 1 FOX, S.M.; MELLOR, D.J.; LAWOKO, C.R. et al. Changes in plasma cortisol
2 concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and
3 butorphanol, with or without ovariohysterectomy. **Research in Veterinary Science**, v. 65,
4 p. 125-133, 1998.
- 5 GAROFALO, N.A. Alterações hemodinâmicas e neuroendócrinas associadas ao uso da
6 metadona em cães conscientes e anestesiados com isoflurano. 2010.111 f.
7 **Dissertação** (Mestrado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina, Universidade
8 Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, SP, 2010.
- 9 HANSEN, B. Through a glass darkly: using behavior to assess pain. *Semin. Vet. Med.*
10 *Surg. (Small Animals)*, v.12, p.61-74, 1997.
- 11 HAWKER, G.A.; MIAN, S.; KENDZERSKA, T.; FRENCH, M. Measures of Adult
12 Pain. **Arthritis Care & Research**. New York, v. 63, n. 11, p. 240-252, 2011.
- 13 LEIBETSEDER, E.N.; MOSING, M.; JONES, R.S.; A comparison of extradural and
14 intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia
15 requirements in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.33, p. 128-136, 2006.
- 16 MAIANTE, A. A.; TEIXEIRA NETO, F. J.; CORRENTE, J. E.; PEDROSO, C. E. B. P.
17 Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in
18 conscious dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 32, p. 317-
19 328, 2008.
- 20 MATHEWS, K. A. Pain Assessment and general approach to management. **Vet Clin**
21 **North Am Small Anim Pract.**,v.30, p.729-756, 2000.
- 22 MILLIS DL (2006). Perioperative and Chronic Pain Management in the Dog. **North**
23 **American Veterinary Conference**, eds. NAVCProceedings 2006. Ithaca, New York

- 1 USA: International Veterinary Information Service. Acedido em Dec. 26, 2008
2 disponível em: (www.IVIS.org). Acessado em 10 out. 2015.
- 3 MUIR WW III (2008b). Physiology and patophysiology of pain. In. Gaynor Js,
4 Muir WW III, (ed). **Handbook of veterinary pain management**. St Louis: Mosby: 13-
5 39.
- 6 NATALINI C.C., CROSIGNANI N., LINARDI R. First report on orally administered
7 methadone to multi-drug resistance (mdr1) gene normal horses. **Acta Scientiae**
8 **Veterinariae**, v.35:97-100, 2007a.
- 9 OGILVIE GK, MOORE AS. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In:
10 FOSSUM TW, EDLUND CH, HULSE DA, JOHNSON AL, SEIM HW, editors. **Cirurgia**
11 **de pequenos animais**. 2 ed. São Paulo: Roca; 2002. p. 596-601.
- 12 PENNING, J. P. Pre-emptive analgesia: what does it mean to the clinical anaesthetist?
13 [Editorial]. **Canadian Journal of Anaesthesia**. v.43, n.2, p.97-101, 1996.
- 14 RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O uso de opióides no tratamento
15 da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. **Revista Brasileira de**
16 **Anestesiologia**, v.52, n.5, p. 644-651, 2002.
- 17 SORENMO, K.U. et. Al.; Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage,
18 Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland
19 Neoplasms. **Veterinary Pathology** 48(1), p.85-97, 2011. Disponível
20 em:<<http://vet.sagepub.com/content/48/1/85.full.pdf+html>>. Acesso em 10 out. 2015
21 doi: 10.1177/0300985810389480
- 22 VADIVELU, N. Et al. Recent advances in postoperative pain management. **Yale Journal**
23 **of Biology and Medicine**,v.83, p.11-25, 2010.

- 1 VALADÃO, C A.A.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A. Administração epidural de opioides em
2 cães. **Ciência Rural**, v. 32, p. 347-355, 2002.
- 3 WAGNER, A.E. Opioids. In: Ganyor J.S.; Muir, w. w. **Handbook of Veterinary Pain**
4 **Management**, 2 ed. Saint Louis: Mosby Elsevier, p. 163-182, 2002.

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

1 Tabela 1: Média dos parâmetros frequência cardíaca (Fc) e frequência respiratória (f)
 2 analisados no período transoperatório.

	Frequência cardíaca (FC)			Frequência respiratória (f)		
	GEP	GIM	p-valor**	GEP	GIM	p-valor**
Tempo 0 (basal)	140,17 ± 20,56	140,83 ± 28,48	0,87	10,83 ± 3,13	11,83 ± 6,40	0,74
Tempo 10 min	119,00 ± 25,67	120,00 ± 23,77	0,81	13,50 ± 3,33	14,50 ± 8,04	0,80
Tempo 20 min	114,50 ± 16,28	103,33 ± 16,90	0,26	13,83 ± 5,53	18,00 ± 12,06	0,63
Tempo 30 min	106,17 ± 12,83	107,17 ± 20,53	0,87	14,67 ± 3,88	18,67 ± 10,93	0,37
Tempo 40 min	115,50 ± 14,49	106,83 ± 25,20	0,34	11,83 ± 2,04	20,67 ± 10,25	0,16
Tempo 50 min	112,00 ± 14,14	104,17 ± 13,56	0,32	10,50 ± 3,53	19,50 ± 15,59	0,61
Tempo 60 min	150,00 ± 0,00	111,00 ± 0,00	0,32	15,00 ± 0,00	4,00 ± 0,00	0,32
p-valor*	0,14	0,11		0,25	0,63	

3 *Teste Kruskal-Wallis

4 **Teste Wilcoxon

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

1 Tabela 2: Médias dos escores de dor nas escalas de dor de Melbourn, EVA e Escala de dor
 2 de medida composta de Glasgow, conforme os tempos de avaliação.

3

	Melbourne			EVA			Glasgow		
	GEP	GIM	P-valor***	GEP	GIM	p-valor***	GEP	GIM	p-valor***
T0 (basal)	3,11 c*	2,39 b	0,16	0,00 c*	0,00 b	--	1,22 c*	0,94 c	0,98
T1	3,11 c	2,39 b	0,23	2,47 a	2,47 a	0,74	4,83 b	5,11 a	0,67
T2	5,00 b	6,11 a	0,13	2,06 b	2,77 a	0,05	2,78 c	5,11 a	0,02
T3	5,33 b	3,39 b	0,11	3,11 a	2,92 a	0,70	7,06 a	6,78 a	0,84
T6	7,33 a	5,50 a	0,03	1,78 b	2,05 a	0,53	3,39 c	3,44 b	0,89
T12	4,33 c	3,89 b	0,76	2,71 a	2,83 a	0,91	5,39 b	5,83 a	0,82
T24	3,61 c	6,28 a	0,00	2,59 a	2,94 a	0,15	4,67 b	6,00 a	0,20
p-valor**	0,00	0,00		0,00	0,00		0,00	0,00	

4 *Médias seguidas por letras iguais não diferem entre si pelo teste de Scott-Knott ao nível
 5 de 5% de significância

6 **Teste Kruskal-Wallis

7 ***Teste Wilcoxon

8

9

10

11

12

13

14

15

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados obtidos e analisados no estudo pode-se concluir que a administração da metadona pela via epidural mostrou-se mais segura tanto no período transoperatório, por serem observadas poucas alterações nos parâmetros fisiológicos para a espécie estudada, quanto no período pós-operatório, onde foi possível observar uma analgesia mais duradoura que quando administrada pela via intramuscular, demonstrando ser um protocolo eficiente e adequando para pacientes submetidos a mastectomia unilateral total.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNARDS CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. **Curr Opin Anaesthesiol** 2004; 17: 441-7

BOWDLE, T.A.; EVEN, A.; SHEN, D.D.; SWARDSTROM, M. Methadone for the induction of anesthesia: plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. **Anesth Analg**, v.98, p.1692-7, 2004.

BREAZILE, J. **Physiologic basis and consequences of distress in animals**. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 191, p. 1212-1215, 1987.

CAMPAGNOL, D. Farmacologia clínica da metadona peridural e intravenosa em cães. 2011. 181 f. Tese (Doutorado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; Botucatu, SP, 2011.

CAMARGO, J. P.; FUTEMA, F.; BECHARA, J. N. Dor em pequenos animais: como estabelecer um diagnóstico preciso e precoce? **Revista Nosso Clínico**. Ano 10, n.59, set./out. 2007.

CALDEIRA, F. M. C. et al. Serum cortisol and blood glucose in bitches treated with tramadol and submitted to ovariohysterectomy. **Ciência Rural** , v.36, n.1, jan.-fev. 2006.

CASTRO, D.S. Comparação entre o efeito analgésico da morfina e do tramadol epidural em gatos (*felis catus domesticus*). Rio de Janeiro, 2008. 48f. Dissertação. (Mestrado em Ciências Veterinárias). Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <http://www.ufrrj.br/posgrad/cpmv/teses/teses2008.html>>. Acesso em: 10/10/2015.

CODD, E.; SHANK, R. P.; SCHUPSKY, J. J. et al. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. **Journal of pharmacology and experimental therapeutics** , Baltimore, v. 274, n. 3, p. 1263-1270, 1995.

CODA, B.A. Opioids In: BARASH, P.G.; CULLEN, B.F.; STOELTING, R.K **Clinical anesthesia**, fourth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.

DALECK, C. R. et al. Aspectos clínicos e cirúrgicos do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, v.28, p.95-100, 1998.

DRIESSEN, B. Pain: From sign to disease. **Clinical Techniques in Equine Practice**. V.2,p.120-125,2007.

EPSTEIN. (2011, 9-15/01/2011). Recognition, Assessment, and Scoring of Pain in dogs and cats. **Paper presented at the North American Veterinary Conference Orlando**.

FANTONI, D. Fatos históricos: A dor como quinto sinal vital. In: FANTONI, D. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. Cap.1, p. 3-5.

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

FIRTH, A. M.; HALDANE, S. L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs: **J Am. Vet. Med. Assoc.**, v.214, n.5, p.651-659, 1999.

GORMAN, A. L.; ELLIOTT, K. J.; INTURRISI, C. E. The d- and l- isomers of methadone bind to the noncompetitive site on the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. **Neuroscience Letters**, New York, v.223 p.5-8, 1997.

GOURLAY, G.K, WILSON, P.R, GLYNN, C.J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. **Anesthesiology**, v. 57, p. 458-467, 1982.

GRUET, P. et al. Evaluation of subcutaneous and oral administration of robenacoxib and meloxicam for the treatment of acute pain and inflammation associated with orthopedic surgery in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.72, p.184-193,2011.

HAMILL, R. J. The physiologic and metabolic response to pain and stress. In: HAMILL, R. J.; ROWLINGSON, J. C. **Handbook of critical care pain management**. New York: Mc Graw-Hill, 1994, p 39-53.

HARDIE, E.M. Reconhecimento do comportamento doloroso em animais. In: Hellebrekers, L.J. **Dor em animais**. 1ª edição. São Paulo: Manole, p.49-68, 2002.

HEDLUND, C. S. Cirurgia do sistema reprodutivo e genital. In: **FOSSUM, T. W. Cirurgia dos pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2002. Cap.23, p.596-601.

HELLEBREKERS, L.J.; **Dor em animais**. 1º ed. São Paulo: Manole, 2002.166p

INGVAST-LARSSON, C.; HOLGERSSON, A.; BONDESSON, U.; LAGERSTEDT, A.S.; OLSSON, K. Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 48-56, 2010.

JOHNSTON M. S. Clinical approaches to analgesia in Ferrets and Rabbits. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, New York, v.14 n.4, p.229-235, 2005.

JOHNSTON, S. D. Oncologia – sistemas reprodutivos. In: **SLATTER, D. Manual de cirurgia de pequenos animais**. São Paulo: Manole, 1998, p. 2566- 2583.

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

KOTANI, N. et al. Preoperative intradermal acupuncture reduces postoperative pain, nausea and vomiting, analgesic requirement, and sympathoadrenal responses. **Anesthesiology**, v.95, p. 3349-356, 2001

LAMONT, L. A.; TRANQUILI, W. J. **Physiology of pain**. Veterinary clinics of north america: small animal practice, v. 30, p. 703-728, 2000.

LEIBETSEDER, E.N.; MOSING, M.; JONES, R. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 128–136, 2006.

LEMKE, K.A. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. **Canadian Veterinary Journal**, v.45, p.405-413, 2004.

LUNDEBERG, T. Pain physiology and principles of treatment. **Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine Supplement**, Stockholm, v.32, p.13-42, 1995.

MAIANTE AA, Teixeira Neto FJ, Beier SL, Corrente JE, Pedroso CE. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. **J Vet Pharmacol Ther** 2009; 32: 317-28.

MALM, C. et al. Ovário-histerectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina-III. Estresse pela análise do cortisol plasmático. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.57, n.5, p.584-590, 2005.

MASTROCINQUE, S.; FRAZÍLIO, F. O. Analgesia preemptiva. In: FANTONI, D. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. Cap. 10, p. 93-106.

MAO, J.; PRICE, D. D.; MAYER, D. J. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. **Journal of pain**, Philadelphia, v.62, p.259-274, 1995.

MATHEWS, K.A. Pain assessment and general approach to management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.30, p.729-755, 2000.

MICH, P. M.; HELLYER, P. W. Métodos Objetivos e Categóricos para Avaliar a Dor e Analgesia. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. **Manual de Controle da Dor em Medicina Veterinária**. 2. ed. São Paulo: MedVet, 2009. Cap.6, p.78-109.

MUIR III, W.W. Fisiologia e fisiopatologia da dor. In: GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. **Manual de Controle da dor em medicina veterinária**. 2 ed., São Paulo: Med Vet, cap.2, p.13-41, 2009.

NOLAN, A. M. Pharmacology of analgesic drugs. In FLECKNELL, P. A.; WATERMAN-PEARSON, A. **Pain management in animals**. Londres: Saunders, 2000. P.21-36

OTERO, P. E. O manejo da Dor e a Medicina Veterinária. In: OTERO, P. E. **Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. São Caetano do Sul: Intermédica, 2005.

OTERO, P. E. O manejo da dor e a Medicina Veterinária. In: _____. **Dor - Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. São Caetano do Sul: Interbook, 2005a. Cap. 1, p. 2-5.

OLIVEIRA, L. Atualização em mecanismos e fisiopatologia da dor. **Primer simposio virtual de dolor, medicina paliativ a y avances en farmacología del dolor 2001**. Acessado em janeiro, 10, 2015, de: <http://www.simposio-dolor.com.ar/contenidos/archivos/sdc001p.pdf>

PAPICH, M. G. Pharmacologic Considerations for opiate Analgesic and Nonsteroidal antiInflammatory drugs *Veterinary clinics of north america: small animal practice* , Philadelphia, v.4, n.30, p.703-728, 2000.

PASCOE, P.J.; DYSON, D.H. Analgesia after lateral thoracotomy in dogs: epidural morphine vs. intercostal bupivacaine. **Veterinary Surgery**, v.22, n2, p.141-147, 1993.

PEKCAN, Z. KOC, B. The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 37, p.557-565, 2010.

POPILSKIS, S. KOHN, D.H.; LAUREN, L. DANILO, P. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for postthoracotomy pain in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 20, p. 21-25, 1993

PRICE, J.; NOLAN, A. The physiology and pathophysiology of pain. In: SEYMOUR, C.; DUKE-NOVAKOVISKI, T. **Canine and feline anesthesia and analgesia**. 2. Ed. Londres: BSAVA, 2007. P.70-88.

REID, J. et al. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of analgesic intervention score. **Anim. Welf.**, v.16, p.97-104, 2007.

ROLLIN, B. E. A ética do controle da dor. In: **Manual de Controle da Dor em Medicina Veterinária**. 2. ed. São Paulo: MedVet, 2009. Cap.1, p.2-12.

SARRAU, S.; JOURDAN, J.; DUPUIS-SOYRIS, F.; VERWAERDE, P. Effects of Postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing Mastectomy. **Journal of Small Animal Practice** , Oxford, v. 48, p. 670-676, 2007.

SBED. Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor. Diretrizes para Implantação da Dor como 5º Sinal Vital. São Paulo, 2012. Disponível em: <http://www.dor.org.br/profissionais/5_sinal_vital.asp> Acesso em: 24/12/2015.

SCHLITT SC, SCHROETER LM, WILSON JE, OLSEN GD. Methadone-induced respiratory depression in the dog: comparison of steady-state and rebreathing techniques and correlation with serum drug concentration. **J Pharmacol Exp Ther** 1978; 207: 109-22.

SHARKEY, M. The challenges of assessing osteoarthritis and postoperative pain in dogs. **The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal**, v.15, n.2, p.598-607, 2013.

SIDALL, P. J.; COUSINS, M. J. Pain mechanisms and management: an update. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, Oxford, v.22, p. 679-688, 1995.

SILVA, AE.et al. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, v.34, p.625-633,2004.

SILVA, A. B. R. Analgesia Pós-Operatória com Utilização de Morfina Através de Cateter Epidural em Cadelas Submetidas à Mastectomia. **Originalmente apresentada como dissertação de mestrado em Saúde Animal, Universidade de Brasília Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Brasília/DF**, 2011.

SKARDA R. Local and regional anesthetic and analgesic techniques : dogs. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editors. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3th edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 426-47.

SLEECKX, N. et al. Canine mammary tumours, na overview. **Reproduction in Domestic Animals**, V.46, p. 1112-1131, 2011.

SMITH, L.J.; YU, J.K. A comparison of epidural buprenorphine with epidural morphine for postoperative analgesia following stifle surgery in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 28, p.87-96, 2001

TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K.A.; LAMONT, L .A. Terminologia, Fisiologia, Reconhecimento e Estratégias Clínicas para Tratamento da Dor. In: TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K.A.; LAMONT, L .A. **Tratamento da Dor para o Clínico de Pequenos Animais** . 2ed. São Paulo: Roca, 2002, p.1-12.

WAGNER, A. N. Opioides. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. 2 ed. São Paulo: Medvet, 2009, p.164-182.

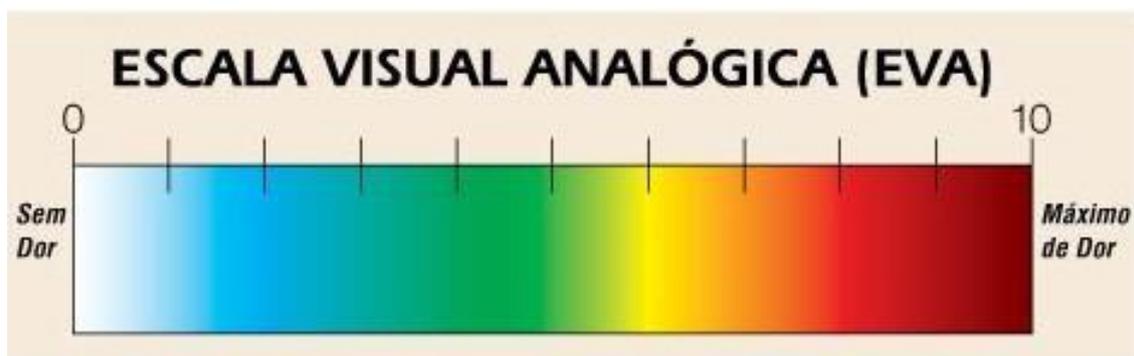
WORDLICZEK, J.; BANACH, M.; GARLICKI. J.; JAKOWICKA-WORDLICZEK, J.; DOBROGOWSKI, J. Influence of pre- or intraoperational use of Tramadol (preemptive or preventive analgesia) on tramadol requirement in the early Postoperative period. **Polish Journal of Pharmacology**, Kraków, v.54, p.693-697, 2002.

VALADÃO, C A.A.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A. Administração epidural de opioides em cães. **Ciência Rural**, v. 32, p. 347-355, 2002.

XIAO, Y.; SMITH, R. D.; CARUSO, F. S.; KELLAR, K. J. Blockade of rat $\alpha 3\beta 4$ nicotinic receptor function by methadone, its metabolites, and structural analogs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v.299, p.366-371, 2001.

ANEXO

Anexo A – Escala visual analógica



Fonte: <http://www.praticahospitalar.com.br>

Anexo B – Escala da Universidade de Melbourn

Observação	Escore	Características
FC	1	>20% valor basal
	2	>50% valor basal
	3	>100% valor basal
FR	1	>20% valor basal
	2	>50% valor basal
	3	>100% valor basal
PAS	1	>20% valor basal
	2	>50% valor basal
	3	>100% valor basal
Temperatura retal	1	Acima do valor basal
Salivação	2	
Pupilas dilatadas	2	
Resposta à palpação	0	Normal
	2	Reage/Protege a ferida no momento do toque
	3	Reage/Protege a ferida antes do toque
Atividade	0	Dormindo
	0	Semiconsciente
	1	Acordado
	0	Alimenta-se
	2	Agitado
	3	Mudanças contínuas de posição, mutilação
Status mental	0	Dócil
	1	Amigável
	2	Cauteloso
	3	Alerta
Postura	2	Protege a área afetada
	0	Decúbito lateral
	1	Decúbito esternal
	1	Sentado ou em pé, cabeça elevada
	2	Em pé, cabeça baixa
	1	Movimenta-se
	2	Postura anormal
Vocalização	0	Não vocaliza
	1	Vocaliza quando tocado
	2	Vocalização intermitente
	3	Vocalização contínua

Fonte: Adaptada por FIRTH e HALDANE (1999).

Anexo C – Escala simplificada da Universidade de Glasgow

SHORT FORM OF THE GLASGOW COMPOSITE MEASURE PAIN SCALE

Dog's name _____ Date / / Time _____

Hospital Number _____

Procedure or Condition _____

In the sections below please circle the appropriate score in each list and sum these to give the total score

A. Look at dog in Kennel
Is the dog

<i>(i)</i>		<i>(ii)</i>	
Quiet	0	Ignoring any wound or painful area	0
Crying or whimpering	1	Looking at wound or painful area	1
Groaning	2	Licking wound or painful area	2
Screaming	3	Rubbing wound or painful area	3
		Chewing wound or painful area.	4

In the case of spinal, pelvic or multiple limb fractures, or where assistance is required to aid locomotion do not carry out section B and proceed to C
 Please tick if this is the case then proceed to C

<p>B. Put lead on dog and lead out of the kennel <i>When the dog rises/walks is it?</i></p> <p><i>(iii)</i></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Normal</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>Lame</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>Slow or reluctant</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>Stiff</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td>It refuses to move</td> <td style="text-align: right;">4</td> </tr> </table>	Normal	0	Lame	1	Slow or reluctant	2	Stiff	3	It refuses to move	4	<p>C. If it has a wound or painful area including abdomen, apply gentle pressure 2 inches round the site</p> <p><i>Does it?</i></p> <p><i>(iv)</i></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Do nothing</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>Look round</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>Flinch</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>Growl or guard area</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td>Snap</td> <td style="text-align: right;">4</td> </tr> <tr> <td>Cry</td> <td style="text-align: right;">5</td> </tr> </table>	Do nothing	0	Look round	1	Flinch	2	Growl or guard area	3	Snap	4	Cry	5
Normal	0																						
Lame	1																						
Slow or reluctant	2																						
Stiff	3																						
It refuses to move	4																						
Do nothing	0																						
Look round	1																						
Flinch	2																						
Growl or guard area	3																						
Snap	4																						
Cry	5																						

D. Overall

<i>Is the dog?</i>		<i>Is the dog?</i>	
<i>(v)</i>		<i>(vi)</i>	
Happy and content or happy and bouncy	0	Comfortable	0
Quiet	1	Unsettled	1
Indifferent or non-responsive to surroundings	2	Restless	2
Nervous or anxious or fearful	3	Hunched or tense	3
Depressed or non-responsive to stimulation	4	Rigid	4

Total Score (i+ii+iii+iv+v+vi) = _____