

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV  
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**VANESSA SASSO PADILHA**

**EFICÁCIA ANALGÉSICA DA METADONA, DA CETAMINA OU DA  
ASSOCIAÇÃO EM GATAS.**

**LAGES – SC**

**2013**

**VANESSA SASSO PADILHA**

**EFICÁCIA ANALGÉSICA DA METADONA, DA CETAMINA OU DA  
ASSOCIAÇÃO EM GATAS.**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em ciência animal da Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Nilson Oleskovicz

**LAGES – SC**

**2013**

**VANESSA SASSO PADILHA**

**EFICÁCIA ANALGÉSICA DA METADONA, DA CETAMINA OU DA  
ASSOCIAÇÃO EM GATAS.**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal.

**Banca Examinadora:**

Orientador:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Nilson Oleskovicz  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

Membro:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno  
Departamento de Medicina Veterinária – EVZ/UFG

Membro:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

**Lages, SC, 15/02/2013**

“Aos meus pais Paulo e Ieda, por todo amor, dedicação e incentivo em todos os momentos da minha vida; aos meus irmãos e melhores amigos Diego e Letícia, pelo carinho, amizade e força. Agradeço a compreensão de vocês por esses anos em que muitas vezes não estive presente, mas meu coração sempre esteve ao lado de vocês. Ao meu amor Juliano, pelo companheirismo, apoio, incentivo e principalmente paciência em muitos momentos. Não tenho palavras para expressar a importância que cada um de vocês tem em minha vida! Amo vocês!”

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, pelo dom da vida, pela oportunidade de ter nascido em uma família maravilhosa e pela força espiritual para a realização de mais um sonho.

À minha FAMÍLIA, meu pai PAULO ALBERTO, minha mãe IEDA e meus irmãos DIEGO e LETÍCIA, pelo apoio, confiança, incentivo e dedicação nesses anos, não basta somente dizer MUITO OBRIGADO. Vocês são responsáveis por tudo que conquistei. Amo muito vocês!

Ao meu noivo JULIANO FAGAN, que sempre esteve ao meu lado, obrigado por todo apoio, compreensão e dedicação durante o mestrado, principalmente por me ajudar em todas aquelas noites em que era necessário ir até ao hospital veterinário heparinizar os “famosos” cateteres Intracath. Te amo muito e obrigado por tudo!

Ao meu orientador prof. Dr. Nilson Oleskovicz pela oportunidade de ser sua orientada. Quero lhe agradecer pelo apoio, compreensão e paciência nesses dois anos em que você se tornou mais que um orientador, um amigo e muitas vezes psicólogo que me ouvia quando eu achava que nada daria certo!! Muito Obrigada por tudo! Você é um exemplo de orientador e pessoa a ser seguido!

A prof. Dra Suzane Lilian Beier que me ensinou e me acompanhou em todas as avaliações do projeto. Quero lhe agradecer por todo o conhecimento que você me transmitiu e pelos dias que passamos juntas nas avaliações, que, aliás, foram muitos, mas que aproveitávamos para conversar e dar boas risadas!! Pela paciência nos dias de colocação de cateter, pelo incentivo nos momentos de desânimo, pelos conselhos e puxões de orelha que me fizeram crescer como profissional e pessoa. Muito Obrigada!

Ao prof. Dr. Aury Nunes de Moraes pelos conselhos e ensinamentos em anestesiologia, sempre incentivando a busca por novos conhecimentos.

Ao prof. Dr. Cláudio Mattoso por todos os ensinamentos e conselhos sobre a armazenagem das minhas amostras, pelos momentos descontraídos na sala dos gatos, pelo

incentivo nos momentos de desânimo! Pelas brincadeiras com as gatas para distraí-las com o laser, apesar de algumas vezes isso custar um cateter! Muito Obrigada!

Ao pessoal do laboratório de Patologia Clínica pela disponibilidade do laboratório para o processamento e realização dos exames. Em especial os professores Dra. Mere Erika Saito e Dr. Cláudio Mattoso; a mestranda Julieta Volpato e a bolsista Christine pela ajuda na armazenagem das amostras e com os animais.

Aos colegas do SAVE, por ajudarem não somente na minha formação, mas também pelos momentos agradáveis que passamos juntos. Aos doutorandos Doughlas e Martielo que sempre se mostraram solícitos nos momentos que necessitei, pelos ensinamentos, conselhos e brincadeiras nos momentos de desespero do projeto. Ao mestre Felipe pelo seu bom humor em todos os momentos, pela amizade que acabamos construindo ao longo desses dois anos, pela ajuda nos primeiros plantões que fiz sozinha. Ao mestrando Marcos Paulo, que quando ingressei no mestrado era bolsista e me ajudou muito nos plantões e nas aulas, sempre dedicado e preocupado com os pacientes. A mestranda Bruna Dietzel, que com seu jeito tranquilo e meigo sempre tinha palavras para aconselhar e apoiar nos momentos difíceis. A mestranda Ronise que participou desde o início do projeto sendo responsável por todas as castrações, mas que devido a sua generosidade acabava ajudando em todas as etapas do projeto, inclusive me ajudando na limpeza da sala dos gatos! Rô você foi muito importante para a realização deste projeto, ao longo do tempo percebi que podia contar contigo, você é uma pessoa muito especial! Muito Obrigada por tudo!

Aos bolsistas de iniciação científica, Eduarda, Felipe, Marina e Laura que sempre estavam a disposição para ajudar não só no projeto, mas nas aulas e plantões, muito obrigada pela ajuda, pelas brincadeiras e risadas que tornaram os dias no HCV mais alegres.

A todos os funcionários, professores, internos e residentes do HCV, que de alguma forma contribuíram para a realização deste projeto.

Aos proprietários dos animais que participaram deste estudo, e a todas as gatas que tornaram possível a realização deste projeto.

Aos animais da minha vida: Lola (in memoriam), Toby, Pitucho (cães) e Led (gato), obrigada pelas brincadeiras, por me animarem, por não me deixarem ficar no computador por muito tempo, por estarem sempre dispostos a me fazer sorrir, e principalmente pelo amor incondicional. Vocês são minha inspiração para buscar cada vez mais aperfeiçoamento!

E a todos os ANIMAIS, “vítimas solicitadas pela ciência para o benefício da humanidade, que com os olhos humildes nos falam da sua vontade de viver”. A eles, o meu eterno respeito e gratidão.

À Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, pelo auxílio a bolsa PROMOP e por proporcionar a oportunidade de cursar o programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, e a CAPES pelo auxílio a bolsa.

”No semblante do animal que não fala, há todo um discurso, que somente um espírito sábio pode realmente entender”

Gibran Khalil Gibran

## RESUMO

PADILHA, Vanessa Sasso. Eficácia analgésica da metadona, da cetamina ou da associação em gatas. 2013. 73f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2013.

A prevenção e o controle da dor são componentes básicos para se ter um procedimento anestésico adequado. Neste sentido objetivou-se com este estudo, investigar a analgesia pós-operatória da cetamina em dose subanestésica, da metadona e a associação de ambas pela via intramuscular em felinos. Foram utilizadas 24 gatas, sem raça definida, pesando em média  $2,8 \pm 0,6$  kg, comprovadamente híidas através de exame clínico e laboratorial, encaminhadas para ovariossalpingohisterectomia eletiva. No dia anterior ao início do experimento, os animais foram anestesiados com propofol para colocação de cateter na veia jugular, para posterior coleta de sangue para mensuração do cortisol. No dia seguinte, os animais foram alocados aleatoriamente em três grupos, os quais receberam cetamina (GC, n=8) na dose de 0,5mg/Kg; metadona (GM, n=8) na dose de 0,3mg/Kg; e cetamina e metadona (GCM, n=8) nas doses de 0,5mg/Kg e 0,3mg/Kg, respectivamente, todos pela via intramuscular. Todos os grupos receberam os fármacos 20 minutos antes do procedimento cirúrgico, e em seguida foram induzidos com propofol a dose efeito e mantidos com isofluorano em sistema sem reinalação de gases, diluído em oxigênio a 100%, sendo o procedimento cirúrgico realizado sempre pelo mesmo cirurgião. A avaliação pós-operatória constou de mensuração do cortisol e escore de dor através da escala multidimensional de dor aguda em felinos, a qual avalia alteração psicomotora, incluindo postura, conforto, atividade e atitude; proteção da área dolorosa, através da reação à palpação da ferida cirúrgica, reação à palpação do abdome/flanco; variáveis fisiológicas, pela aferição da pressão arterial sistólica e apetite; e expressão vocal da dor. A coleta de amostra para mensuração do cortisol foi realizada uma hora antes do procedimento cirúrgico, no trans-operatório (entre pinçamento de pedículos) e no pós-operatório (1, 2, 3, 4, 8, 12 e 24 horas) e a avaliação de dor uma hora antes do procedimento cirúrgico e nos momentos 1, 2, 3, 4, 8, 12 e 24 horas após a cirurgia. Os valores de cortisol foram maiores no GC em comparação ao GM e GCM em M2, M3 e M4. Os escores de dor foram maiores no GC nos momentos M2, M3 e M4 em comparação ao GM e GCM, respectivamente. No somatório de pontos, em M2 e M3, GC apresentou valores maiores que GM e GCM, e em M5, GC obteve valores maiores que GCM. Apenas as variáveis PAS e vocalização à dor não apresentaram diferença significativa entre grupos e entre momentos. Em relação ao número de resgates no pós-operatório no GC 100% (8/8) dos animais necessitaram de resgate, no GM 62,5% (5/8) e no GCM 37,5% (3/8). Conclui-se que a administração intramuscular da associação de cetamina e metadona reduz o requerimento analgésico no pós-operatório. A analgesia promovida pela cetamina isolada foi insatisfatória devido a alta necessidade de resgate analgésico.

**Palavras-chave:** Cetamina; Metadona; Gatos; Analgesia.

## ABSTRACT

PADILHA, Vanessa Sasso. Analgesic efficacy of methadone, ketamine and their associations in cats. 2013. 73f. Dissertation (Masters in Animal Science) - University of Santa Catarina. Postgraduate Program in Animal Science, Lages, 2013.

The prevention and control of pain are basic components to have an adequate anesthesia. In this sense objective with this study, to investigate the postoperative analgesia of ketamine in subanestésica dose of methadone and the association of both intramuscularly in cats. A total of 24 cats, mongrel, weighing on average  $2.8 \pm 0.6$  kg, proven healthy by clinical examination and laboratory referred for elective ovariohysterectomy. The day before the beginning of the experiment, animals were anesthetized with propofol for placing a catheter in the jugular vein for subsequent blood sampling for measurement of cortisol. The next day, animals were randomly allocated to three groups, which received ketamine group (n = 8) the dose of 0.5 mg / kg; methadone (GM, n = 8) the dose of 0.3 mg / kg; methadone and ketamine (GCM, n = 8) at doses of 0.5 mg / kg and 0.3 mg / kg, respectively, all the intramuscular route. All groups received the drug 20 minutes before surgery, and then were induced with propofol dose effect and maintained with isoflurane in system without rebreathing, diluted in 100% oxygen, and the surgical procedure performed by the same surgeon. The postoperative evaluation consisted of measurement of cortisol and pain scores using the multidimensional acute pain in cats, which assesses psychomotor change, including posture, comfort, activity and attitude; protecting the painful area by the reaction to palpation surgical wound reaction to palpation of the abdomen / flank; physiological variables, the measurement of systolic blood pressure and appetite, and vocal expression of pain. The collection of samples for cortisol measurement was performed one hour before surgery, during surgery (between clamping pedicles) and postoperative (1, 2, 3, 4, 8, 12 and 24 hours) and evaluation pain hour before surgery and at times 1, 2, 3, 4, 8, 12 and 24 hours after surgery. The cortisol levels were higher in CG compared to GM and GCM in M2, M3 and M4. Pain scores were higher in GC in moments M2, M3 and M4 compared to GM and GCM, respectively. In summation of points in M2 and M3, CG showed higher values than GM and GCM, and M5, CG obtained values greater than GCM. Only variables PAS and voicing the pain did not differ significantly between groups and between moments. Regarding the number of redemptions postoperatively in GC 100% (8/8) of animals requiring rescue, GM at 62.5% (5/8) and GCM 37.5% (3/8). It was concluded that intramuscular administration of the combination of ketamine and methadone reduces the analgesic application postoperatively. The analgesia provided by ketamine alone was unsatisfactory due to the high need for rescue analgesic.

**Keywords:** Ketamine, Methadone, Cats, Analgesia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 01** – Local de realização das avaliações pré e pós operatórias dos animais. (A) Observa-se gaiola de metal de aço inox ( $0,8m^3$ ), com cama, caixa de areia e alimentação. (B) Sala de observação com gaiola, brinquedos para interatividade do animal e espaço para os observadores. ....29
- Gráfico 01** – Valores médios e desvios-padrão da concentração sérica de cortisol (ug/dl) de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Uma Via, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere dos demais grupos, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ) .....35
- Gráfico 02** – Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável postura de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere apenas de GCM, + Difere apenas de GM para o avaliador 2. ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste Tukey ( $p \leq 0,05$ ).....37
- Gráfico 03** – Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável conforto de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere apenas de GCM, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).....38
- Gráfico 04** – Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável atitude de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere apenas de GCM, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).....40
- Gráfico 05** Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável miscelânea de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, +Difere de M0 apenas para o avaliador 2, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey( $p \leq 0,05$ ). \*Difere de GM, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).....41

**Gráfico 06** – Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável reação a palpação da ferida cirúrgica de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, + Difere de M0 apenas para avaliador 2, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \*Difere dos demais grupos, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). .....43

**Gráfico 07** – Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável reação a palpação do flanco de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \*Difere de todos os grupos, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). + Difere de GCM, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). .....44

**Gráfico 08** – Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável apetite de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \*Difere apenas de GM, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). .....46

**Gráfico 09** – Valores médios e desvios-padrão do somatório de pontos de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \*Difere de todos os grupos, + Difere apenas de GCM Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). .....47

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 01** - Número de animais, média e desvio padrão do número de aplicações de fentanil por animal e média e desvio padrão das microgramas totais de fentanil por animal administradas no trans-operatório de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratados com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. .... 33
- Tabela 02** - Média dos valores de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão arterial sistólica (PAS), saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>), concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) e concentração de isofluorano ao final da expiração (EtISO) no trans-operatório de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratados com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.....34
- Tabela 03** - Valores médios e desvios-padrão da concentração sérica de cortisol (ug/dl) de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. .... 35
- Tabela 04** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável postura de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. .... 37
- Tabela 05** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável conforto de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.. .... 38
- Tabela 06** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável atividade de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. .... 39

**Tabela 07** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável atitude de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (0,5mg/kg); GM (0,3mg/kg) ou GCM(0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.....40

**Tabela 08** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável miscelânea de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.. .....41

**Tabela 09** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável reação a palpação da ferida cirúrgica de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular r.....43

**Tabela 10** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável reação a palpação do flanco de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.....44

**Tabela 11** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável pressão arterial sistólica de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.....45

**Tabela 12** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável apetite de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.... .....45

**Tabela 13** – Valores médios e desvios-padrão do somatório de pontos de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.....47

**Tabela 14** – Percentual dos animais que receberam resgate pós-operatório com morfina, submetidos à ovariossalpingohisterectomia, tratados com GC (cetamina - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular .....48

## LISTA DE ABREVIATURAS

<i>F</i>	Frequência Respiratória
FC	Frequência Cardíaca
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
NMDA	N-metil-D-aspartato
PAS	Pressão Arterial Sistólica
SC	Subcutâneo
SNC	Sistema Nervoso Central
Ca <sup>++</sup>	Íons Cálcio
ALT	Alanina Aminotransferase
FA	Fosfatase Alcalina
GGT	Gama-Glutamil Transferase
OSH	Ovariossalpingohisterectomia
VAS	Escala Analógica Visual
CAM	Concentração Alveolar Mínima
ETCO <sub>2</sub>	Concentração de dióxido de carbono no final da expiração
SaO <sub>2</sub>	Saturação de Hemoglobina
CAV	Centro de Ciências Agroveterinárias
UDESC	Universidade do Estado de Santa Catarina
GC	Grupo Cetamina
GM	Grupo Metadona

GCM	Grupo Cetamina/Metadona
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
VCM	Volume Corpuscular Médio
T°R	Temperatura Retal
SDS	Escala Descritiva Simples
MPA	Medicação Pré-Anestésica

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	20
1.1 FISIOLÓGIA DA DOR .....	20
1.2 AVALIAÇÃO DA DOR EM FELINOS .....	21
1.3 FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOR .....	24
1.3.1 Metadona .....	24
1.3.2 Cetamina .....	25
2 OBJETIVOS .....	27
2.1 OBJETIVOS GERAIS .....	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	27
3 MATERIAL E MÉTODOS .....	28
3.1 ANIMAIS .....	28
3.2 INSTRUMENTAÇÃO .....	28
3.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL .....	30
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	32
4 RESULTADOS .....	33
4.1 RESGATE FENTANIL NO TRANS-OPERATÓRIO .....	33
4.2 CONCENTRAÇÕES DE CORTISOL SÉRICO .....	34
4.3 ESCORES DE DOR (ESCALA MULTIDIMENSIONAL DE DOR AGUDA EM FELINOS) .....	36
4.3.1 Variável Postura .....	36
4.2.2 Variável Conforto .....	36
4.2.3 Variável Atividade .....	36
4.2.4 Variável Atitude .....	39
4.2.5 Variável Miscelânea .....	39
4.2.6 Variável Reação a palpação da ferida cirúrgica .....	42
4.2.7 Variável Reação a palpação do flanco .....	42
4.2.8 Variável Pressão arterial sistólica .....	42
4.2.9 Variável Apetite .....	42
4.2.10 Variável Vocalização a dor .....	46
4.2.11 Somatório de pontos .....	46
4.2.12 Número de resgates .....	48
4.3 INTERCORRÊNCIAS .....	48
5 DISCUSSÃO .....	49
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>56</b>

---

## INTRODUÇÃO

A prevenção e o controle da dor são componentes básicos do procedimento anestésico. Este manejo é mais fácil nos casos de trauma ou cirurgias, ou seja, quando a dor possui caráter agudo (HELLYER et al., 2007). Nesse contexto, a analgesia preventiva tem se destacado por reduzir ou prevenir a dor pós-operatória e por controlar a hipersensibilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal decorrente de estímulos nociceptivos prolongados, por meio da administração de analgésicos (OTERO, 2005).

Segundo Glead e Ludders (2006) a maioria das síndromes dolorosas são complexas e envolvem mais de um tipo de dor. O tratamento iniciado antes da injúria inibe o processo de sensibilização periférica e central. A segunda estratégia envolve a combinação de fármacos analgésicos e técnicas de anestesia local que promovam efeito sinérgico como analgesia balanceada. Com estas técnicas, podem ser utilizadas baixas doses, diminuindo a possibilidade de efeitos adversos (LUNA, 2006).

O mecanismo de ação da cetamina, quanto ao efeito analgésico é relacionado, principalmente, à inibição não competitiva dos receptores glutamérgicos do tipo N-metil-Daspartato (NMDA), em doses consideravelmente menores que aquelas necessárias para induzir anestesia cirúrgica, o que explica porque este anestésico conserva propriedades anti-hiperalgésicas mesmo em doses subanestésicas (SUZUKI et al., 2006; HARPER, 2007).

A cetamina liga-se a um receptor fenciclidina dentro do receptor NMDA, isto é, o canal de cálcio já tem de estar aberto e ativo para que a cetamina exerça o seu efeito. Contudo, uma vez ligada, diminui o tempo e a frequência de abertura do canal, reduzindo, assim, o influxo de cálcio. Por isso, é pouco provável (e não foi demonstrado) que seja um verdadeiro analgésico. Em vez disso, parece demonstrar efeito anti-hiperalgésico e reduzir a sensibilização central no pós-operatório (HOCKING et al., 2007). Uma vez que a cetamina atua também em receptores opióides  $\kappa$  e  $\mu$ , pensa-se que provavelmente parte da analgesia seja mediada pela ativação destes receptores (POSNER; BURNS, 2009).

Estudos demonstraram a eficácia da cetamina no controle da dor crônica, no período pré-operatório e em unidades de tratamentos de crianças vítimas de queimaduras, devido ao seu efeito analgésico e sedativo (ARONI et al., 2009).

A metadona é um opióide sintético, pertence à classe difenilpropalamina com propriedades farmacológicas similares à da morfina (BLEY et al., 2004). Em humanos a metadona tem um baixo potencial para a liberação de histamina (BOWDLE et al., 2004), sendo que há vários relatos da eficácia da metadona no tratamento de dores resistentes a outros opióides como morfina e hidromorfona, além de ter elevada biodisponibilidade oral e longa meia-vida, em comparação a outros opiáceos (DALE et al., 2004). Além dos seus efeitos em receptores opioidérgicos, a metadona atua como antagonista dos receptores do tipo NMDA, sendo útil nos casos de hiperalgesia e tolerância a opióides (WAGNER, 2009).

A administração da metadona reduziu o requerimento analgésico pós-operatório, bem como favoreceu a modulação da resposta de estresse em gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia, quando administrada na dose de 0,2mg/kg pela via epidural ou intramuscular, sendo que no grupo que recebeu metadona pela via epidural, a analgesia resgate foi aplicada três vezes em 2/8 animais, e no grupo intramuscular nove vezes em 5/8 animais (BERNARDI, 2008).

Ferreira (2010) sugeriu que doses de 0,6mg/Kg e 0,3mg/Kg de metadona, por via transmucosa ou intravenosa, têm potencial para uso como analgésico em gatos, sendo que em ambas as doses e vias a farmacocinética observada caracterizou moderada biodisponibilidade do fármaco.

A sensibilização central é um processo fundamental na perpetuação e potencialização da dor após trauma. Tanto a cetamina quanto a metadona atuam antagonizando os receptores NMDA e podem, desta forma, reduzir a sensibilização central. Pouco se sabe sobre os efeitos analgésicos da cetamina em subdoses em felinos. Da mesma forma, os estudos avaliando a eficácia analgésica da metadona no período pós-operatório em gatos são pouco conclusivos. Este estudo visa o esclarecimento da propriedade analgésica desses fármacos utilizados sozinhos ou em associação em gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia.

## 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1.1 FISIOLOGIA DA DOR

Em 2005 existiam 200 milhões de gatos de estimação em todo o mundo, com 76 milhões apenas nos Estados Unidos. Em muitos países europeus, Estados Unidos e China, o número de gatos já supera o de cães (BERNSTEIN, 2005). A necessidade de tratamento da dor perioperatória nesta espécie é essencial, uma vez que são os animais mais submetidos a castração (JOUBERT, 2006). A avaliação da dor em animais não é uma tarefa fácil, mas é essencial para o sucesso do manejo da dor (PAUL-MURPHY et al., 2004).

A dor foi definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada com dano tecidual real ou potencial. A impossibilidade de comunicar verbalmente, característico da medicina veterinária, em hipótese alguma pode ser interpretada como ausência de dor e não significa que tratamento para atenuá-la não seja necessário (ADAMANTOS, 2008). Alguns autores argumentam que animais apresentam nocicepção e não dor, por acreditarem que eles não possuem a percepção emocional que é parte da definição de dor. Porém, é inquestionável que os animais sintam dor e que devemos tratá-la da melhor forma possível (HELLEBREKERS, 2002). O termo nocicepção está relacionado com o reconhecimento de sinais que fornecem informações sobre o dano tissular, detectados por nociceptores periféricos, ou seja, o componente fisiológico que em humanos resulta em “dor” (POSNER, 2007).

Os nociceptores são terminações nervosas aferentes (sensitivas) presentes em classes específicas de fibras (HELLEBREKERS, 2002). Eles podem ser definidos com transdutores que convertem várias formas de energia em potenciais de ação, que são o código de transmissão da informação no sistema nervoso (PISERA, 2005).

As fibras A $\beta$  são de diâmetro grande, mielinizadas e sua velocidade de condução é rápida. Essas fibras são de baixo limiar e, em condições fisiológicas, frente a um estímulo mecânico, ocorre uma sensação inócua primariamente ativada pelo toque, vibração, pressão e movimentação. As fibras A-delta são mielinizadas, de diâmetro intermediário e quando ativadas por estímulos térmicos e mecânicos, produzem uma percepção rápida e resposta de

dor aguda. As fibras C, vinculadas a receptores polimodais, apresentam baixa velocidade de condução por não apresentarem mielina e são ativadas por estímulos mecânicos, térmicos e químicos. Estas fibras apresentam uma percepção lenta e resposta de longa duração ou dor lenta (PISERA, 2005).

O dano tecidual e a inflamação aumentam a sensação de dor, provocando a hiperalgesia (aumento na resposta dolorosa mediante estímulo nocivo), com ativação de parte das fibras A-delta e C, conhecidas como receptores silenciosos ou dormentes que não seriam ativados em caso de injúria, mas sim em casos de inflamação e que são particularmente sensíveis aos estímulos nociceptivos mecânicos. Estes receptores silenciosos são importantes no desenvolvimento da hiperalgesia (DRUMMOND, 2005).

A dor pós-operatória, quando não corretamente diagnosticada e tratada, deixa de ser um mecanismo de defesa natural (dor fisiológica) e torna-se nociva, promovendo alterações sistêmicas relevantes e contraproducentes relacionadas com ativação do sistema neuroendócrino. Uma vez ativado, este eixo determina uma série de mudanças que retardam a recuperação do paciente (FANTONI; MASTROCINQUE, 2005).

## 1.2 AVALIAÇÃO DA DOR EM FELINOS

Embora o tratamento da dor seja um tópico emergente e popular em medicina veterinária, o uso de analgésicos em gatos tem recebido pouca atenção em comparação aos cães. Algumas das dificuldades residem na avaliação e na percepção da dor nesta espécie. A simples observação do gato muitas vezes não gera resultados acurados, pois a estrutura social dos felinos não facilita a expressão da dor (HELLEBREKERS, 2002).

Vários instrumentos têm sido utilizados para a avaliação da dor em pequenos animais, porém a maioria é validada apenas para uso em cães (MORTON et al., 2005). Dentre as mais utilizadas temos a escala analógica visual (VAS), escala descritiva simples (SDS), escalas numérica e de contagem variável (CARPENTER et al., 2004).

A VAS baseia-se em uma linha reta de 100 mm de comprimento que contém em suas extremidades os números 0 e 100. O zero significa “nenhuma dor” e o número 100, “a pior dor possível” (ALMEIDA, 2003). Esta escala é frequentemente utilizada para avaliação da dor em gatos, no entanto sua confiabilidade e validade não foram avaliadas nesta espécie. A maior dificuldade da VAS é ser uma escala totalmente subjetiva, que depende da

sensibilidade do observador, pois não possui critérios específicos ou objetivos para quantificar a dor (ROUGHAN; FLECKNELL, 2003; VON BAEYER; SPAGRUD, 2007).

A SDS consiste em 4 ou 5 categorias ou descrições de intensidade de dor que o observador escolherá após avaliar o paciente. A cada descrição é atribuído um número que será a pontuação de dor do paciente. A sua utilização é simples e não envolve acuidade visual, mas é um método pouco sensível e sofre influência da experiência do observador (HELLYER, 2005).

Medidas comportamentais e fisiológicas têm sido utilizado para avaliar a dor em gatos na rotina clínica e experimentalmente (DOBBINS et al., 2002; AL-GIZAWIV; RUDÉ, 2004; MOLLENHOFF et al., 2005). No entanto, embora a observação do comportamento seja a principal abordagem para avaliação da dor em animais, indicadores fisiológicos (frequência cardíaca (FC) pressão arterial sistólica (PAS) e mudanças no padrão respiratório e frequência respiratória ( $f$ ) podem ser utilizados para fornecer informação sobre a resposta de um animal à um estímulo nocivo (ANIL et al., 2002). A Escala de dor da Universidade de Melbourne (UMPS) é uma escala baseada em respostas comportamentais e fisiológicas específicas que inclui múltiplas descrições organizadas em seis categorias de parâmetros ou comportamentos relacionados à dor. A UMPS apresenta uma maior precisão em comparação ao VAS e SDS permitindo diferenciar a importância de certos comportamentos ou parâmetros. A avaliação de múltiplos fatores aumenta a sua sensibilidade e a especificidade, no entanto, pode não ser suficientemente sensível para detectar pequenas mudanças de comportamento, principalmente quando a avaliação é feita periodicamente. Esta escala foi desenvolvida especificamente para a avaliação pós-cirúrgica em cães podendo por isso não se adequar a outro tipo de situações e espécies (MICH; HELLYER, 2009).

Neste estudo foi utilizada a escala multidimensional de dor aguda em felinos (BRONDANI et al., 2009), que inicialmente constava de sete variáveis fisiológicas (FC,  $f$ , padrão respiratório, PAS, T°R, salivação e dilatação pupilar, e 10 variáveis comportamentais (expressão facial, postura, conforto, movimento, reação à palpação da ferida cirúrgica e do flanco, vocalização, estado mental, apetite e comportamento). Segundo os autores, a escala foi modificada, retirando-se itens que não tiveram variabilidade (salivação e expressão facial), os que tiveram interferência dos fármacos (temperatura retal e dilatação pupilar) e os que eram dependentes de outras variáveis (comportamento). Alguns itens foram colocados na forma de miscelânea de comportamento, como movimentar a cauda, contrair e estender os membros pélvicos, contrair os músculos abdominais, olhos semicerrados e lamber ou morder a ferida cirúrgica. O item classificado como movimento foi substituído por atividade, para ser

discriminado de forma mais detalhada. A *f* e o padrão respiratório tiveram um desempenho ruim na avaliação da dor, sendo excluídos da escala, da mesma forma a FC também foi excluída devido a impossibilidade de diferenciar o grupo placebo dos grupos que receberam analgesia usando deste parâmetro. A PAS foi a única medida que permaneceu na versão final da escala, pois teve correlação com a dor aguda pós-operatória em gatas (BRONDANI et al., 2011).

Por avaliar múltiplas variáveis, esta escala mostra-se mais sensível e específica para utilização em gatos. Além disso, ela permite uma avaliação mais criteriosa experimentalmente, podendo demonstrar a efetividade de um fármaco em determinadas variáveis, como por exemplo, um determinado opióide pode ser mais efetivo no controle da dor em repouso ou durante o movimento (alteração psicomotora), enquanto outro pode ser mais eficaz para redução da hiperalgesia local (proteção da área dolorosa) (BRONDANI et al., 2011). Por mensurar a dor pelo uso de números, ela restringe o observador em saber se há ou não dor por meio de um ponto de corte, mas não quantifica a intensidade através de medidas de intervalo, o que segundo Reid et al. (2007) proporcionaria uma avaliação mais precisa.

Uma forma de aferição indireta da dor é por meio da avaliação da resposta endócrina, pela dosagem sérica de epinefrina, norepinefrina e cortisol, substâncias relacionadas ao estresse (POPILSKIS et al., 1993; DAY et al., 1995; KOTANI et al., 2001). Entretanto Popilskis et al. (1993), demonstraram em cães extensa variabilidade dos valores de catecolaminas, sugerindo que a dosagem do cortisol pode fornecer resultados mais favoráveis para a avaliação da dor. A mensuração sérica de cortisol mostrou-se interessante em vários estudos, uma vez que esta variável clínica tende a apresentar incrementos significativos, decorrentes do procedimento cirúrgico e, principalmente, da dor pós-operatória (MASTROCINQUE, 2000). Bernardi (2008) avaliou concentração sérica de cortisol em gatas submetidas a OSH e tratadas com 0,2 mg/kg de metadona pelas vias epidural ou intramuscular, no momento basal e 12 horas após o término da cirurgia. Apenas o grupo placebo apresentou aumento significativo nas 12 horas quando comparado ao momento basal, sugerindo que a metadona modulou a resposta de estresse pós-cirúrgico. A manipulação ovariana promove estímulo nociceptivo significativo, desencadeando o incremento das concentrações séricas de cortisol em cães e gatos (SOUZA et al., 2002). Porém, no estudo de Bernardi (2008), não houve uma associação direta entre os escores de dor (VAS) e os valores séricos de cortisol às 12 horas após o término da cirurgia, de modo que em alguns dos animais com cortisol sérico dentro dos limites fisiológicos, houve necessidade de resgate analgésico.

### 1.3 FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOR

A categoria clássica de drogas analgésicas inclui os opioides, antiinflamatórios não-esteroidais e anestésicos locais. Os agonistas alfa<sub>2</sub> adrenérgicos promovem analgesia além de sedação e relaxamento muscular. Outras drogas com potencial de analgesia incluem a cetamina e outros inibidores NMDA (ROBERTSON, 2008).

Os fármacos opióides são o principal suporte para o tratamento da dor devido a sua eficácia e boa margem de segurança. Quando utilizados em doses apropriadas, os opióides apresentam bom efeito analgésico (ROBERTSON, 2005b). Na espécie felina, o emprego de opióides ainda é restrito devido ao receio de excitação quando usados em doses elevadas (ROBERTSON, 2008). Estes fármacos se ligam a receptores específicos no sistema nervoso central (SNC) e seus efeitos e potência variam conforme interação com estes receptores (LASCELLES et al., 1999). Os opióides alteram a nocicepção e a percepção da dor (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002) e, no mesencéfalo e medula, ativam as vias nociceptivas descendentes, que modulam a nocicepção por liberação de serotonina e talvez norepinefrina. Desta forma, reduzem a dor sem interferir na função motora (THURMON et al., 1996; PASCOE, 2000; WRIGHT, 2002).

O receptor NMDA tem sido amplamente investigado pela sua participação no desenvolvimento do sistema nervoso central, incluindo diferenciação de células cerebrais, crescimento axonal e degeneração de neurônios inativos; como alvo do manejo farmacológico da dor além de uma série de desordens neurológicas, como convulsões e em processos degenerativos nas doenças de Parkinson, Alzheimer e Huntington (HABERNY et al., 2002).

A ativação e modulação do receptor NMDA pelos neurotransmissores excitatórios, em especial o glutamato, é o ponto chave para o desenvolvimento da sensibilização central, hiperalgesia secundária, alodinia e, conseqüentemente, amplificação da resposta dolorosa (POZZI et al., 2006).

#### 1.3.1 Metadona

A metadona é um opióide lipossolúvel, assim a redistribuição e a eliminação são mais rápidas quando comparada à morfina. A metabolização da metadona ocorre principalmente no fígado por meio de um processo de N-demetilação, com formação de metabólitos inativos. A metadona e seus metabólitos são eliminados pela urina e fezes (RIBEIRO, 2002). Apresenta-se na forma de mistura racêmica ou como seus dois enântiômeros: S-metadona (ou isômero d)

e R-metadona (ou isomero L). 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 exercendo, portanto, um importante papel no controle da dor. Apresenta ação agonista em receptores opióides  $\mu$ , liga-se com afinidade variável a receptores NMDA, possui ação inibitória na recaptção de norepinefrina e serotonina (GORMAN et al., 1997) e promove o bloqueio de receptores nicotínicos (XIAO et al., 2001).

Bley et al. (2004) utilizaram 0,6 mg/kg de metadona racêmica pela via intramuscular em gatas ovariectomizadas, e obtiveram analgesia eficaz de até quatro horas após aplicação, sem produzir efeitos adversos. A dose preconizada da metadona em gatos é de 0,1 a 0,3 mg/kg, por via IV, SC ou IM (KERR, 2007). Ferreira (2010) observou efeitos antinociceptivos de duas e quatro horas em gatas submetidas a estímulo mecânico (braçadeira C e algômetro) após aplicação de metadona pela via intravenosa (0,3 mg/kg) e transmucosa (0,6 mg/kg), respectivamente.

### 1.3.2 Cetamina

A cetamina e a tiletamina são as fenciclidinas mais amplamente utilizadas em medicina veterinária e apresentam atividade antagonista não competitiva sobre o receptor NMDA. A cetamina é um anestésico dissociativo comumente utilizado em várias espécies, apresentando atividade analgésica em doses subanestésicas (SLINGSBY, 2009). Além de analgésico, é considerado um fármaco anti-hiperalgésico e anti-alodínico, e pode ser empregada em casos de dor neuropática (GOGNY, 2006; POZZI et al., 2006). Pela sua ligação não competitiva ao receptor NMDA, previne o fluxo de íons  $Ca^{++}$  para o interior dos neurônios do corno dorsal. Este bloqueio do fluxo iônico previne a despolarização neuronal, a transmissão do estímulo nocivo e o desenvolvimento de sensibilização central, interrompendo a dor, antes do seu estabelecimento (HAMILTON, 2005; ADAMANTOS, 2008).

Seu mecanismo de ação é seletivo, ocasionando depressão da função neural do córtex e do tálamo, com concorrente estimulação de partes do sistema límbico, incluindo o hipocampo e o antagonismo do receptor NMDA, responsáveis pelos efeitos analgésico, anestésico, psicomimético e neuroprotetor (LIN, 2007).

Gaynor (2008), observou que a administração em bolus de 0,5 mg/kg pela via intravenosa, seguida da administração transoperatória de cetamina em infusão na dose de 10ug/kg/min produz controle da dor que se prolonga durante o pós-operatório,

proporcionando recuperação tranquila em cães submetidos a amputação do membro torácico, concluindo que a cetamina promove boa analgesia somática.

Apesar do risco potencial em desenvolver efeitos adversos, existem evidências que a administração de baixas doses de cetamina resulta em analgesia clínica relevante, sem efeitos adversos em humanos (POZZI et al., 2006). Pode ser utilizada em *bolus* intravenoso (0,1 – 0,5 mg/Kg) apresentando eficácia analgésica por apenas 30 minutos (SLINGSBY, 2009), mas podendo estender-se por até 2 horas (POZZI et al., 2006).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS GERAIS**

Avaliar o efeito analgésico pós-operatório da cetamina em doses subanestésicas, da metadona ou da associação de ambas, pela via intramuscular, em felinos após ovariossalpingohisterectomia.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar a potência e duração da analgesia da cetamina em doses subanestésicas, metadona e associação de ambas, por via intramuscular em felinos;

Avaliar a dor pós-operatória através da escala multidimensional para avaliação de dor aguda em felinos;

Comparar a intensidade analgésica trans e pós-operatória com a concentração sérica de cortisol.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e de Bem Estar Animal - CETEA da Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, sob protocolo número 1.33/11.

#### 3.1 ANIMAIS

Foram utilizadas vinte e quatro gatas, sem raça definida, com peso médio de  $2,8 \pm 0,6$  Kg, classificados como ASA I (classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia), provenientes da rotina cirúrgica do Hospital de Clínica Veterinária do CAV/UDESC, encaminhados para ovariossalpingohisterectomia eletiva e incluídos no estudo após consentimento e aprovação dos proprietários.

Os animais foram submetidos à avaliação por meio de exame clínico e laboratorial (hemograma, bioquímico renal [ureia e creatinina] e bioquímico hepático [fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, gama glutamil transferase e albumina]). Também foi avaliada a presença de cio ou prenhez e, caso positivo, os animais eram excluídos. Previamente ao início do estudo, os animais foram alojados em uma sala silenciosa com área de  $8\text{m}^3$ , contendo uma gaiola de metal ( $0,8\text{m}^3$ ) e com espaço para interação do observador com o animal por um período mínimo de dois dias para adaptação ao local e conhecimento dos seus hábitos (Figura 01), durante o qual receberam alimentação a base de ração comercial e água *ad libitum*.

#### 3.2 INSTRUMENTAÇÃO

No dia anterior ao início do estudo, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de seis horas. Neste momento realizou-se tricotomia e canulação da veia cefálica para administração de propofol<sup>2</sup> a dose efeito para indução anestésica. Em seguida, os animais foram intubados com sonda tipo Murphy adequada ao seu porte, e conectados ao

---

<sup>2</sup> Propovan®, Cristália, Itapira, SP. Brasil

sistema sem reinalação de gases (circuito de baraka) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano<sup>3</sup> e oxigênio a 100% com um fluxo de oxigênio de 200ml/kg/min. Após foi realizada tricotomia da veia jugular e da região abdominal.

**Figura 01** – Local de realização das avaliações pré e pós operatórias dos animais. (A) Observa-se gaiola de metal de aço inox (0,8m<sup>3</sup>), com cama, caixa de areia e alimentação. (B) Sala de observação com gaiola, brinquedos para interatividade do animal e espaço para os observadores.



(A)



(B)

O animal foi posicionado em decúbito dorsal para colocação do cateter Intracath<sup>4</sup> 19G na veia jugular, o qual foi utilizado para as coletas de sangue para posterior análise do cortisol. O cateter foi fixado através de pontos de pele e o animal permanecia com uma faixa elástica<sup>5</sup> para proteção do cateter. Como o cateter permanecia por 36 horas no animal, a heparinização foi realizada a cada 6 horas para evitar formação de coágulos. Para este procedimento foi preparada uma solução heparinizada, a qual se utilizaram 0,5 mL de heparina sódica (5000 UI/mL) em 500 mL de solução fisiológica, ficando numa concentração de 5 UI/mL, sendo utilizado 1 mL desta solução a cada 6 horas.

<sup>3</sup> Isoforine®, Cristália, Itapira, SP, Brasil

<sup>4</sup> Cateter Intravenoso central Intracath (19G) Becton & Dickinson – Giromed – Campinas – SP, Brasil

<sup>5</sup> 3M Vetrap®, Bandaging tape, 3M Animal Care products, St.Paul, Minnessota, USA

### 3.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Decorridas 24 horas, os animais foram alocados aleatoriamente em três grupos: grupos GC (n=08) recebeu 0,5mg/Kg de cetamina<sup>6</sup> pela via IM; GM (n=08) recebeu metadona<sup>7</sup> na dose de 0,3 mg/Kg; e GCM (n=08) recebeu 0,5mg/Kg e 0,3mg/Kg de cetamina e metadona, respectivamente, pela via IM. Todos os grupos receberam os fármacos 20 minutos antes da indução anestésica.

Decorrido os 20 minutos, era realizada a indução anestésica com propofol dose efeito pela via intravenosa (IV) e iniciou-se a administração de solução de cloreto de sódio a 10ml/Kg/h. Após a intubação orotraqueal, os animais foram conectados ao sistema sem reinalação de gases (circuito de Baraka) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano e fluxo de oxigênio 100% de 200ml/kg/min. A concentração de isoflurano foi avaliada através de um analisador de gases<sup>8</sup>, sendo sua concentração mantida de acordo com o plano anestésico do paciente, o qual foi verificado através de reflexo palpebral e tônus mandibular. A monitoração anestésica foi realizada com auxílio de monitor multiparamétrico<sup>9</sup> avaliando-se frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) e saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) além da avaliação da pressão arterial sistólica através de Doppler vascular portátil<sup>10</sup>. Os momentos avaliados no trans-cirúrgico foram: M0 (imediatamente antes do início da cirurgia), M1, M2 e M3 (cinco dez e quinze minutos após o início do procedimento, respectivamente). O resgate analgésico trans-operatório foi realizado com fentanil<sup>11</sup> na dose 5ug/kg sendo o volume final diluído com o dobro de solução fisiológica, administrado pela via intravenosa em 30 segundos. A aplicação era realizada quando ocorresse aumento da pressão arterial sistólica e/ou da frequência cardíaca e/ou respiratória acima de 20% comparado ao basal (M0). O procedimento cirúrgico foi realizado sempre pelo mesmo cirurgião, o qual utilizou a técnica das três pinças.

A avaliação pós-operatória constou da mensuração do cortisol e escore de dor por meio da escala multidimensional de dor aguda em felinos (anexo 1), a qual avalia alteração psicomotora, incluindo postura, conforto, atividade e atitude; proteção da área dolorosa, através da reação à palpação da ferida cirúrgica, reação à palpação do abdome/flanco; variáveis fisiológicas, pela mensuração da pressão arterial e apetite; e expressão vocal da dor.

---

<sup>6</sup> Vetaset®, Fort Dodge Saúde Animal. Campinas, SP, Brasil.

<sup>7</sup> Mytedom®, Cristália, Itapira, SP, Brasil

<sup>8</sup> Monitor de gases anestésicos Poet IQ2® Criticare Systems, Inc, Waukesha, EUA

<sup>9</sup> Monitor Multiparamétrico Dixtal DX210® - Dixtal Brasil Indústria e Comércio Ltda, Manaus, AM, Brasil

<sup>10</sup> Doppler Vascular Portatil Modelo 841-A, Parks Medical Electronics®, Inc. Aloha, Oregon, U.S.A.

<sup>11</sup> Fentanest®, Cristália, Itapira, SP, Brasil

De acordo com as orientações da escala, o observador poderá escolher uma opção de cada item que melhor identifica o animal naquele momento. Inicialmente o comportamento do gato deve ser observado sem abrir a gaiola, verificando se ele estava descansando (em decúbito ou sentado), ou em movimento; interessado ou desinteressado no ambiente; em silêncio ou vocalizando. A presença de comportamentos específicos (item miscelânea) já deve ser avaliado. Após abria-se a gaiola para observar se o animal hesitava ou não em sair, e já se aproximava dele para avaliar a atitude (interação com observador e com ambiente; amigável, assustado, ansioso ou agressivo) e alterar sua posição corporal. Após era oferecido alimento palatável e observado sua resposta, e depois era realizada a avaliação da proteção da área dolorosa, o animal era colocado em decúbito lateral e inicialmente o abdômen/flanco era tocado e na sequência pressionado. Após o mesmo procedimento era realizado na ferida cirúrgica. Somente no final a PAS era aferida por meio de Doppler Vascular Portátil, utilizando manguitos neonatais na numeração adequada para cada animal. Eram realizadas três aferições, e a média era considerada na escala, a qual pontuava por meio de aumentos percentuais comparados ao basal. Por exemplo, a pontuação era 0 caso o aumento fosse entre “0” e 15% do basal, 1 quando o aumento era entre 16 - 29%, 2 para aumento de 30 – 45% e 3 para valores acima de 45%. Para cada variável há opções de resposta que valem pontos, somando um total de 30; ao final de cada avaliação os pontos eram somados e quando o resultado era igual ou maior a 8, era realizado resgate analgésico com morfina<sup>12</sup> 0,2mg/Kg pela via intramuscular.

O animal foi avaliado de acordo com a escala 1 hora antes do procedimento; e no pós-operatório com 1 (M2), 2 (M3), 3 (M4), 4 (M5), 8 (M6), 12 (M7) e 24 (M8) horas após o término do procedimento. Todas as avaliações foram realizadas pelos mesmos dois avaliadores, os quais eram cegos ao tratamento, sendo que o resgate analgésico pós-operatório era realizado mesmo quando apenas um dos avaliadores tinha atingido os pontos necessários para efetuá-lo. Os animais eram avaliados nos momentos seguintes, mesmo tendo recebido resgate analgésico.

A amostra para mensuração do cortisol foi coletada 1 hora antes da cirurgia (M0), no trans-cirúrgico após o pinçamento do primeiro pedículo (M1) e no pós-operatório com 1 (M2), 2 (M3), 3 (M4), 4 (M5), 8 (M6), 12 (M7) e 24 (M8) horas após o final do procedimento. Foi coletado 1,5 ml de sangue venoso através do cateter Intracath e colocado em tubo seco com ativador de coágulo, o qual foi centrifugado e o soro armazenado

---

<sup>12</sup> Dimorf®, Cristália, Itapira, SP, Brasil

congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  em tubos eppendorf na forma de triplicata. Apenas um eppendorf de cada amostra foi enviado para análise, os demais continuaram armazenados congelados. Após o término do projeto, os eppendorfs foram separados, embalados em papel filme e colocados em uma caixa térmica contendo gelo seco suficiente para manter as amostras congeladas por 72 horas. A análise das amostras foi realizada no Laboratório Comercial PROVET (São Paulo/SP), sob a supervisão da Dra. Priscila Viau. Foi utilizado o método de radioimunoensaio, com detecção mínima de  $0,06\mu\text{g/dl}$ .

### 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados paramétricos foram submetidos à Análise de Variância de uma Via (one way ANOVA) seguida pelo teste Student-Newman-Keuls para comparação entre grupos, e para comparação entre tempos dentro do mesmo grupo, utilizou-se a Análise de Variância de uma Via com Repetições Múltiplas (one way ANOVA) seguido pelo teste Student-Newman-Keuls. Para os dados não paramétricos, utilizou-se o teste de Freedman seguido pelo teste de Tukey para comparação entre os tempos dentro do mesmo grupo, e o teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey para comparação entre os grupos. As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

O peso médio dos animais em GC, GM e GCM foram de  $3,15 \pm 0,6$  Kg,  $2,80 \pm 0,8$  Kg e  $2,7 \pm 0,4$  Kg, respectivamente, não havendo diferença significativa entre grupos. O procedimento cirúrgico teve duração média de  $18,41 \pm 4,02$  minutos.

Não houve diferença significativa entre grupos para os valores basais de hemograma (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, volume globular médio, CHCM, proteína plasmática, plaquetas, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, eosinófilos, basófilos e monócitos) e bioquímico (ureia, creatinina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, albumina e globulinas) (anexo 2).

### 4.1 RESGATE FENTANIL NO TRANS-OPERATÓRIO

Em relação ao número de aplicações de fentanil no transoperatório não houve diferença significativa entre grupos, conforme tabela 01.

**Tabela 01** - Número de animais, média e desvio padrão do número de aplicações de fentanil por animal e média e desvio padrão das microgramas totais de fentanil por animal administradas no trans-operatório de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratados com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

Grupos	Nº de animais	Nº de aplicações/ animal (x5mcg/kg)	Mcg totais/animal
GC	8/8	$1,9 \pm 1,1$	$9,7 \pm 5,7$
GM	8/8	$2,2 \pm 1,3$	$10,9 \pm 6,4$
GCM	8/8	$1,9 \pm 0,6$	$9,6 \pm 3,3$

### 4.2 VALORES CARDIORRESPIRATÓRIOS NO TRANS-OPERATÓRIO

Em relação aos valores de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão arterial sistólica (PAS), saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>), concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) e concentração de isofluorano ao final da expiração

(EtISO), não houve diferença significativa entre os tempos dentro do mesmo grupo e entre grupos, conforme tabela 02.

**Tabela 02** - Média dos valores de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão arterial sistólica (PAS), saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>), concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) e concentração de isofluorano ao final da expiração (EtISO) no trans-operatório de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratados com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

		<b>FC</b>	<b><i>f</i></b>	<b>PAS</b>	<b>SaO<sub>2</sub></b>	<b>EtCO<sub>2</sub></b>	<b>EtISO</b>
	<b>M0</b>	135,7	15	87	97	26	1,48
<b>GC</b>	<b>M1</b>	150	12	124	97	31	1,35
	<b>M2</b>	142	10	106	98	28	1,2
	<b>M3</b>	129	11	96	98	27	1,22
	<b>M0</b>	128	12	83	97	27	1,3
	<b>M1</b>	151	10	104	97	27	1,34
<b>GM</b>	<b>M2</b>	139	11	89	97	27	1,37
	<b>M3</b>	134	12	84	97	26	1,3
	<b>M0</b>	119	12	83	98	27	1,27
	<b>M1</b>	141	13	106	98	29	1,25
<b>GCM</b>	<b>M2</b>	137	11	88	97	26	1,5
	<b>M3</b>	128	12	85	98	25	1,25

#### 4.3 CONCENTRAÇÕES DE CORTISOL SÉRICO

O GC apresentou valores maiores de cortisol em relação ao GM e GCM nos momentos M3 e M4. Não houve diferença significativa entre GM e GCM (Tabela 03 e Gráfico 01). Os valores individuais encontram-se no anexo 4.

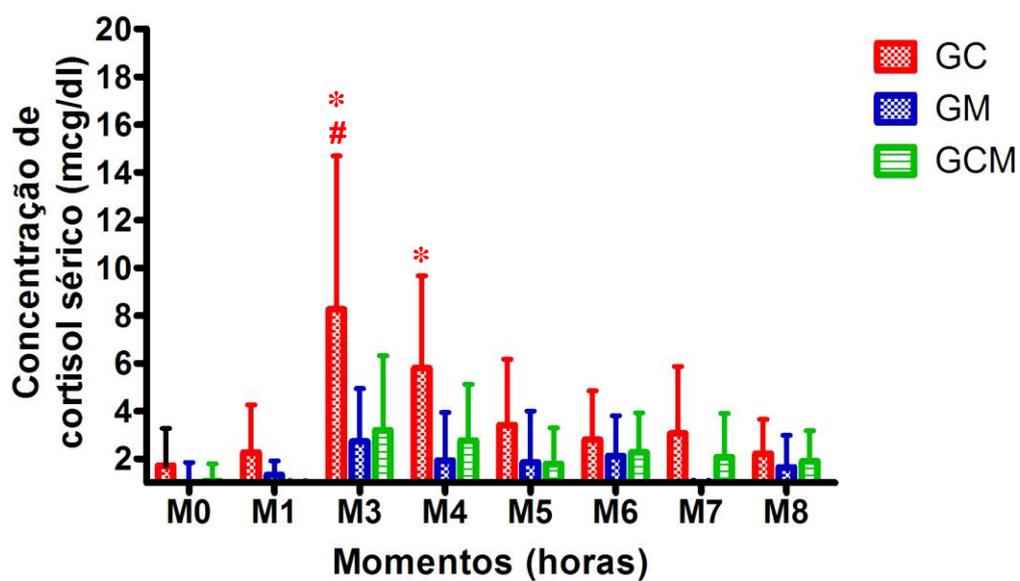
Entre os momentos dentro do grupo, observou-se aumento dos valores de cortisol no GC no momento M3 em relação a M0. No GM não houve diferença significativa entre os momentos.

**Tabela 03** - Valores médios e desvios-padrão da concentração sérica de cortisol (ug/dl) de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

	M0	M1	M3	M4	M5	M6	M7	M8
<b>GC</b>	1,71	2,27	8,26Aa	5,8a	3,41	2,8	3,06	2,21
	±1,56	±1,99	±6,46	±3,85	±2,75	±2,04	±2,8	±1,44
<b>GM</b>	1,00	1,32	2,72b	1,93b	1,85	2,12	0,86	1,64
	±0,84	±0,59	±2,21	±2,00	±2,14	±1,69	±0,66	±1,35
<b>GCM</b>	1,06	0,82	3,19b	2,76b	1,79	2,28	2,07	1,89
	±0,74	±0,77	±3,12	±2,35	±1,5	±1,65	±1,83	±1,29

Letra A na linha indica valor diferente de M0, ANOVA Uma Via seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Uma Via RM, Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 01** – Valores médios e desvios-padrão da concentração sérica de cortisol (ug/dl) de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Uma Via, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere dos demais grupos, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).



### 4.3 ESCORES DE DOR (ESCALA MULTIDIMENSIONAL DE DOR AGUDA EM FELINOS)

No momento M0 todos os animais receberam escore 0. Nas avaliações pós-cirúrgica (M3, M4, M5, M6, M7 e M8) os escores aumentaram em todos os grupos, em relação ao basal (M0).

#### 4.3.1 Variável Postura

Entre os tempos, dentro do mesmo grupo, houve aumento da pontuação para a variável postura no GC em M3 em relação ao M0.

No GC houve aumento significativo no M3 em relação ao GCM. Para o avaliador 2 ainda no M3, os valores do GC foram maiores em relação ao do GM (tabela 04 e gráfico 02).

#### 4.2.2 Variável Conforto

Entre tempos, dentro do mesmo grupo, houve aumento da pontuação para a variável conforto no GC em M3 em relação ao M0

No GC houve aumento significativo no M3 em relação ao GCM (tabela 05 e gráfico 03).

#### 4.2.3 Variável Atividade

Entre tempos, dentro do mesmo grupo, houve aumento da pontuação para a variável atividade no GC em M3, M4 e M5 em relação a M0.

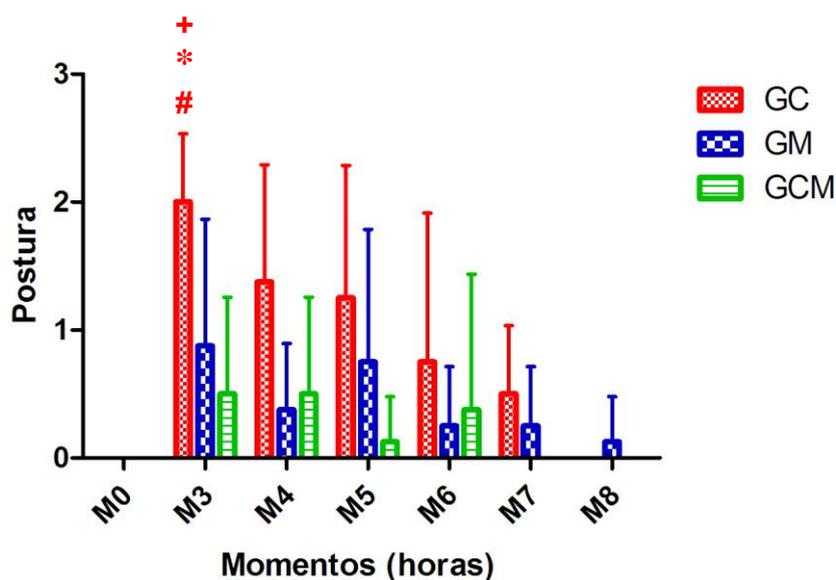
Entre grupos não houve diferença significativa em nenhum momento (tabela 06).

**Tabela 04** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável postura de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

Grupos	M0	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GC	0	2Aa ±0,53	1,37 ±0,91	1,25 ±1,03	0,75 ±1,16	0,5 ±0,53	0
GM	0	0,87b* ±0,99	0,37 ±0,51	0,75 ±1,03	0,25 ±0,46	0,25 ±0,46	0,12 ±0,35
GCM	0	0,5b ±0,75	0,5 ±0,75	0,12 ±0,35	0,37 ±1,06	0	0

Letra A na linha indica valor diferente de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos e b\* indica valor diferente entre grupos apenas para o avaliador 2, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 02** – Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável postura de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere apenas de GCM, + Difere apenas de GM para o avaliador 2. ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste Tukey ( $p \leq 0,05$ )

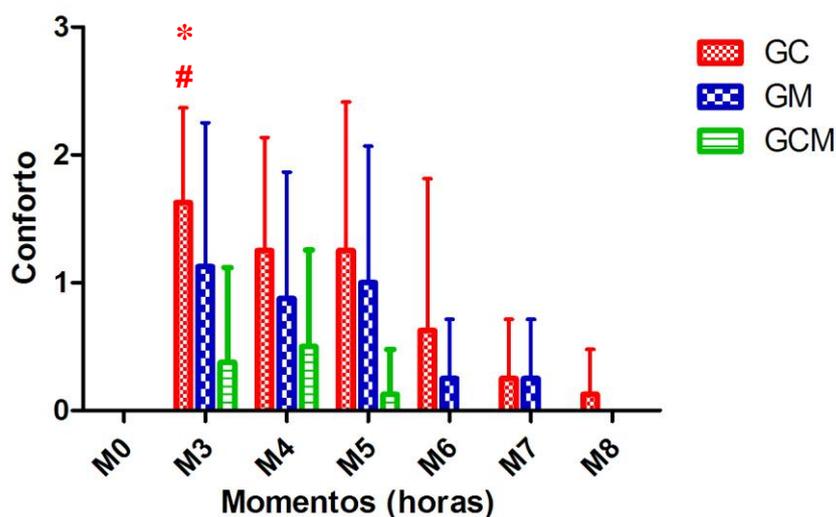


**Tabela 05** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável conforto de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

Grupos	M0	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GC	0	1,62Aa ±0,74	1,25 ±0,88	1,25 ±1,16	0,62 ±1,18	0,25 ±0,46	0,12 ±0,35
GM	0	1,12ab ±1,12	0,87 ±0,99	1 ±0,6	0,25 ±0,46	0,25 ±0,46	0
GCM	0	0,37b ±0,74	0,5 ±0,75	0,12 ±0,35	0	0	0

Letra A na linha indica valor diferente de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 03** – Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável conforto de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere apenas de GCM, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ )



**Tabela 06** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável atividade de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

<b>Grupos</b>	<b>M0</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>	<b>M8</b>
<b>GC</b>	0	2,25A	2A	1,62A	0,87	0,75	0,25
		±1,03	±1,3	±1,3	±1,12	±1,03	±0,7
<b>GM</b>	0	1,37	1,25	1,25	1	0,25	0
		±1,3	±0,88	±1,16	±1,19	±0,7	
<b>GCM</b>	0	1,12	1,25	0,37	0	0,12	0
		±0,99	±1,16	±0,74		±0,35	

Letra A na linha indica valor diferente de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

#### 4.2.4 Variável Atitude

Entre tempos, dentro de grupos, houve aumento da pontuação da variável atitude no GM em M3 em relação a M0 e no GC em M3, M4 e M5 em relação a M0.

No GC houve aumento significativo em M3 em relação ao GCM (tabela 07 e gráfico 04).

#### 4.2.5 Variável Miscelânea

Entre tempos, dentro de grupos houve aumento da pontuação da variável miscelânea apenas para o avaliador 2 em M3 em relação a M0.

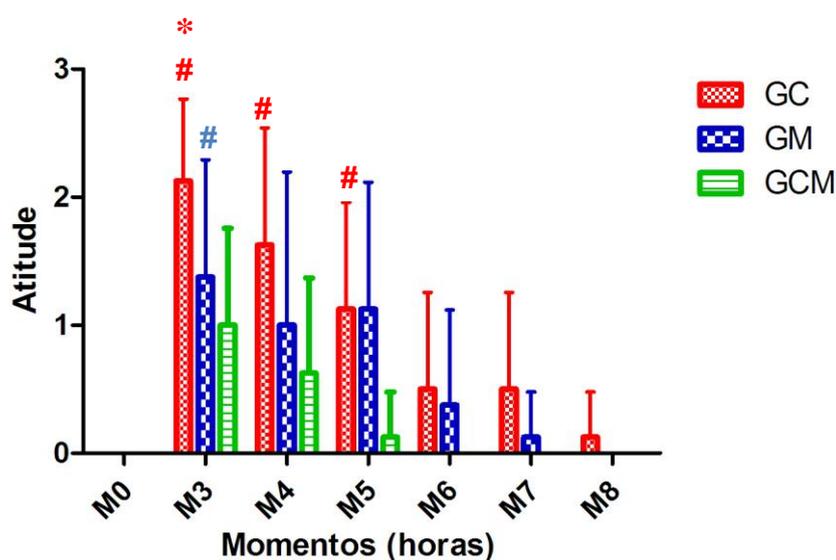
Não houve diferença significativa entre grupos em nenhum momento (tabela 08 e gráfico 05).

**Tabela 07** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável atitude de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

Grupos	M0	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GC	0	2,12Aa ±0,64	1,62A ±0,91	1,12A ±0,83	0,5 ±0,75	0,5 ±0,75	0,12 ±0,35
GM	0	1,37Aab ±0,91	1 ±1,19	1,12 ±0,99	0,37 ±0,74	0,12 ±0,35	0
GCM	0	1b ±0,75	0,62 ±0,74	0,12 ±0,35	0	0	0

Letra A na linha indica valor diferente de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 04** – Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável atitude de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere apenas de GCM, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ )

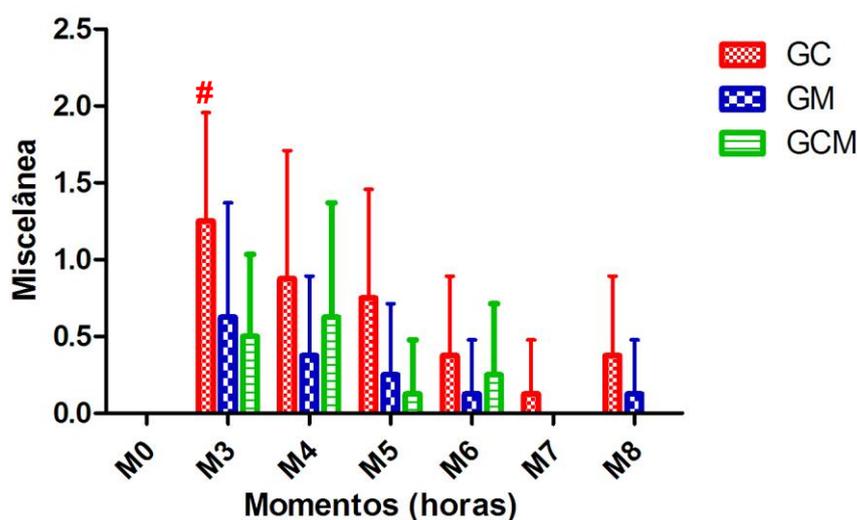


**Tabela 08** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável miscelânea de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina - GC (0,5mg/kg); metadona - GM (0,3mg/kg) ou cetamina e metadona - GCM (0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

Grupos	M0	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GC	0	1,25A* ±0,7	0,87 ±0,83	0,75 ±0,7	0,37 ±0,51	0,12 ±0,35	0,37 ±0,51
GM	0	0,62 ±0,74	0,37 ±0,51	0,25 ±0,46	0,12 ±0,35	0	0,12 ±0,35
GCM	0	0,5 ±0,53	0,62 ±0,74	0,12 ±0,35	0,25 ±0,46	0	0

Letra A na linha indica valor diferente de M0, letra A\* na linha indica valor diferente de M0 apenas para avaliador 2 ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 05** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável miscelânea de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0 apenas para o avaliador 2, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \*Difere de GM, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).



#### 4.2.6 Variável Reação a palpação da ferida cirúrgica

Entre tempos, dentro de grupos houve aumento da pontuação da variável reação a palpação da ferida cirúrgica no GC em M3 em relação a M0. No GCM houve aumento significativo em M4 em relação a M0.

Não houve diferença significativa entre grupos em nenhum momento (tabela 09 e gráfico 06).

#### 4.2.7 Variável Reação a palpação do flanco

Não houve diferença significativa entre os tempos dentro do mesmo grupo para a variável reação a palpação do flanco.

No GC houve aumento significativo em M3 em relação a GCM (tabela 10 e gráfico 07).

#### 4.2.8 Variável Pressão arterial sistólica

Não houve diferença significativa entre os tempos dentro do mesmo grupo e entre grupos para a variável pressão arterial sistólica (tabela 11).

#### 4.2.9 Variável Appetite

Entre tempos, dentro de grupos houve aumento na pontuação da variável appetite no GC em M3 e M5 em relação a M0. No GM e GCM houve aumento em M3 e M4 em relação a M0.

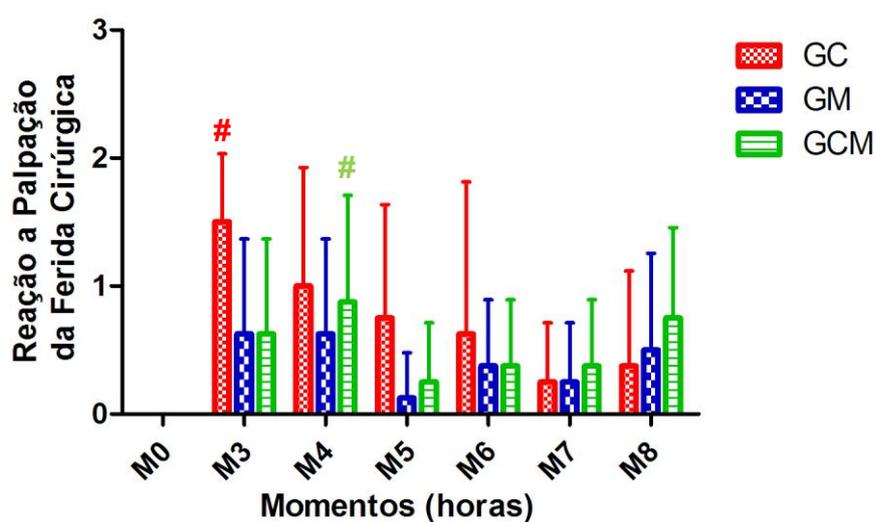
No GC houve aumento significativo em M4, em relação a GM (tabela 12 e gráfico 08).

**Tabela 09** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável reação a palpação da ferida cirúrgica de gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

Grupos	M0	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GC	0	1,5A	1	0,75	0,62	0,25	0,37
		±0,53	±0,92	±0,88	±1,18	±0,46	±0,74
GM	0	0,62	0,62	0,12	0,37	0,25	0,5
		±0,74	±0,74	±0,35	±0,51	±0,46	±0,75
GCM	0	0,62	0,87A	0,25	0,37	0,37	0,75
		±0,74	±0,83	±0,46	±0,51	±0,51	±0,7

Letra A na linha indica valor diferente de M0 ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 06** – Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável reação a palpação da ferida cirúrgica de gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0 ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \*Difere dos demais grupos, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

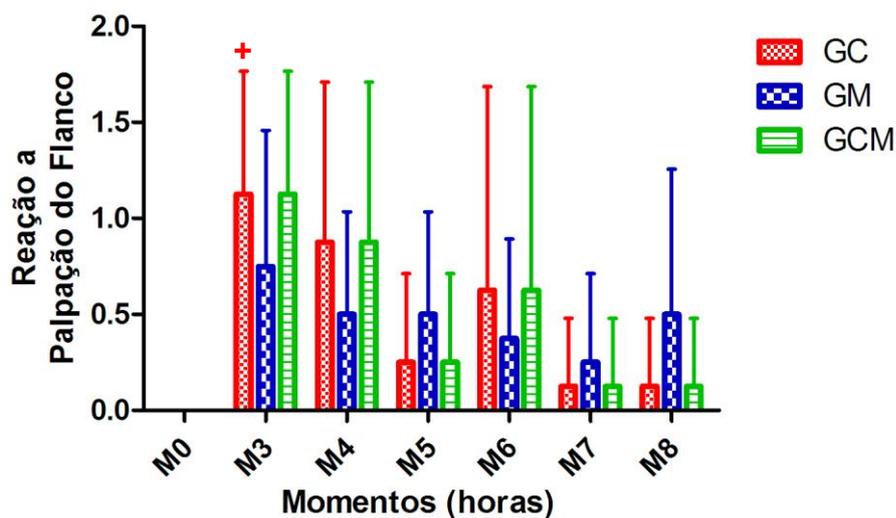


**Tabela 10** - Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável reação a palpação do flanco de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

Grupos	M0	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GC	0	1,12a	0,87	0,25	0,62	0,12	0,12
		±0,64	±0,83	±0,46	±1,06	±0,35	±0,35
GM	0	0,75ab	0,5	0,5	0,37	0,25	0,5
		±0,7	±0,53	±0,53	±0,51	±0,46	±0,75
GCM	0	0,25b	0,37	0,37	0,25	0,25	0,37
		±0,46	±0,51	±0,51	±0,46	±0,46	±0,51

Letra A na linha indica valor diferente de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 07** – Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável reação a palpação do flanco de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \*Difere de todos os grupos, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).+ Difere de GCM, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).



**Tabela 11 -** Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável pressão arterial sistólica de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

<b>Grupos</b>	<b>M0</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>	<b>M8</b>
<b>GC</b>	0	0,5 ±0,75	0,25 ±0,70	0	0	0	0
<b>GM</b>	0	0,12 ±0,35	0	0	0	0	0
<b>GCM</b>	0	0,12 ±0,35	0	0,12 ±0,35	0	0	0,12 ±0,35

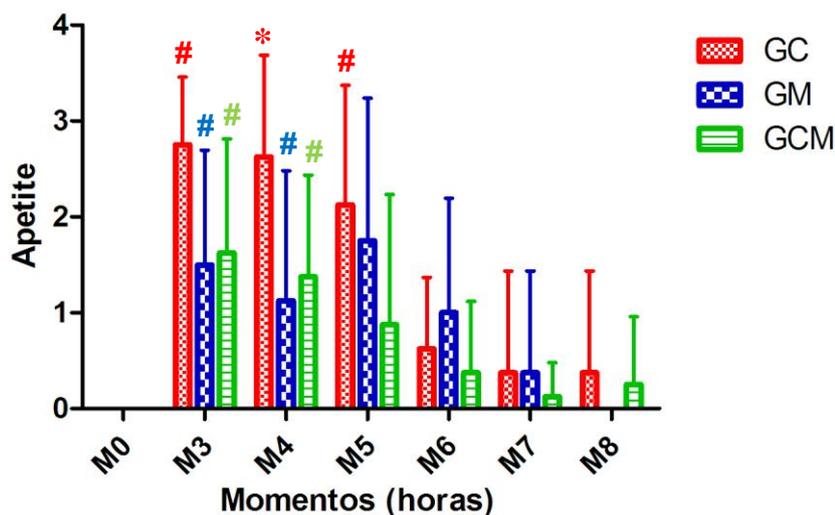
Letra A na linha indica valor diferente de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

**Tabela 12 -** Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável apetite de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

<b>Grupos</b>	<b>M0</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>	<b>M8</b>
<b>GC</b>	0	2,75A ±0,7	2,62a ±1,06	2,12 <sup>a</sup> ±1,24	0,62 ±0,74	0,37 ±1,06	0,37 ±1,06
<b>GM</b>	0	1,5A ±1,19	1,12Ab ±1,35	1,75 ±1,48	1 ±1,19	0,37 ±1,06	0
<b>GCM</b>	0	1,62A ±1,18	1,37Aab ±1,06	0,87 ±1,35	0,37 ±0,74	0,12 ±0,35	0,25 ±0,7

Letra A na linha indica valor diferente de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 08** – Valores médios e desvios-padrão da pontuação para a variável apetite de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \*Difere apenas de GM, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).



#### 4.2.10 Variável Vocalização a dor

Não houve diferença significativa entre os tempos dentro do mesmo grupo e entre grupos para a variável vocalização a dor.

#### 4.2.11 Somatório de pontos

Entre tempos, dentro de cada grupo houve aumento do somatório de pontos no GM em M3, M4 e M5 em relação a M0, no GC, em M3, M4 e M5 em relação a M0 e no GCM em M3 e M4 em relação a M0.

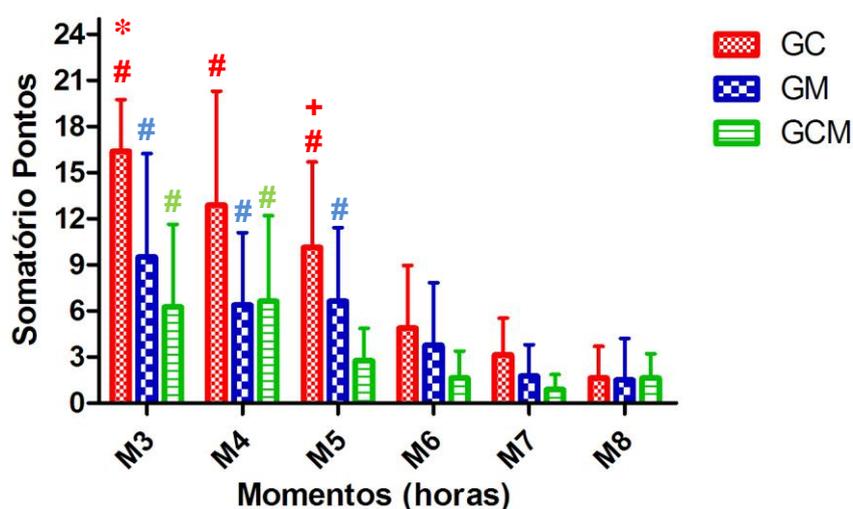
Entre grupos observou-se aumento significativo no GC em M3 em relação a GM e GCM, e em M5, em relação a GCM (tabela 13 e gráfico 09).

**Tabela 13** – Valores médios e desvios-padrão do somatório de pontos de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

	M0	M3	M4	M5	M6	M7	M8
<b>GC</b>	0	16,37Aa	12,87A	10,12Aa	4,87	3,12	1,62
		±3,37	±7,43	±5,56	±4,08	±2,41	±2,06
<b>GM</b>	0	9,5Ab	6,37A	6,62Aab	3,75	1,75	1,5
		±6,74	±4,71	±4,8	±4,09	±2,05	±2,72
<b>GCM</b>	0	6,25Ab	6,62A	2,75b	1,62	0,87	1,62
		±5,39	±5,57	±2,12	±1,76	±0,99	±1,59

Letra A na linha indica valor diferente de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 09** – Valores médios e desvios-padrão do somatório de pontos de gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, tratadas com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular. # Difere de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \*Difere de todos os grupos, + Difere apenas de GCM Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).



#### 4.2.12 Número de resgates

O GC apresentou o maior número de animais que necessitaram de resgate pós-operatório durante as avaliações, seguido pelo GM e o GCM, respectivamente, conforme a tabela 14.

**Tabela 14** – Percentual dos animais que receberam resgate pós-operatório com morfina, submetidos à ovariossalpingohisterectomia, tratados com cetamina (GC - 0,5mg/kg); metadona (GM - 0,3mg/kg) ou cetamina e metadona (GCM - 0,5mg/kg e 0,3mg/kg, respectivamente) pela via intramuscular.

Grupos	% Animais					
	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GC	100 (8/8)	75 (6/8)	62,5 (5/8)	37,5 (3/8)	0 (0/8)	0 (0/8)
GM	50 (4/8)	50 (4/8)	25 (2/8)	12,5 (1/8)	0 (0/8)	0 (0/8)
GCM	25 (2/8)	25 (2/8)	12,5 (1/8)	0 (0/8)	0 (0/8)	0 (0/8)

#### 4.3 INTERCORRÊNCIAS

Apenas um animal excitou após a aplicação da medicação intramuscular, o qual pertencia ao grupo cetamina/metadona.

No M2, 54,1% dos animais apresentavam-se excitados, dificultando a avaliação. Nestes animais a colheita de sangue para mensuração do cortisol não foi possível de ser realizada. Devido a isso, esse momento foi excluído da estatística.

No GC, dois animais apresentaram euforia durante avaliação, sendo um em M5 e o outro M6, impossibilitando a avaliação através da escala e a colheita de sangue para mensuração de cortisol.

Apenas um animal, o qual pertencia ao GC não permitiu a avaliação da PAS durante toda a avaliação, pois mostrava-se assustada com o ruído do aparelho. Para que não houvesse interferência devido ao medo, retiramos essa variável da avaliação deste animal.

## 5 DISCUSSÃO

O tratamento da dor em gatos tem sido historicamente negligenciado (LASCELLES et al., 1999), no entanto, existem evidências que este cenário vem mudando (WILLIAMS et al., 2005). Uma das primeiras causas para este fato é a dificuldade em identificar e quantificar a intensidade da dor em gatos (BRONDANI, 2011), em função de sinais inexpressivos de desconforto, bem como devido à ausência de outras alterações fisiológicas (WRIGHT, 2002). No atual estudo a metodologia utilizada incluiu a escala multidimensional de dor aguda em felinos e a avaliação de resposta neuroendócrina através da mensuração de cortisol, pois de acordo com Cambridge et al (2000); a mensuração de variáveis neuroendócrinas como beta-endorfina, catecolaminas e concentração de cortisol têm sido correlacionada com a dor em gatos. No entanto outros fatores além da dor como alterações no ambiente de internação e fisiológicas resultantes da anestesia e cirurgia podem afetar a resposta neuroendócrina (LIN et al., 1993).

A avaliação do animal antes do estímulo cirúrgico é de extrema importância devido aos diferentes comportamentos entre gatos. A metodologia proposta por este estudo enfatiza a avaliação basal do paciente, sendo que todos passaram por avaliação através da escala de dor e coleta de sangue para mensuração de cortisol antes do estímulo cirúrgico. Os níveis de cortisol basal mantiveram-se dentro dos limites fisiológicos para a espécie felina, que estão compreendidos entre 0,33 – 2,57ug/dl (KANEKO et al., 1997); demonstrando que a coleta foi realizada sem provocar estresse nos animais. De acordo com Steagall et al. (2007), o parâmetro neuroendócrino isolado é inadequado para a avaliação da dor, embora possa contribuir para o quadro geral. Para tanto, outro dado que mostra a tranquilidade dos animais com os avaliadores é a aferição da pressão arterial sistólica, que no basal já apresentou valores baixos.

Em relação ao cortisol trans-cirúrgico (M1), este era coletado após o pinçamento do primeiro pedículo, momento que exigiu administração de fentanil em todos os animais; com isso a concentração sérica de cortisol não apresentou diferença significativa entre grupos. De acordo com Robertson et al (2005a), a concentração de fentanil no plasma de gatos se correlacionou bem com analgesia, sendo que após 2 minutos da administração de 10ug/kg pela via intravenosa, a concentração plasmática de fentanil atingiu níveis máximos. Em

estudo com humanos submetidos a cirurgia abdominal, que receberam doses de fentanil de 10, 30 e 50ug/kg pela via intravenosa, os resultados foram que, apenas a dose de 50ug/kg foi capaz de abolir a resposta neuroendócrina do cortisol em comparação com as doses mais baixas (HAXHOLDT et al., 2008). O fentanil é um potente agonista  $\mu$ , de curta duração, sendo mais comumente utilizado para complementar a anestesia geral durante a qual pode ser administrada por bolus intravenoso ou em infusão contínua (ROBERTSON, 2009).

Ainda, há fatores bioquímicos de regulação e manutenção da resposta neuroendócrina associada à cirurgia e anestesia. Anestésicos inalatórios exercem efeito mínimo sobre a resposta ao estresse, sendo que o propofol atenua mais ainda a resposta sobre o cortisol (KOKAMANOGLU et al., 2000; SCHRICKER et al., 2000). Mujagic et al. (2008) em estudo com humanos, compararam a resposta ao cortisol utilizando dois protocolos para manutenção da anestesia: propofol e fentanil ou isofluorano e fentanil; e os resultados demonstraram que o grupo que recebeu anestesia inalatória apresentou valores de cortisol maiores durante e logo após a cirurgia, quando comparado ao grupo que recebeu anestesia intravenosa. Luna et al. (1996) em estudo com pôneis compararam os efeitos neuroendócrinos da manutenção da anestesia com halotano e total intravenosa com detomidina, cetamina e guaifenesina, e concluíram que o halotano aumentou os níveis de cortisol, enquanto o grupo que recebeu anestesia total intravenosa reduziu os níveis deste hormônio. Fox et al. (1994) observaram aumento nos níveis sanguíneos de cortisol em cadelas após anestesia, sugerindo que estes incrementos se correlacionam com a excitação inerente ao segundo estágio da anestesia.

No presente estudo não houve interferência do anestésico inalatório, pois todos os animais foram submetidos ao mesmo protocolo anestésico e, além disso, a concentração plasmática do cortisol só foi mensurada após a administração do fentanil. Caso a coleta fosse realizada imediatamente antes do estímulo cirúrgico, poderíamos observar se houve aumento do cortisol em relação ao basal, podendo sugerir a interferência do anestésico inalatório sobre os valores de cortisol.

A recuperação da cirurgia era realizada na sala adaptada para gatos, onde o animal permanecia na caixa de transporte, em ambiente escuro e sem estímulos auditivos. No geral, 54,1% dos animais apresentaram excitação no pós-operatório imediato, impossibilitando a avaliação em M2. Os animais eram colocados na gaiola somente após mostrarem-se tranquilos, evitando a ocorrência de qualquer tipo de ferimento. Apenas um animal apresentou excitação no pré-operatório após a aplicação de cetamina e metadona intramuscular. Devido à dificuldade na avaliação, o momento 1 hora pós-operatório foi excluído dos dados estatísticos.

O uso de opióides em gatos, geralmente administrados em doses baixas, é restrito à medicação pré-anestésica ou pós-anestésica devido ao receio de causar reações de excitação quando usados em doses altas (TAYLOR; ROBERTSON, 2004). As doses de metadona utilizadas em felinos variam bastante na literatura. Na forma racêmica, a metadona foi administrada em doses que variaram de 0,1 a 0,6 mg/kg (DOBROMYLSKYJ, 1993; BLEY et al., 2004; STEAGALL et al., 2006). A escolha da dose de 0,3 mg/kg para utilização no estudo aqui proposto, baseou-se nas doses apresentadas na literatura, levando-se em consideração analgesia efetiva e ausência de efeitos adversos. Monteiro et al. (2008b) observaram sedação leve com o emprego de 0,3 mg/kg de metadona pela via intramuscular em gatos, porém Bley et al. (2004) observaram excitação durante a recuperação pós-anestésica de alguns gatos que receberam 0,6mg/kg de metadona pela via intramuscular. Bernardi et al. (2012) em seu estudo relatam apenas um caso de euforia durante a recuperação pós-anestésica com o uso de 0,2 mg/kg de metadona pela via intramuscular. De acordo com Ferreira (2010), 6/8 gatos que receberam 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa apresentaram sedação entre 1 e 5 minutos, e após, estes apresentaram um período eufórico de duração variável, compreendido entre 20 minutos e 6 horas após a administração da metadona.

A dose da cetamina é considerada subanestésica quando menor que 2 mg/kg em bolus pela via intramuscular e menor que 1 mg/kg em bolus pela via intravenosa ou peridural (AIDA et al., 2000). Devido a cetamina bloquear de maneira não competitiva os receptores NMDA, sendo que quanto menor sua dose, maior sua afinidade por esses receptores (SUZUKI et al., 1999), este estudo preconizou a utilização de 0,5 mg/kg pela via intramuscular, caracterizando uma dose subanestésica. De acordo Oliveira et al. (2004), a cetamina em doses baixas não provoca efeitos hemodinâmicos ou depressores respiratórios, sendo também infrequente ocorrer efeito psicomimético ou sedação.

Os escores de dor de acordo com o cortisol e o somatório total de pontos foram maiores no GC em relação aos grupos GM e GCM até M4, pois a partir deste momento houve declínio do cortisol e da pontuação devido ao resgate aplicado quando a pontuação na escala era igual ou maior a 8. Mesmo não sendo significativo, os valores pontuados pelo GM foram maiores que em GCM, fato que não teve relação com os valores de cortisol, pois estes foram maiores no GCM. O número de resgates com morfina foi maior no GC, sofrendo redução gradativa no GM e GCM, sendo que em M7 e M8 a maioria dos animais não apresentava mais nenhum sinal de dor. A aplicação do resgate analgésico teve relação com a diminuição da pontuação total da escala e do cortisol do momento posterior, pois após a aplicação da morfina, o animal era avaliado no próximo momento da mesma forma, sendo que quando a

avaliação era feita de hora em hora, aguardava-se pelo menos 30 minutos para a próxima avaliação, para que a morfina já pudesse ter efeito analgésico.

A metadona apresenta ação agonista em receptores opióides, afinidade pelos receptores NMDA e possui ação inibitória na recaptção da norepinefrina e serotonina (GORMAN et al., 1997). A combinação do agonismo nos receptores opióides com o antagonismo não competitivo em NMDA parece promover o bloqueio efetivo da sensibilização central (EBERT et al., 1995). Além disso, a ação antagonista NMDA parece estar associada ao bloqueio da hiperalgesia imediata e tardia (HOLTMAN; WALA, 2007). A cetamina age sobre uma variedade de receptores, destacando dentre eles o antagonismo não competitivo dos receptores NMDA (SUZUKI et al., 1999), da mesma forma que a metadona. A utilização de associações de analgésicos é chamada de tratamento analgésico multimodal, sendo mais eficaz que o uso de drogas isoladas no controle da dor aguda após ovariossalpingohisterectomia em gatos (POGATZKI-ZAHN et al., 2006; KELLY et al., 2001).

De acordo com as diretrizes para uso da escala, inicialmente o animal era avaliado dentro da gaiola, e após abria-se a mesma observando-se o comportamento no ambiente e com o avaliador. O animal sempre era encorajado a movimentar-se para avaliar a atividade ou relutância em mover-se, corroborando com Slingsby e Waterman-Pearson (1998). Ainda, os sinais de dor em um felino incluem postura curvada, cabeça baixa, ausência de resposta a estímulos externos, morder ou lambar excessivamente a área dolorosa, redução do apetite e dos hábitos de higiene, alteração da postura de micção e às vezes vocalização (LAMONT, 2002; WRIGHT, 2002; ROBERTSON, 2005b). Além das variáveis comportamentais, alterações fisiológicas como a PAS também foram avaliadas, porém Mathews (2000) relata que parâmetros fisiológicos nem sempre são fidedignos, pois qualquer situação que leve ao estresse, ou até mesmo a utilização de fármacos antes, durante ou após os procedimentos cirúrgicos pode desencadear instabilidade nestas variáveis.

Em duas horas pós-operatória, os valores de cortisol e a pontuação na escala foram maiores nos grupos GC e GM em relação ao GCM. Neste momento, 100% dos animais do GC receberam resgate, 50% do GM e 25% do GCM. Apenas as variáveis pressão arterial sistólica e vocalização à dor não apresentaram diferença significativa entre grupos e entre momentos. A variável pressão arterial sistólica pode não ter sofrido alteração devido à influência do resgate que foi aplicado no momento anterior. De acordo com Cousins (1994), a dor pode ter efeitos sobre o sistema cardiovascular, resultando em vasoconstrição, elevação na pressão sanguínea, aumento da contratilidade e frequência cardíacas e maior susceptibilidade

a arritmias cardíacas. Porém devido à utilização de morfina como resgate analgésico, esta pode ter mascarado o aumento da pressão sanguínea, pois de acordo com Lamont; Mathews (2007) a maioria dos opióides reduzem a frequência cardíaca, o débito cardíaco e a pressão arterial quando utilizado em doses analgésicas. A morfina tem sido amplamente utilizada em gatos nas doses 0,1 a 0,2 mg/kg sendo eficaz na analgesia sem promover excitação (LASCELLES; WATERMAN, 1997), o que corrobora com a dose utilizada neste estudo como resgate analgésico. Outros estudos demonstram que não foram observadas alterações na FC, PAS ou  $f$  em gatos após administração intramuscular ou subcutânea de metadona em doses variando de 0,3 a 0,6 mg/kg (BLEY et al., 2004; MOLLENHOFF et al., 2005; MONTEIRO et al., 2008b).

Avaliação em 3 horas pós-operatória foi similar à de 2 horas, com os valores de cortisol maiores no GC em comparação ao GM e GCM, sendo que os animais que receberam resgate no momento anterior obtiveram pontuação menor e valores de cortisol também menores, porém alguns ainda necessitam de resgate.

As avaliações seguintes (4 até 24 horas) não apresentaram diferença significativa em nenhuma variável, porém alguns animais ainda receberam resgate, sendo que com 12 e 24 horas de avaliação nenhum dos animais recebeu resgate, ou seja, até 8 horas pós-operatória os animais necessitavam de analgesia complementar, pois nas próximas avaliações, que foram após 4 e 16 horas depois do último resgate, não havia mais efeito da morfina ou apenas efeito residual, pois segundo Taylor et al. (2001), em felinos a meia-vida plasmática da morfina pela via intramuscular é de 93,6 minutos, com intervalo posológico de aproximadamente quatro a seis horas. Esse período é prolongado devido à deficiência de glicuronil-transferase nesta espécie (OTERO, 2005). Dois animais do GC apresentaram euforia/disforia, um com 4 horas e outro com 8 horas pós-operatória, devido aos resgates consecutivos com morfina. No momento da avaliação estes animais já haviam recebido 0,6 e 0,4 mg/kg de morfina. Outros animais do mesmo grupo chegaram a receber a 1,0 mg/kg de morfina, porém não apresentaram sinais de euforia/disforia. Segundo Robertson (2008) mesmo com a dosagem adequada, os efeitos comportamentais geralmente incluem euforia, com ronronar e amassar com as patas dianteiras. Deve-se levar em consideração a variação individual de dor entre os animais, o que pode ter levado a alguns animais receberem doses mais altas de morfina e não apresentarem excitação.

A utilização de fármacos de maneira associada é chamada terapia multimodal, por utilizar agentes analgésicos adjuvantes que atuam em diferentes processos da via nociceptiva.

Atualmente é a melhor forma de se combater a sensibilidade dolorosa e impedir que seus efeitos deletérios interfiram com a recuperação do paciente (KLAUMANN, 2010).

Apesar de o GC somar mais pontos na escala e apresentar valores mais altos de cortisol quando comparado ao GM e GCM, ainda pode-se sugerir efeito analgésico deste fármaco, pois a maior pontuação atingida na escala foi de 22 pontos, ou seja, nenhum animal apresentou a maior dor possível segundo a escala (30 pontos), porém esta hipótese só poderia ser afirmada caso houvesse um grupo placebo, ou seja, um grupo que não recebesse nenhum tipo de fármaco analgésico.

Apesar do GCM apresentar o menor número de resgate e somatório de pontos, os valores de cortisol foram iguais ao de GM. No GCM três animais necessitaram de resgate, totalizando sete aplicações, sendo que um animal apresentava excitação no momento que recebeu resgate. Já no GM, cinco animais necessitaram de resgate, totalizando 11 aplicações. Os valores de cortisol podem ter sofrido influência de diversos fatores. Um deles diz respeito à pequena amostra de animais utilizada no estudo. Além disso, fatores ambientais podem interferir nos níveis de cortisol, visto que a escala utilizada é de grande sensibilidade para a dor aguda em felinos.

Estudo futuro é proposto com um número maior de animais para que a variabilidade interindividual seja desconsiderada, assim como um grupo placebo para determinar a qualidade analgésica da cetamina em subdose. A avaliação pós-operatória é dificultada na primeira hora, pois os animais ainda estão se recuperando da anestesia, o que pode confundir o avaliador, comprometendo o estudo. Portanto sugere-se iniciar a avaliação apenas na segunda hora pós-operatória.

## CONCLUSÕES

Conclui-se que a associação de metadona e cetamina em gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva promove analgesia pós-operatória adequada, reduzindo o requerimento de analgésicos no período pós-operatório.

A administração de cetamina e metadona isoladas não produz analgesia pós-operatória satisfatória em gatas submetidas à OSH.

Os níveis de cortisol tiveram forte relação com a escala de dor utilizada, sendo que na maioria dos momentos que não necessitaram de resgate analgésico, os níveis de cortisol se mantiveram dentro dos limites fisiológicos para a espécie.

**REFERÊNCIAS**

ADAMANTOS, S. Analgesia in Critical Care. **Abstracts of European Veterinary Conference Voorjaarsdagen**. p. 65-66. 2008.

AIDA, S.; YAMAKURA, T.; BABA, H. et al - Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. **Anesthesiology**, v. 92, p.1624-1630.2000

AL-GIZAWIY, M.M.; RUDÉ, E.P. Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. **Vet Anaesth Analg** , v.31, p.164–174.2004

ALMEIDA, T.F. **Uso da bupivacaína isolada ou associada ao fentanil e sufentanil em anestesia epidural em cadelas**. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2003, 139p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia).

ANIL, S.S.; ANIL, L.; DEEN, J. Challenges of pain assessment in domestic animals. **J Am Vet Med Assoc** ;v. 220, p.313–319.2002

ARONI, F. et al. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. **The Journal of Clinic Pharmacology**, Atenas, v. 49, n. 8, p. 957-964, 2009.

BERNARDI, C. A. **Comparação do efeito analgésico da metadona via intramuscular ou epidural em gatas submetidas a ovariossalpingohistectomia**. 2008. 49f. Dissertação (mestrado em ciência animal). Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, 2008.

BERNARDI, C. A.; CASSU, R.N.; BALAN, J.A.O.; COSTA, D.A.; FINI, D..Analgesia pós-operatória com metadona em gatos: administração epidural e intramuscular. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**. vol.64 n.1 p. 45-52, Belo Horizonte, 2012.

BERNSTEIN, P. The human-cat relationship. In: Rochlitz I, editor. **The welfare of cats**. Dordrecht (The Netherlands): Springer; p. 47–89.2005

BOWDLE, T.A; EVEN, A.; SHEN, D.D. et al. Methadone for the induction of anesthesia: plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. **Anesthesia and Analgesia**, v. 98, p.1692–1697.2004.

BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.; BEIER, S.L.; et al. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. **J Feline Med Surg**; v. 11, p.420–429.2009

BRONDANI, J. T.; LUNA, S.P.L.; PADOVANI, C.R. Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. **A J V R**, v.72, n.2, p.174 – 183, 2011.

CAMBRIDGE, A. J.; TOBIAS, K. M.; NEWBERRY, R. C.; SARKAR, D. K. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 5, p. 685 – 690, 2000.

CARPENTER, R.E.; WILSON, D.V.; EVANS, A.T. Evaluation of intraperitoneal and a incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.31, p.46-52, 2004.

COUSINS, M. Acute and postoperative pain. In: WALL, P.D.; MELZACK, R. **Textbook of pain**. Edinburgh: Churchill Livingstone, p. 357-85.1994

DALE, O.; SHEFFELS, P.; KHARASCH, E. D. Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.58, p.156–162.2004

DAY, T.K; PEPPER, W.T.; TOBIAS, T.A. Comparision of intraarticular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. **Vet Surg**. v.24, p.522-530, 1995.

DOBBINS, S.; BROWN, N.O.; SHOFER, F.S. Comparison of the effects of buprenorphine, oxymorphone hydrochloride, and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats. **J Am Anim Hosp Assoc**; v. 38, p.507–514.2002

DOBROMYLSKYJ, P. Assessment of methadone as an anaesthetic premedicant in cats. **J Small Anim Pract** ; v. 34, p. 604-608.1993

DRUMMOND, J.P. Fisiologia da nocicepção. IN: DRUMMOND, J.P.; MARQUES, J.O. **Dor Neuropática: fisiopatologia, clínica e terapêutica**. Curitiba: Evidence. p.35-53. 2005

EBERT, B.; ANDERSEN, S.; KROGSGAARD-LARSEN, P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-Daspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. **Neurosci Lett**, v. 187, p.165-168.1995

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia da dor. *In*: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca. p.321-336. 2002

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Analgesia Preventiva. IN: OTERO, P. E. **Dor: Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. Interbook: São Caetano, SP Cap. 4. pg.76 - 80. 2005.

FERREIRA, T. H. **A Farmacocinética da metadona e seus efeitos antinociceptivos, comportamentais e sobre a concentração alveolar mínima de sevoflurano em felinos**. 2010. 122f. Tese (doutorado em anestesiologia). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu. 2010.

FOX, S.M., MELLOR, D.J., HODGE, H., FIRTH, E.C., LAWOKO, C.R.O. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. **Research in Veterinary Science**, v.57, n,1, p.110-118, 1994.

GAYNOR, J. S. Control of Cancer Pain in Veterinary Patients. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**. v.38, p.1429-1448. 2008.

GLEED, R. D.; LUDDERS, J. W. Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: companion animals. **International Veterinary Information Service**, A1404.0906 2006, disponível em: [www. ivis.org](http://www.ivis.org), p.1-9. 2006.

GOGNY, M. Pain management in the critical care patient. **Waltham Focus**. v.16, n.3, p.1-8. 2006.

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

HABERNY, K. A.; PAULE, M. G.; SCALLET, A. C.; SISTARE, F. D.; LESTER, D. S.; HANIG, J. P.; SLIKKER JR, W. Ontogeny of the N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor System and Susceptibility to Neurotoxicity 2 **Toxicological Sciences** v.68, p.9-17. 2002.

HAMILTON, S. M.; JOHNSTON, S. A.; BROADSTONE, R. V. Evaluation of analgesia provided by the administration of epidural ketamine in dogs with a chemically induced synovitis. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.32, p.30- 39, 2005.

HARPER, T. D. Perioperative uses of low-dose ketamine for pain management. **Plastic Surgical Nursing**, v. 27, n. 2, p. 98-101, 2007.

HAXHOLDT, O.St., KEHLET, H., DYRBERG, V. Effect of fentanil on the cortisol and hyperglycemic response to abdominal surgery. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.25, n.5, p.434-436, 2008.

HELLEBREKERS, L.H. **Dor em animais**. Manole : Sao Paulo. p.69-79. 2002.

HELLYER, P.W. Pain Identification. In S. Ettinger & C. Feldman (Eds.), **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, v. 1, p. 16-21. St. Louis: Elsevier Inc. 2005

HELLYER, P.W., ROBERTSON, S.A.; FAILS, A.D. Pain and its management. In: Tranquilli W.J., Thurmon J.C., Grimm K.A., editors **Lumb & Jones Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. 4 ed. Blackwell Publishing, cap. 3, p. 31-53. 2007

HOLTMAN, J.R.; WALA, E.L. Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats. **Anesthesiology**; v. 106, p.563-571.2007

HOCKING, G.; VISSER, E.J.; SCHUG, S.A.; COUSINS, M. J. Ketamine: Does Life Begin at 40?. **Pain: Clinical Updates**; v. 15, n. 3, p.1-6. 2007

JOUBERT, K.E. Anaesthesia and analgesia for dogs and cats in South Africa undergoing sterilisation and with osteoarthritis—an update from 2000. **J S Afr Vet Assoc**;v. 77, n.4, p.224–8. 2006

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M. L. In *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. San Diego: **Academic Press**. p.896. 1997

KELLY, D.J.; AHMAD, M.; BRULL, S.J. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. **Can J Anaesth**; v. 48, p.1091 - 101.2001

KERR, C. Pain Management I: Systemic Analgesic. IN: SEYMOUR, C., DUKE-NOVAKOVISKI, T. BSAVA. **Manual of canine and feline. Anaesthesia and Analgesia**. 2ed. Londres: Editora BSAVA, cap.9, p.89-103. 2007

KLAUMANN, P.R. **A importância dos receptores NMDA na patofisiologia da dor em pequenos animais**. São Paulo, 2010. 37f. Monografia (especialização em Anestesiologia) Faculdade de Jaguariúna IBVET (Instituto Brasileiro de Veterinária), Sao Paulo, 2010.

KOCAMANOGLU, I.S., SAHINOGLU, A.H., TÜR, A., BARIS, S., KARAKAYA, D., The comparison of the effects of TIVA and inhalation anaesthesia on hemodynamic conditions, metabolic-endocrine response to trauma and muscle relaxant consumption, **Turk. Anestez. Reanim.**, v.28, p. 452-456, 2000

KOTANI, N. ET AL. Preoperative intradermal acupuncture reduces postoperative pain, nausea and vomiting, analgesic requirement, and sympathoadrenal responses. **Anesthesiology.**, v.95, p.349-356, 2001.

LAMONT, L.A. Feline perioperative pain management. **Vet. Clin. Small. Anim.**, v.32, p.747-763, 2002.

LAMONT, L.A., MATHEWS, K. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants. IN: Tranquilli, W.J., Thurmon, J. C., Grimm, K.A.(Eds): **Lumb and Jones ' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Fourt edition, Ames, Blackwell Publishing, p. 241-271, 2007.

LASCELLES, B.D.X.; CAPNER, C.A.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. **Vet Rec**; v. 145, p.601–604. 1999

LASCELLES, D.; WATERMAN, A. Analgesia in cats. In **Pract** ; v.19, n.4, p.203–13. 1997

LIN, H.C.; BENSON, G.J.; THURMON, J.C. et al. Influence of anesthetic regimens on the postoperative catecholamine response associated with onychectomy in cats. **Am J Vet Res** v. 54, p. 1721–1724.1993.

LIN, H. C. Dissociative anesthetics. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (Org). **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. Ames: Blockwell Publishing. cap. 12, p. 301-302. 2007

LUNA, S.P.L, TAYLOR, P.M., WHEELER, M.J. Cardiorespiratory, endocrine and metabolic changes in ponies undergoing intravenous or inhalation anaesthesia. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.19, n. 4, p. 251-258, 1996

LUNA, S. P. L. **Dor, analgesia e bem estar animal**. ANAIS - I Congresso Internacional de Conceitos em Bem-estar Animal, p. 16-18, 2006.

MASTROCINQUE, S. Estudo comparativo **entre tramadol e morfina para controle da dor em cadelas portadoras de piometra submetidas à ovariosalpingohisterectomia**. 2000. 97f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) – Curso de Pós-graduação em Cirurgia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.

MATHEWS, K. A. Pain assessment and general approach to management. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 729 – 755, 2000.

MICH; HELLYER, P.W. Objective, Categorical Methods for Assessing Pain and Analgesia. In W. W. Muir III & J. S. Gaynor (Eds.), **Handbook of Pain management** (p. 78-109). St. Louis: Mosby. 2009

MOLLENHOFF, A.; NOLTE, I.; KRAMER, S. Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. **J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med**; v. 52, p.186–198. 2005

MONTEIRO, E.R.; PICOLI, F.M.; QUEIROZ, M.G.O.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J.G. Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da administração da metadona, isoladamente ou em associação a acepromazina ou xilazina, em gatos. **Br J Vet Res Anim Sci** ; v. 45, p. 289-297. 2008.

MORTON, C.M.; REID, J.; SCOTT, M.E. et al. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. **Am J Vet Res** ;v. 66, p. 2154–2166. 2005

MUJAGIC, Z., CICKO, E., VEGAR-BROZOVIC, V., PRASO, M. Serum levels of cortisol and prolactin in patients treated under total intravenous anesthesia with propofol-fentanyl and under balanced anesthesia with isoflurane-fentanyl. **Central European Journal of Medicine**, v.3, n.4, p.459-463, 2008.

OLIVEIRA, C.M.B.; SAKATA, R.K.; MACHADO, A.; GARCIA, J.B.S. Cetamina e Analgesia Preemptiva. **Ver Bras Anesthesiol**, v.54, n.5, p.739-752, 2004.

OTERO, P.E. **Dor avaliação e tratamento em pequenos animais**. Intermédica Editorial: São Caetano do Sul, SP, p. 76-108, 132-140, 158-159, 202-204. 2005

OTERO, P. Acute Pain Management In Emergency. **Proceedings Of World Congress WSAVA**. p.192-105. 2006.

PASCOE, P.J. Opioid analgesics. **Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.**, v.30, p.757-772, 2000.

PAUL-MURPHY, J.; LUDDERS, J.W.; ROBERTSON, S.A. et al. The need for a cross-species approach to the study of pain in animals. **J Am Vet Med Assoc**; v. 224, n. 5, p. 692-7. 2004

PISERA, D. Fisiologia da dor. In: OTERO, P. **Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Caetano do Sul : Editora Interbook. p.30-75. 2005

POGATZKI-ZAHN, E.M.; ZAHN, P.K. From preemptive to preventive analgesia. **Curr Opin Anaesthesiol**; v. 19, p.551 - 5. 2006

POPILSKIS, S.; KOHN, D.; LAURENT, L. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for postthoracotomy pain in dogs. **J. Vet Anaesth.**, v.20, p.21-25, 1993.

POSNER, L. P. New approaches to the treatment of chronic pain in dogs and cats. **Proceeding of The North American Veterinary Conference**. p.102-104. 2007.

POSNER, L.P.; BURNS, P. Injectable anesthetic agents. In: RIVIERE, J.E.; PAPICH, M.G. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 9a ed. San Francisco: Wiley-Blackwell. p. 279-82. 2009

POZZI, A.; MUIR III, W. W.; TRAVERSO, F. Prevention of central sensitization and pain by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.228, n.1, p.53-60. 2006.

REID, J.; NOLAN, A.M.; HUGHES, J.M.L. et al. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. **Anim Welf** 2007;16:97-104.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A.P. ; SCHMIDT, S.R.G. O uso de opióides no tratamento da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. **Ver Bras Anestes.**, v.52, p.644-647, 2002.

ROBERTSON, A.; TAYLOR, P.M.; SEAR, L.W. et al. Relationship between plasma concentrations and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 28, p. 87–93.2005a

ROBERTSON, S.A. Assessment and management of acute pain in cats. **J. Vet. Emerg. Crit. Care.**, v.15, n.4, p.261-272, 2005b.

ROBERTSON, S. A. Managing Pain in Feline Patients. **Vet Clin Small Anim.** v. 38, p.1267–1290. 2008

ROBERTSON, S. A. Pain management in the cat. IN; GAYNOR J.S.; MUIR, III.W.W. **Handbook of Veterinary Pain Management.** Missouri: Mosb. p. 422. 2009

ROUGHAN, J.V.; FLECKNELL, P.A. Evaluation of a short duration behaviour-based post-operative pain scoring system in rats. **Eur J Pain**; v. 7, p. 397–406. 2003

SCHRICKER, T., CARLI, F., SCHREIBER, M., WACHTER, U., GEISSER, W., LATTERMANN, R., GEORGIEFF, M. Propofol/ sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery, **Anesth. Analg.**, v. 90, p.450-455, 2000

SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. **Vet Rec.**, v.143, p.185-189, 1998.

SLINGSBY, L. What Analgesic, When And Why? **Proceedings of the European Veterinary Conference – Voorjaarsdagen.** Disponivel <http://www.ivis.org>. 2009.

SOUZA, A.P., POMPERMAYER, L.G., LAVOR, M.S.L.; et al. Butorfanol na anestesia com propofol em gatas pré-tratadas com levomepromazina. **Ciência Rural**, v.32, n.4, p.589-594, 2002.

STEAGALL, P.V.M.; CARNICELLI, P.; TAYLOR, P.M.; LUNA, S.P.L.; DIXON, M. FERREIRA, T.H. Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. **J Vet Pharmacol Ther**; v. 29, p. 531–537. 2006

STEAGALL, P., TAYLOR, P. M., BRONDANI, J. T., LUNA, S., DIXON, M. J., FERREIRA, T. H. Effects of buprenorphine, carprofen and saline on thermal and mechanical nociceptive thresholds in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.34, p. 344-350. 2007.

SUZUKI, M.; TSUEDA, K.; LANSING, P.S. et al - Small-dose ketamine enhances Morphine-induced analgesia after outpatient surgery. **Anesth Analg**; v. 89, p. 98-103. 1999

SUZUKI, M.; HARAGUTI, S.; SUGIMOTO, K.; KIKUTANI, T.; SHIMADA, Y.; SAKAMOTO, A. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. **Anesthesiology**, v. 105, n. 1, p. 111-119. 2006.

TAYLOR, P. M.; ROBERTSON, S. A.; DIXON, M. J.; RUPRAH, M.; SEAR, J. W.; LASCELLES, B. D. Y.; WATERS, C.; BLOOMFIELD, M. Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in cat. **Journal Veterinary Pharmacological and Therapeutics**, v. 24, n. 6, p. 391 – 398, 2001.

TAYLOR, P.M.; ROBERTSON, S.A. Pain management in cats – past, present and future. Part 1. The cat is unique. **J Fel Med Surg**; v. 6, p. 313-320. 2004

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Preanesthetics and anesthetics adjuncts. In: \_\_\_\_\_. **Veterinary Anesthesia**. 3.ed. Baltimore: Willian and Wilkins. p.183-209. 1996

VON BAEYER, C.L.; SPAGRUD, L.J. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. **Pain**; v. 127, p. 140–150. 2007

WAGNER, A.E. Opióides. IN: Gaynor, J.S., Muir III, W.W. **Manual de Controle da dor em Medicina Veterinária**, 2ed. São Paulo, Med Vet, cap. 9, p.163-182, 2009.

WILLIAMS, V.M.; LASCELLES, B.D.X.; ROBSON, M.C. Current attitudes to, and use of, peri-operative analgesia in dogs and cats by veterinarians in New Zealand. **N Z Vet J**; v. 53, p. 193–202. 2005

WRIGHT, B.D. Clinical pain management techniques for cats. **Clin. Tech. Small. Anim. Pract.**, v.17, p.151-157, 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. **J Pharmacol Exp Ther** v.299, p.366- 371, 2001

## Anexo 1

Escala multidimensional para avaliação de dor aguda pós-operatória em gatos FMVZ-UNESP Botucatu.

ALTERAÇÃO PSICOMOTORA		
Postura	• O gato está em uma postura considerada natural para a espécie e com seus músculos relaxados (ele se movimenta normalmente).	0
	• O gato está em uma postura considerada natural para a espécie, porém seus músculos estão tensos (ele se movimenta pouco ou está relutante em se mover).	1
	• O gato está sentado ou em decúbito esternal com suas costas arqueadas e cabeça abaixada; ou o gato está em decúbito dorsolateral com seus membros pélvicos estendidos ou contraídos.	2
	• O gato altera frequentemente sua posição corporal na tentativa de encontrar uma postura confortável.	3
Conforto	• O gato está confortável, acordado ou adormecido, e receptivo quando estimulado (ele interage com o observador e/ou se interessa pelos arredores).	0
	• O gato está quieto e pouco receptivo quando estimulado (ele interage pouco com o observador e/ou não se interessa muito pelos arredores)	1
	• O gato está quieto e “dissociado do ambiente” (mesmo se estimulado ele não interage com o observador e/ou não se interessa pelos arredores). O gato pode estar voltado para o fundo da gaiola.	2
	• O gato está desconfortável, inquieto (altera frequentemente a sua posição corporal) e “dissociado do ambiente” ou pouco receptivo quando estimulado. O gato pode estar voltado para o fundo da gaiola.	3
Atividade	• O gato se movimenta normalmente (se mobiliza prontamente quando a gaiola é aberta; fora da gaiola se movimenta de forma espontânea após estímulo ou manipulação).	0
	• O gato se movimenta mais que o normal (dentro da gaiola ele se move continuamente de um lado a outro).	1
	• O gato está mais quieto que o normal (pode hesitar em sair da gaiola e se retirado tende a retornar; fora da gaiola se movimenta um pouco após estímulo ou manipulação).	2
	• O gato está relutante em se mover (pode hesitar em sair da gaiola e se retirado tende a retornar; fora da gaiola não se movimenta mesmo após estímulo ou manipulação).	3
Atitude	Observe e assinale a presença dos estados mentais listados abaixo:	
	<b>A - Satisfeito:</b> O gato está alerta e interessado no ambiente (explora os arredores); amigável e interagindo com o observador (brinca e/ou responde a estímulos). * O gato pode inicialmente interagir com o observador por meio de brincadeiras para se distrair da dor. Observe com atenção para diferenciar distração, de brincadeiras de satisfação.	A
	<b>B - Desinteressado:</b> O gato não está interagindo com o observador (não se interessa por brincadeiras ou brinca um pouco; não responde aos chamados e carinhos do observador). * Nos gatos que não gostam de brincadeiras, avalie a interação com o observador pela resposta do gato aos chamados e carinhos.	B
	<b>C - Indiferente:</b> O gato não está interessado no ambiente (não está curioso; não explora os arredores). * O gato pode inicialmente ficar receoso em explorar os arredores. O observador deve manipular o gato (retirá-lo da gaiola e/ou alterar sua posição corporal) e encorajá-lo a se movimentar.	C
	<b>D - Ansioso:</b> O gato está assustado (tenta se esconder ou escapar) ou nervoso (demonstra impaciência e geme ou rosna ou sibila ao ser acariciado e/ou quando manipulado).	D
<b>E - Agressivo:</b> O gato está agressivo (tenta morder ou arranhar ao ser acariciado e/ou quando manipulado).	E	
	• Presença do estado mental A	0
	• Presença de um dos estados mentais B, C, D ou E	1
	• Presença de dois dos estados mentais B, C, D ou E	2
	• Presença de três ou de todos os estados mentais B, C, D ou E	3

## Anexo 1 (continuação)

Miscelânea de Comportamentos	Observe e assinale a presença dos comportamentos listados abaixo:	
	A - O gato está deitado e quieto, porém movimenta a cauda.	A
	B - O gato está contraindo e estendendo os membros pélvicos e/ou o gato está contraindo os músculos abdominais (flanco).	B
	C - O gato está com os olhos parcialmente fechados (olhos semicerrados).	C
	D - O gato está lambendo e/ou mastigando a ferida cirúrgica.	D
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos os comportamentos acima descritos estão ausentes</li> <li>• Presença de um dos comportamentos acima descritos</li> <li>• Presença de dois dos comportamentos acima descritos</li> <li>• Presença de três ou de todos os comportamentos acima descritos</li> </ul>	0 1 2 3
<b>PROTEÇÃO DA ÁREA DOLOROSA</b>		
Reação à palpação da ferida cirúrgica	• O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada; ou não altera a sua resposta pré-operatória (se avaliação basal foi realizada).	0
	• O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada, porém ele reage quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.	1
	• O gato reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.	2
	• O gato reage quando o observador se aproxima da ferida cirúrgica, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação da ferida cirúrgica.	3
Reação à palpação do abdome/flanco	• O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado; ou não altera a sua resposta pré-operatória (se avaliação basal foi realizada). O abdome/flanco não está tenso.	0
	• O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado, porém ele reage quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.	1
	• O gato reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.	2
	• O gato reage quando o observador se aproxima do abdome/flanco, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação do abdome/flanco.	3
<b>VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS</b>		
Pressão arterial	• 0% a 15% acima do valor pré-operatório.	0
	• 16% a 29% acima do valor pré-operatório.	1
	• 30% a 45% acima do valor pré-operatório.	2
	• > 45% acima do valor pré-operatório.	3
Apetite	• O gato está comendo normalmente.	0
	• O gato está comendo mais que o normal.	1
	• O gato está comendo menos que o normal.	2
	• O gato não está interessado no alimento.	3
<b>EXPRESSÃO VOCAL DA DOR</b>		
Vocalização	• O gato está em silêncio; ou ronrona quando estimulado; ou mia interagindo com o observador; porém não rosna, geme ou sibila.	0
	• O gato ronrona espontaneamente (sem ser estimulado ou manipulado pelo observador).	1
	• O gato rosna ou geme ou sibila quando manipulado pelo observador (quando a sua posição corporal é alterada pelo observador).	2
	• O gato rosna ou geme ou sibila espontaneamente (sem ser estimulado e/ou manipulado pelo observador).	3

Anexo 2 – Valores individuais do hemograma [eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ), hemoglobina (g/dL), volume globular (%), volume globular médio (fL), concentração de hemoglobina globular média (%), proteína total sérica (g/dL) e plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) de gatas submetidas à OSH, tratadas com cetamina (GC), metadona (GM) ou associação de ambas (GCM) pela via intramuscular.

	<b>Eritr</b>	<b>Hb</b>	<b>VG</b>	<b>VGM</b>	<b>CHCM</b>	<b>PTS</b>	<b>Plaq</b>
<b>GC</b>	6,74	10,04	33	49	31,5	6	228
	6,35	10,06	30	47,2	35,3	6,4	579
	5,23	8,4	25	47,8	33,6	6	351
	5,07	8,9	25	49,3	35,6	6,1	332
	7,17	11	32	44,6	34,4	6	257
	6,72	11	30	44,6	36,7	7,4	536
	6,79	9,3	28	41,2	33,2	5,8	446
	5,62	10,1	29	51,6	34,8	6,8	551
<b>GM</b>	5,4	7,9	23	42,6	34,3	6,5	733
	4,58	7,9	23	50,2	33,6	5,6	475
	5,08	7,9	23	45,3	34,3	6,2	0
	7	10,1	29	41,1	34,8	7	262
	8,62	11,1	34	39,4	32,6	6,9	351
	5,98	8,9	29	48,5	30,7	8,4	459
	7,13	11,6	36	50,5	32,2	6,6	370
	7,4	11,3	34	48,3	32,5	6,7	380
<b>GCM</b>	5,14	9,1	26	50,6	35	5,6	584
	-		27	-	-	5,8	343
	5,5	8,2	22	40	37,3	7	223
	6,7	11,1	31	46,3	35,8	6	0
	7,63	12,3	34	44,6	36,2	6,8	304
	8,04	12,2	36	44,8	33,9	6,7	498
	7,71	11,4	34	44,1	33,5	6,3	334
	6,7	10,1	30	44,8	33,7	6,6	204

- não foi possível realizar.

Anexo 2 – Tabela com os valores individuais de leucograma [leucócitos (/uL) neutrófilos segmentados (/uL), linfócitos (/uL), eosinófilos (/uL), basófilos (/uL) e monócitos (/uL)] de gatas submetidas à OSH, tratadas com cetamina (GC), metadona (GM) ou associação de ambas (GCM) pela via intramuscular.

	<b>Leucócitos</b>	<b>Neutrófilos</b>	<b>Linfócitos</b>	<b>Eosinófilos</b>	<b>Basófilos</b>	<b>Monócitos</b>
<b>GC</b>	7950	4611	1908	1352	0	0
	7200	4464	2160	504	72	0
	5800	3538	1160	928	0	174
	3400	2040	748	476	0	136
	8000	5360	2080	480	0	80
	10600	5300	4240	742	0	318
	7100	4402	1775	852	0	71
	15600	13416	1092	624	0	468
<b>GM</b>	29100	25608	2037	1164	0	291
	22800	18924	1824	1368	0	684
	5450	1962	2289	1036	109	55
	17800	11926	3204	1780	178	712
	7300	4453	2409	365	0	73
	5500	3575	1485	275	0	165
	13000	8580	3770	520	0	130
	7500	4950	1725	750	0	75
<b>GCM</b>	4951	1386	3169	347	0	50
	8500	5950	1700	765	0	85
	4300	3225	430	473	0	172
	10300	5253	4223	721	103	0
	14200	10224	2556	1136	142	142
	12871	11455	901	515	0	0
	10400	4160	4784	1144	104	208
	9802	3039	5783	686	0	294

Anexo 2 – Valores individuais de bioquímico [uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), ALT (UI/L), FA (UI/dL), GGT (UI/dL), albumina (g/dL) e globulinas (g/dL) de gatas submetidas à OSH, tratadas com cetamina (GC), metadona (GM) ou associação de ambas (GCM) pela via intramuscular.

	<b>Uréia</b>	<b>Creatinina</b>	<b>ALT</b>	<b>FA</b>	<b>GGT</b>	<b>Albumina</b>	<b>Globulinas</b>
	32,2	0,87	2,72	36,21	6,24	2,6	2,83
	34,01	1,05	45,74	62,64	2,26	2,73	3,57
	42,11	1,33	102,61	45,42	1,84	2,41	3,36
<b>GC</b>	22,6	1,59	11,88	74,14	0,89	2,83	2,99
	43,31	1,79	60,01	47,46	3,32	2,07	3,7
	52,62	1,25	19,42	55,34	0,89	2,3	4,18
	49,98	1,06	55,52	28,58	1,66	-	-
	35,32	1,31	56,29	50,65	1,6	2,22	3,94
	39,92	1,15	35,59	34,13	5,31	2,13	2,82
	49,75	1,42	33,98	37	4,46	2,21	2,82
	42,98	1,48	55,9	45,64	0,89	2,81	3,01
<b>GM</b>	40,93	0,99	34,43	94,22	2,5	-	-
	55,12	1,29	74,22	34,39	1,05	2,21	4,18
	36,65	1,12	36,36	43,18	2,54	1,96	4,54
	49,19	0,91	70,44	57,1	1,28	2,7	3,67
	41,36	1,07	75,72	44,07	4,59	2,12	2,28
	48,7	0,98	17,52	193,33	2,23	2,55	3,13
	35,92	1,13	44,57	46,53	2,48	2,16	3,24
	62,54	1,18	53,31	33,34	1,29	2,01	3,96
<b>GCM</b>	45,81	1,14	93,25	42,48	3,19	-	-
	45,17	1,15	103,36	51,26	2,9	2,47	4,13
	51,01	1,01	56	125,98	3,15	2,37	3,95
	48,71	0,99	29,44	77,57	4,06	2,29	3,79
	47,24	1,31	105,17	99,58	5,18	2,33	3,71

- não foi possível avaliar.

Anexo 3 – Valores individuais da Pressão Arterial Sistólica em mmHg de gatas submetidas à OSH, tratadas com cetamina (GC), metadona (GM) ou associação de ambas (GCM) pela via intramuscular.

	<b>M0</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>	<b>M8</b>
<b>GC</b>	140	-	170	-	112	130	125	120
	160	180	205	150	170	175	170	160
	104	122	124	136	104	98	112	106
	110	124	90	92	120	98	100	106
	140	190	128	130	100	-	110	136
	124	140	120	110	90	102	100	110
	-	-	-	-	-	-	-	-
	120	170	124	100	100	110	98	110
<b>GM</b>	150	170	140	140	130	140	130	130
	140	-	-	110	110	90	110	104
	138	-	160	126	126	118	108	118
	120	-	90	98	90	110	98	110
	130	150	90	80	140	130	112	120
	130	110	110	110	100	90	110	100
	118	138	120	130	-	134	110	130
	132	-	120	120	112	124	110	106
<b>GCM</b>	145	145	140	135	135	130	130	130
	150	-	140	122	120	112	140	140
	110	-	120	106	110	90	100	110
	120	140	130	130	118	130	90	128
	130	-	160	-	-	-	-	110
	130	-	124	118	150	120	120	110
	110	120	100	102	90	90	100	120
	138	-	-	142	140	140	-	162

- não foi possível avaliar.

Anexo 4 – Tabela com os valores individuais da concentração de cortisol sérico (mcg/dL) de gatas submetidas à OSH, tratadas com cetamina (GC), metadona (GM) ou associação de ambas (GCM) pela via intramuscular.

	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>	<b>M8</b>
	0,92	2,2706	12,64	10,434	7,3783	8,8504	2,7587	9,1504	2,7704
	2,3557	5,5393	23,6	20,159	8,9937	2,692	5,8138	2,2724	2,6379
	0,06	0,0861	0,06	0,8295	0,2212	0,06	0,1485	0,06	0,06
<b>GC</b>	4,1393	4,4283	10,35	10,151	9,66	4,8319	2,692	2,373	0,5947
	0,06	0,8608	4,9777	4,8059	4,2039	4,3095	2,9627	2,5354	-
	3,7623	3,3058	9,8186	11,798	10,39	3,9029	5,4663	4,5178	4,3367
	1,0609	1,3323	9,4791	7,3492	4,158	1,1966	2,1512	2,8788	3,5788
	1,3556	0,3417	3,2165	0,6107	1,4144	1,4942	0,4105	0,6928	1,5237
	1,424	1,1559	1,1835	1,2452	1,0675	0,9787	1,3946	0,3837	-
	1,7225	0,8326	2,578	3,7586	1,8108	2,2746	1,4374	1,2133	0,673
	2,3301	2,3672	-	5,1979	3,0351	1,3401	3,0168	0,7627	2,1927
<b>GM</b>	0,06	0,5799	5,733	2,8081	1,2944	0,5568	0,06	0,06	0,06
	0,3805	1,1935	1,8616	6,3462	6,4144	6,9677	5,3547	2,23	2,9541
	0,06	1,3228	0,06	0,06	0,06	1,4251	2,8095	1,0025	0,6751
	1,4938	2,0292	4,055	1,4623	0,8581	0,859	2,5012	0,4623	4,0638
	0,6073	1,1016	-	0,9336	0,9636	0,4068	0,391	0,8057	0,8937
	2,4266	-	12,838	9,7592	8,1764	5,4209	5,5187	4,7451	2,9943
	1,4807	0,5838	-	1,2448	0,395	1,3627	0,06	0,2274	1,9227
	0,6389	0,06	-	0,9364	2,0902	1,9741	2,5452	-	-
	0,06	-	5,2624	4,817	3,2527	0,6841	1,5182	0,3837	0,6606
<b>GCM</b>	1,0251	0,7186	0,9255	4,8344	2,9046	1,2905	2,3137	3,6167	4,5149
	0,835	0,06	-	1,4236	1,5153	1,2876	2,9384	4,0861	1,0779
	0,4904	0,815	1,0299	1,7512	2,0709	1,2562	2,6622	0,7031	0,9869
	1,5708	2,5286	-	0,7874	1,6768	1,0927	0,7069	0,7487	1,0879

0,06 – sensibilidade mínima detectada.

(-) – não foi possível coletar.