

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA**

**CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**GABRIELA BORGES CONTERNO**

**SULFATO DE MAGNÉSIO OU CLORIDRATO DE ESCETAMINA COMO  
ADJUVANTES NA ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EM GATOS**

**LAGES, SC**

**2022**

**GABRIELA BORGES CONTERNO**

**SULFATO DE MAGNÉSIO OU CLORIDRATO DE ESCETAMINA COMO  
ADJUVANTES NA ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EM GATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina (CAV/UDESC), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Nilson Oleskovicz

**LAGES, SC**

**2022**

**Ficha catalográfica elaborada pelo programa de geração automática da  
Biblioteca Setorial do CAV/UDESC,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

Borges Conterno, Gabriela  
Sulfato de magnésio ou cloridrato de escetamina como  
adjuvantes na anestesia total intravenosa em gatos / Gabriela Borges  
Conterno. -- 2022.  
74 p.

Orientador: Nilson Oleskovicz  
Dissertação (mestrado) -- Universidade do Estado de Santa  
Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de  
Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2022.

1. cloridrato de escetamina. 2. felinos. 3. propofol. 4.  
remifentanil. 5. sulfato de magnésio. I. Oleskovicz, Nilson. II.  
Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências  
Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal.  
III. Título.

**GABRIELA BORGES CONTERNO**

**SULFATO DE MAGNÉSIO OU CLORIDRATO DE ESCETAMINA COMO  
ADJUVANTES NA ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EM GATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina (CAV/UDESC), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr. Nilson Oleskovicz

Orientador

Universidade do Estado de Santa Catarina

---

Dr. Ademir Cassiano da Rosa

Universidade do Estado de Santa Catarina

---

Dra. Alice Rodrigues de Oliveira

Instituto Federal Farroupilha – Campus Frederico Westphalen

**Lages, 23 de setembro de 2022**

Aos meus pais, Paulo e Lenir.

## AGRADECIMENTOS

Quero agradecer a minha família, especialmente meus pais, Paulo e Lenir, que nunca mediram esforços para me proporcionar educação e por estarem sempre presentes me apoiando e aconselhando. Meu eterno agradecimento, vocês são minha inspiração. Em sequência quero agradecer ao meu orientador, professor Nilson Oleskovicz, por toda a confiança e reciprocidade que tivemos durante estes anos trabalhando juntos. Com o professor amadureci e me desenvolvi como profissional e ser humano. Quero agradecer por sempre me permitir ter liberdade para questionar, executar e criar. Agradeço a Universidade Estadual de Santa Catarina, em especial aos professores e funcionários do Hospital Veterinário por todos os serviços e auxílios prestados durante a minha passagem.

Um agradecimento especial aos demais professores do setor de Anestesiologia, professor Aury Nunes de Moraes e Felipe Comassetto, por sempre estarem disponíveis a me auxiliar e aconselhar durante o processo do mestrado. Agradeço aos meus colegas de pós-graduação, Vanessa Arnaud Rocha, Luara da Rosa, Daniel Cipriani e Gilberto Serighelli Júnior, que estiveram comigo ao longo do desenvolvimento do meu estudo e um agradecimento especial as meninas que não mediram esforços durante a execução do estudo, abraçando como se fosse de vocês e sempre estiveram ao meu lado perante as dificuldades do mestrado. Não posso deixar de mencionar a Taiza Lemes da Silva e o Leonardo Bergmann Griebeler que foram os bolsistas que estiveram fielmente durante toda a execução do meu estudo, tenho um carinho enorme por todo o esforço e empenho de vocês. Além disso, quero agradecer aos demais bolsistas que convivi e trabalhei ao longo do período de mestrado, todos sem exceções são pessoas muito boas e alunos muito interessados. Em especial agradeço a Júlia Bernardino Silva, Luna Silvestri Souto e Laura de Bovi Pereira que estiveram ao meu lado ao longo da execução de outros estudos. Espero que eu tenha contribuído um pouco na vida de cada um de vocês da mesma maneira que todos que estão sendo citados contribuíram na minha.

Por fim, quero agradecer aos meus amigos, que são irmãos que sempre estão ao meu lado. Não tenho como detalhar tudo que cada um representa para mim, mas vocês sabem de toda a conexão que temos. Então, o meu muito obrigada: Luiz Felipe Barros de Queiroz, Sebastião Clóvis do Nascimento Júnior, Bruna Paula Bergamaschi Mendes, Paulo Roberto Bernardi Filho, Maeve Camargo Waltrick, Maria Luiza Draprichinski, Letícia Ruda Fusinato, Maria Helena Lopetegui Ferreira, Lorenzo Costa Vincensi e Naira Dognani Israel.

“Que eu tenha serenidade para aceitar as coisas que não posso mudar, coragem para mudar as que posso e sabedoria para distinguir entre elas.”

Reinhold Niebuhr

## RESUMO

A anestesia/analgesia multimodal envolve o uso de fármacos com diferentes mecanismos de ação. O propofol quando associado ao remifentanil apresentará redução de requerimento e tempo de recuperação anestésica. A cetamina e o sulfato de magnésio bloqueiam receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), reduzindo a sensibilização nociceptiva central, o que pode contribuir para maior estabilidade anestésica, segurança e sinergismo no protocolo anestésico. O objetivo do presente estudo foi determinar a capacidade do sulfato de magnésio ou do cloridrato de escetamina em agir como um adjuvante anestésico/analgésico no período intra e pós-operatório, em gatas submetidas a ovariohisterectomia eletiva. Trinta gatas, hígidas, aclimatadas por 24 horas, foram pré-medicadas com acepromazina (0,05 mg/kg) e morfina (0,3 mg/kg), pela via intramuscular (IM), e induzidas com propofol (dose-efeito) para intubação orotraqueal, sendo acopladas ao sistema sem reinalação de gases, recebendo oxigênio a 100%. Os animais receberam infusão contínua (IC) de propofol (taxa variável conforme o plano anestésico) e remifentanil (taxa variável conforme requerimento cirúrgico) e foram alocadas aleatoriamente em três grupos ( $n = 10$  cada): GM recebeu *bolus* (50 mg/kg) e IC (80 mg/kg/h) de sulfato de magnésio; GK recebeu *bolus* (0,5 mg/kg) e IC (1,8 mg/kg/h) de cloridrato de escetamina; GC recebeu *bolus* e IC de Solução Fisiológica 0,9%. Foram avaliados as funções cardiovasculares e respiratórias, temperatura esofágica, tempo de extubação e pontuação de resgate pela Escala Multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor pós-operatória em gatos e pela Escala Facial Felina. Os dados foram descritos por média  $\pm$  desvio padrão, com nível de significância de 95% ( $p < 0,05$ ) e analisados pelo teste ANOVA de uma via seguido por teste de Tukey para comparação entre os grupos e teste de Qui-Quadrado, Tukey e Log-rank para ocorrência de resgate analgésico pós-operatório. Não houve diferença estatística na taxa de remifentanil entre grupos ( $p = 0,336$ ):  $0,28 \pm 0,05$ ;  $0,28 \pm 0,03$ ;  $0,26 \pm 0,03$  µg/kg/min em GC, GK e GM, respectivamente. Da mesma maneira, não houve diferença estatística na taxa de propofol entre grupos ( $p = 0,716$ ):  $0,24 \pm 0,04$ ;  $0,23 \pm 0,03$ ;  $0,24 \pm 0,03$  mg/kg/min no GC, GK e GM, respectivamente. Não houve diferença significativa entre grupos pela Escala Multidimensional da UNESP-Botucatu e pela Escala Facial Felina na frequência de ocorrência de resgates ( $p = 0,861$  e  $0,355$ , respectivamente), na pontuação de resgate ( $p = 0,986$  e  $0,622$ , respectivamente) e tempo em que os resgates ocorreram ( $p = 0,863$  e  $0,367$ , respectivamente). O emprego de cloridrato de escetamina ou sulfato de magnésio em felinos demonstrou-se seguro, contudo, ambos os fármacos não apresentaram redução significativa no requerimento

de propofol ou remifentanil trans-anestésico e na redução do número de resgates pós-operatórios em gatas submetidas a ovariohisterectomia eletiva.

**Palavras-chave:** cloridrato de escetamina; felinos; propofol; remifentanil; sulfato de magnésio.

## ABSTRACT

Multimodal anesthesia/analgesia involves the use of drugs with different mechanisms of action. Propofol when associated with remifentanil will reduce its requirement and recovery time. Ketamine and magnesium sulphate block N-methyl-D-aspartate receptors, reducing the central nociceptive sensitization, which can contribute to greater stability, security and rates reduction in the anesthetic protocol. Thus, the present study aimed to determinate the intra and postoperative anesthetic/analgesic capacity of magnesium sulphate or S (+) ketamine hydrochloride, in cats undergoing to elective ovariohysterectomy. Thirty healthy female cats, hospitalized for 24 hours for acclimation, were premedicated with acepromazine (0.05 mg/kg) and morphine (0.3 mg/kg), by the intramuscular route, inducted to unconsciousness with propofol (dose-effect) for orotracheal intubation, then coupled to the oxygenation system without rebreathing gases, receiving 100% oxygen. The animals received continuous infusion (CI) of propofol (variable rate adjusted according to the anesthetic plan) and remifentanil (variable rate adjusted according to surgical requirement) and were randomly allocated ( $n = 10$  each): GM received bolus (50 mg/kg) and CI (80 mg/kg) of magnesium sulphate; GK received bolus (0.5 mg/kg) and CI (1.8 mg/kg/h) of S (+) ketamine hydrochloride; GC received bolus and CI of 0.9% Saline Solution. Cardiovascular and respiratory variables, esophageal temperature and extubating time were evaluated. Analgesic rescue time were evaluated thought UNESP-Botucatu Multidimensional Scale for postoperative pain in cats and the Feline Grimace Scale. Data were described by mean  $\pm$  standard deviation with 95% of significance ( $p < 0.05$ ) and were analyzed by the one-way ANOVA test followed by the Tukey test for comparison between groups and Chi-Square, Tukey and Log-Rank test for the occurrence of postoperative analgesia rescue. There was no statistical difference in the remifentanil rate between groups ( $p = 0.336$ ):  $0.28 \pm 0.05$ ;  $0.28 \pm 0.03$ ;  $0.26 \pm 0.03$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  in GC, GK e GM, respectively. Also, there was no statistical difference in the propofol rate between groups ( $p = 0.716$ ):  $0.24 \pm 0.04$ ;

$0.23 \pm 0.03$ ;  $0.24 \pm 0.03$  mg/kg/min in GC, GK e GM, respectively. There was no significant difference between groups in the UNESP-Botucatu Multidimensional Scale for postoperative pain in cats and in the Feline Grimace Scale in the frequency of rescue ( $p = 0.861$  and  $0.355$ , respectively), in the rescue score ( $p = 0.986$  and  $0.622$ , respectively) and in the time of occurrence of rescues ( $p = 0.863$  and  $0.367$ , respectively). The use of S (+) ketamine hydrochloride or magnesium sulphate in felines seems to be safe, however, both drugs failed to significantly reduce intraoperative propofol or remifentanil requirement and in reduce the number of postoperative analgesic rescues in felines undergoing to elective ovariohysterectomy.

**Keywords:** felines; magnesium sulphate; propofol; remifentanil; S (+) ketamine hydrochloride.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Fluxograma metodológico do estudo dividido em Fase 1, 2 e 3. Após 30 minutos da aplicação da MPA era realizado o acesso venoso em cefálica para indução anestésica, seguido de intubação orotraqueal e conexão em sistema sem reinalação de gases (oxigênio 100%). Em sequência, ocorria a paramentação cirúrgica e anestésica (detalha ao longo do texto) e aguardava-se 10 minutos para registro de M0. Iniciava-se a primeira do primeiro bolus (detalhado ao longo do texto) com duração de 15 minutos (durante a aplicação iniciava-se a IC de remifentanil e antisepsia cirúrgica). Em sequência, a aplicação do segundo bolus (detalhado ao longo do texto), registro de M1 (basal) e início do procedimento cirúrgico (M2 a M7). Por fim, registrava-se tempo de cirurgia, tempo de extubação e avaliação de dor pós-operatória durante 24 horas.....	34
<b>Figura 2</b> - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão das taxas de remifentanil ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) no GM, GK e GC, durante os momentos do estudo (M1 a M7), com diferença significativa entre M4 e M7 em relação a M1 (basal) em todos os grupos ( $p < 0,05$ ). ....	40
<b>Figura 3</b> - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão das taxas de propofol ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ ) no GM, GK e GC, durante os momentos do estudo (M1 a M7), sem diferença significativa entre todos os momentos ( $p > 0,05$ ).....	41
<b>Figura 4</b> - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão de EtCO <sub>2</sub> de cada grupo, comparando M0 e M1. GM e GK apresentaram aumento significativo de EtCO <sub>2</sub> em M1 ( $p = 0,0104$ e $0,0052$ , respectivamente). Não houve diferença estatística entre M0 e M1 no GC ( $p > 0,9999$ ). ....	45
<b>Figura 5</b> - Representação gráfica da porcentagem de resgates analgésicos pela EMAD U-B, com 4 resgates no GK e 3 resgates no GC e GM cada, sem diferença estatística entre grupos ( $p = 0,861$ ) pelo teste de Qui-Quadrado. ....	51

## LISTA DE IMAGENS

**Imagen 1** - A - Os animais eram estimulados a sair da caixa de transporte durante a consulta clínica. B – Os animais eram estimulados a explorar o ambiente do consultório. C – Os animais eram estimulados a interagir com os avaliadores. D – Avaliação geral física para seleção e

inclusão dos animais no estudo. E - Colheita de sangue em veia cefálica, mimetizando a contenção para acesso venoso durante o dia do estudo. F - Realização de ultrassonografia abdominal mediante suspeita de prenhes por histórico ou palpação.....	30
<b>Imagen 2</b> - Sala de aclimatação exclusiva para felinos em que os animais permaneciam durante toda a execução do estudo. A - Observa-se a disposição da sala com brinquedos e diferentes estímulos para aclimatação dos animais. B - Observa-se gaiola de inox com suporte de madeira para divisão de espaços, caixa de areia, fonte de água e potes para alimentação.....	31
<b>Imagen 3</b> - Período de ambientalização/aclimatação na sala exclusiva para felinos do estudo. A, B, C - Os animais eram estimulados a explorar todo o ambiente e os brinquedos, interagindo com os avaliadores. D – Animal utilizando caixa de areia para defecação. E - A gaiola permanecia aberta durante as visitas dos avaliadores e os animais eram estimulados a sair do local. F - Os animais eram alimentados com ração sólida, úmida e petiscos.....	32
<b>Imagen 4</b> – A- Indução anestésica em felino do estudo. B - Intubação orotraqueal em felino do estudo. C - Os animais eram acoplados em sistema sem reinação de gases, com oxigênio 100% e a PAS era monitorada por Doppler vascular. D - Durante aplicação de bolus de 15 minutos os animais eram mantidos com aquecimento de ar forçado em colchão. E - Acesso periférico bilateral em veias safenas mediais em felino do estudo. F - Realização de acesso venoso periférico em veia safena medial em felino do estudo.....	34
<b>Imagen 5</b> – Momentos de avaliação cirúrgica: A - Após a celiotomia (M2). B - Pinçamento do pedículo ovariano direito (M3). C - Pinçamento do pedículo ovariano esquerdo (M4). D - Pinçamento da cérvix (M5). E - Após a miorrrafia (M6). F - Após a dermorrafia (M7). .....	35

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Valores de média e desvio padrão de FC (bpm), StO <sub>2</sub> (%), f (mpm), EtCO <sub>2</sub> (mmHg), PAS (mmHg), T esofágica (°C) e taxas de propofol (mg/kg/min) e remifentanil (μg/kg/min) de cada momento (M0 a M7) do GC, GK e GM. A – Diferença estatisticamente significativa do basal (M1) ( $p < 0,05$ ). B – Diferença estatisticamente significativa do M0 ( $p < 0,05$ ). a ou b – Diferença estatisticamente significativa entre grupos no mesmo momento ( $p < 0,05$ ).....	43
--	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS**

AINES: anti-inflamatórios não esteroidais

AMPA: Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiônico

bpm: batimentos por minuto

EMAD U-B: Escala Multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor aguda pós-operatória em gatos

EtCO<sub>2</sub>: pressão parcial de CO<sub>2</sub> ao final da expiração

*f*: frequência respiratória

FC: frequência cardíaca

FGS: Escala Facial Felina

DC: débito cardíaco

IC: infusão contínua

IM: intramuscular

IV: intravenoso

MPA: medicação pré-anestésica

mpm: movimentos por minuto

NK-1: Neurocinina-1

NMDA: N-metil-D-aspartato

PAS: pressão arterial sistólica

SB: subcutâneo

SNC: sistema nervoso central

SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio

AIT: anestesia intravenosa total

VC: volume corrente

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>17</b>
3.1 DOR NOCICEPTIVA .....	17
3.2 RECONHECIMENTO DA DOR EM FELINOS .....	19
3.3 REMIFENTANIL.....	21
3.4 PROPOFOL .....	22
3.5 AGENTES ADJUVANTES NA ANALGESIA E ANESTESIA MULTIMODAL: CLORIDRATO DE ESCETAMINA E SULFATO DE MAGNÉSIO .....	24
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>29</b>
4.1 COMITÊ DE ÉTICA .....	29
4.2 LOCAL DO ESTUDO.....	29
4.3 SELEÇÃO DOS ANIMAIS .....	29
4.4 ACLIMATAÇÃO DOS ANIMAIS .....	31
4.5 PARAMENTAÇÃO ANESTÉSICA E CIRÚRGICA .....	32
4.6 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO .....	35
4.7 PADRONIZAÇÃO DE RESGATES DURANTE A ANESTESIA.....	36
4.8 AVALIAÇÃO DE DOR PÓS-OPERATÓRIA .....	36
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	38
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>38</b>
<b>6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>52</b>
<b>7. CONCLUSÕES .....</b>	<b>53</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>53</b>
<b>9. APÊNCICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ....</b>	<b>70</b>
<b>10. ANEXO A - ESCALA MULTIDIMENSIONAL DA UNESP-BOTUCATU PARA AVALIAÇÃO DE DOR AGUDA PÓS- OPERATÓRIA EM GATOS.....</b>	<b>72</b>
<b>11. ANEXO B – ESCALA FACIAL FELINA .....</b>	<b>74</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Anestesia, derivado do grego *anaesthesia*, significa “insensibilidade” (HEAVNER, 1983 apud TRANQUILI & GRIMM, 2017), ciência capaz de aliviar a dor, proporcionar amnésia e relaxamento muscular (SHORT, 2003 apud TRANQUILI & GRIM, 2017). A anestesia não é um tratamento, mas o meio de passagem para que seja possível diagnosticar e tratar doenças e, portanto, o melhor anestésico é aquele que promoverá menores riscos ao paciente (RAFFE, 2020).

Com a evolução da anestesia na medicina humana nas últimas décadas, alguns objetivos tornaram-se prioridades: redução do tempo de recuperação anestésica, redução de náuseas e vômitos no pós-operatório e redução do requerimento excessivo de opioides no pós-operatório (MCILROY & LESLIE, 2019). Na modalidade de anestesia intravenosa total (AIT) incorrerá hipnose, relaxamento muscular e analgesia, por fármacos administrados exclusivamente pela via intravenosa (IV) (MCILROY E LESLIE, 2019). Em 1932, Wesse e Schrapff publicaram um relatório com o uso de hexobarbital, o primeiro agente intravenoso de rápida ação e, apesar de vários testes experimentais subsequentes, a AIT tornou-se uma modalidade de amplo crescimento apenas com a popularização do propofol na década de 1980 (TED, 2018).

O propofol é frequentemente utilizado na indução e manutenção anestésica na medicina veterinária (GEHRCKE et al., 2013). A alta concentração plasmática gerada por um *bolus* de propofol provoca rápida difusão do fármaco até o sistema nervoso central (SNC), gerando níveis variados de inconsciência (AL-RIFAI E MULVEY, 2016), desde uma sedação leve a profunda, a depender da dose (RAFFE, 2020). O tempo de recuperação total e o efeito residual do propofol no organismo são maiores no gato que no cão e no homem, demonstrando efeito cumulativo e dificuldade de metabolização (GEHRCKE et al., 2013).

Dessa maneira, a associação de diferentes fármacos, conhecido como anestesia/analgesia multimodal, visa reduzir efeitos colaterais e promover melhor estabilidade hemodinâmica durante a anestesia (BROWN et al., 2018; EGAN & SVENSEN, 2018). O protocolo multimodal promove a administração de fármacos com diferentes mecanismos de ação, gerando sinergismo entre moléculas (LAMONT, 2008).

Tal como, o remifentanil é um fármaco de ultracurta duração com rápido início de ação que é prontamente metabolizado por esterases plasmáticas e teciduais não específicas (LAUDER et al., 2020), evitando efeitos cumulativos, mesmo em infusões prolongadas

(PADILHA et al., 2011). O remifentanil demonstra efeito sinérgico em associação com o propofol, reduzindo seu requerimento em até 50% em humanos (NIMMO et al., 2019). Em gatas, a infusão contínua (IC) de propofol e remifentanil já foi relatada como eficaz e segura (CORREA et al., 2007; PADILHA et al., 2011), com menor tempo de recuperação anestésica quando comparado a protocolos utilizando apenas a infusão de propofol na espécie (PASCOE et al., 2006; CORREA et al., 2007; MARKS 2017; MATA et al., 2010).

Ainda, a cetamina é um anestésico dissociativo e antagonista não competitivo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (SLEIGH et al., 2014), comercializado em sua mistura racêmica ou o seu isômero S isolado (ENGELHARDT et al., 1998; OLESKOVICZ et al., 2001; DUQUE et al., 2008; ROMAGNOLI et al., 2020). Quando a cetamina foi utilizada em doses subanestésicas diminuiu a sensibilização central em gatos (EPSTEIN et al., 2015). Da mesma maneira, a infusão de cetamina nas taxas de 1,38 e 2,76 mg/kg/h foram capazes de reduzir significativamente a taxa de infusão mínima de propofol em gatos, sem alterações significativas nos parâmetros cardiovasculares ou sanguíneos (ILKIW & PASCOE, 2003).

Similarmente, o sulfato de magnésio é um antagonista não competitivo de receptores NMDA e sua capacidade de potencializar o efeito de outros fármacos o torna um interessante adjuvante (SHIN et al., 2020; TSAOUSI et al., 2020), provocando efeitos analgésicos pela prevenção da sensibilização central (WOOLF & THOMPSON, 1991; SHIN et al., 2020). Autores demonstraram dados positivos no uso do sulfato de magnésio em humanos, como menor requerimento de propofol, melhora na qualidade do sono pós-operatório e menor requerimento de analgesia pós-operatória (MCCARTHY et al., 1998; BEGON et al., 2002; LEVAUX et al., 2003; SEYHAN et al., 2003; OZCAN et al., 2006; FERASATKISH et al., 2008; RYU et al., 2009; HARYALCHI et al., 2016). Ainda assim, estudos com sulfato de magnésio apresentaram resultados conflitantes no controle antinociceptivo, em cães submetidos a ovariohisterectomia, sob regime de anestesia inalatória (ANAGNOSTOU et al., 2008; RIOJA et al., 2012).

Até o presente momento não temos evidência robustas científicas utilizando o sulfato de magnésio como adjuvante anestésico/analgésico em gatos. Desta maneira, o presente estudo visa compreender o uso do sulfato de magnésio e do cloridrato de escetamina em IC, em gatas submetidas a ovariohisterectomia eletiva, sob regime anestésico de AIT com propofol e remifentanil, avaliando seu impacto cardiorrespiratório, antinociceptivo e analgésico pós-operatório. A hipótese do estudo era que a infusão de sulfato de magnésio ou cloridrato de

escetamina promoveria redução do requerimento de remifentanil e propofol, e redução de resgates de dor pós-operatório, quando comparados a um grupo controle.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os possíveis efeitos adjuvantes de redução do requerimento anestésico e efeitos analgésicos do cloridrato de escetamina ou do sulfato de magnésio, no perioperatório de gatas submetidas a ovariohisterectomia eletiva.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a capacidade do sulfato de magnésio em atuar como adjuvante analgésico, quando administrado na forma de *bolus* (50 mg/kg) seguido de IC (80 mg/kg/h), e na possibilidade de redução do requerimento de remifentanil, durante o trans-operatório.
- Avaliar a capacidade do sulfato de magnésio em atuar como adjuvante anestésico, quando administrado na forma de *bolus* (50 mg/kg) seguido de IC (80 mg/kg/h), e na possibilidade de redução do requerimento de propofol, durante o trans-operatório.
- Avaliar a capacidade do cloridrato de escetamina em atuar como adjuvante analgésico, quando administrado na forma de *bolus* (0,5 mg/kg) seguido de IC (1,8 mg/kg/h), e na possibilidade de redução do requerimento de remifentanil, durante o trans-operatório.
- Avaliar a capacidade do cloridrato de escetamina em atuar como adjuvante anestésico, quando administrado na forma de *bolus* (0,5 mg/kg) seguido de IC (1,8 mg/kg/h), e na possibilidade de redução do requerimento de propofol, durante o trans-operatório.
- Avaliar o efeito analgésico residual do sulfato de magnésio e do cloridrato de escetamina, durante as primeiras 24 horas de pós-operatório, quando comparados ao grupo controle.

## 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 3.1 DOR NOCICEPTIVA

A anestesia e o manejo da dor são duas áreas intensamente interligadas com a farmacologia clínica (WHITTEM et al. apud LUMB & JONES, 2017). O controle da dor é um ponto central na prática clínica veterinária, que tem se desenvolvido muito nos últimos 20 anos,

sendo não apenas uma obrigação ética profissional, bem como, um fator decisivo no sucesso terapêutico (GRUEN et al., 2022).

Dor é uma experiência sensorial que pode ou não estar vinculada a um dano tecidual ou nervoso, envolvendo componentes perceptivos e emocionais (FABBRO & CRESCENTINI, 2014). Os nervos periféricos são uma extensão do SNC, onde a informação nociva é transmitida pelo fenômeno denominado nocicepção, que ocorre através da ativação de nociceptores (MUIR III, 2009). Quando o estímulo é de origem somática ocorre em pele, músculos, ossos ou articulações e quando de origem visceral envolve órgãos internos (FANTONI, 2010; MUIR III, 2009).

Assim, a nocicepção é a deflagração elétrica da lesão por receptores teciduais especializados, enquanto a dor é a experiência consciente da nocicepção (MUIR III, 2009). As etapas da dor aguda incluem: transdução; transmissão; modulação; percepção. A transdução representa o impulso sendo convertido em potencial de ação pelos nociceptores que é transmitido ao corno dorsal da medula espinhal, onde é modulado até chegar aos níveis superiores do SNC em que ocorre sua percepção e o impulso será integrado como dor (FANTONI, 2010).

Os neurônios envolvidos no processo são classificados como de primeira, segunda e terceira ordem (LOESER & TREEDE, 2008). Os neurônios de primeira ordem projetam-se da periferia até a medula espinhal, transmitindo o impulso nervoso para os neurônios de segunda ordem, que ascendem pela medula espinhal indo de encontro aos neurônios de terceira ordem que se projetam pelo córtex cerebral (MUIR, 2009). Ainda, os neurônios de primeira ordem são classificados em neurônios de fibras A ( $\delta$ I,  $\delta$ II e  $\beta$ ) e C, de acordo com seu diâmetro, grau de mielinização e velocidade de condução (MUIR III, 2009; FANTONI, 2010).

As fibras nervosas A $\delta$  e C são terminações nervosas livres em que seus receptores (nociceptores) respondem a estímulos de baixa e alta intensidade (não-dolorosos e dolorosos, respectivamente). Os receptores A $\delta$  de alto limiar respondem somente a estímulos capazes de lesão tecidual ou que representem alguma ameaça e, desta maneira, emitem descargas mais altas que os nociceptores de fibras C, proporcionando sensações de dor lancinante e penetrante, conhecido como “primeira dor” (FABBRO & CRESCENTINI, 2014). Os nociceptores de fibras C são praticamente todos de alto limiar, encontram-se em grande quantidade em pele, musculatura esquelética e ossos, sendo responsáveis pela “segunda dor”, de início lento que

ocorre após o insulto inicial, caracterizada como queimação, indicando lesão tecidual e inflamação (FANTONI, 2010; MUIR III, 2009).

Os impulsos elétricos sensoriais são transmitidos no corno dorsal da medula espinhal através de neutransmissores, local em que as informações sensoriais são recebidas, processadas e retransmitidas (MUIR III, 2009; FANTONI, 2010). Os receptores NMDA, presentes na medula espinhal, provocam um estado de dor de início lento e de longa duração, sendo que sua ativação é favorecida pela estimulação de receptores de Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiônico (AMPA) e de Neurocinina-1 (NK-1) sensíveis a Substância P, além da remoção de magnésio dos canais iônicos dos receptores NMDA (MUIR III, 2009; SHIN et al., 2020). A ativação de receptores NMDA provoca um influxo de cálcio que ativa a proteína cinase C, alterando a estrutura do canal de NMDA, com aumento da sensibilização ao glutamato (LAMONT et al., 2008). Os receptores NMDA e opioides são importantes na modulação nociceptiva e estão distribuídos por toda a extensão do SNC (RIEDEL & NEECK, 2001).

Os impulsos aferentes nocivos em órgãos viscerais são transmitidos por fibras A $\delta$  e C através de vias simpáticas e parassimpáticas que promoverão estímulos diretamente proporcionais ao nível de manipulação cirúrgica, que irá de acordo com o tipo de procedimento, bem como a curva de aprendizado do profissional (MUIR III, 2009; KHAN et al., 2013). Desta maneira, o controle da nocicepção deve ser eficiente e multimodal, evitando a sensibilização central, que por sua vez atenuará a resposta simpática, colaborando com a qualidade do pós-operatório (GRUEN et al., 2022).

### 3.2 RECONHECIMENTO DA DOR EM FELINOS

Inúmeros estudos/revisões/guias têm sido publicados nos últimos anos, bem como novas escalas de avaliação da dor em felinos vêm sendo validadas (BRONDANI et al., 2011; REID et al., 2017; EVANGELISTA et al., 2019; STEAGALL & MONTEIRO, 2019). Nos últimos anos, o controle da dor em felinos, bem como padrões de tratamento, tem ganhado o devido destaque como parte essencial na prática clínica/cirúrgica felina (STEAGALL & MONTEIRO, 2019).

A dor é uma sensação complexa e desagradável (SOLEIMANPOUR et al., 2022) e sua avaliação é constituída, basicamente, de 3 etapas (do inglês *domains*): sensorial-discriminatório, que envolve a avaliação da intensidade, localização e duração da dor, etapa facilmente aplicável em escalas de dor; afetivo-motivacional, etapa relacionada com aspectos

emocionais, aversivos e desagradáveis da dor, que está inclusa nas escalas de dor através de alterações comportamentais como agressividade e desconfiança; por fim, a cognição-desempenho, etapa de avaliação das consequências da dor na qualidade de vida do animal, relacionado principalmente a dor crônica (FERNANDEZ & TURK, 1992; RODAN et al., 2011; ELLIS et al., 2013; MEROLA & MILLS, 2015).

O uso de escalas de dor permite que a avaliação de felinos se torne mais sistemática e racional, reduz as chances de erro e permite que a intensidade da dor seja mensurada para adequada escolha de tratamento (STEAGALL & MONTEIRO, 2019). Quantificar a dor é um processo rigoroso e multidimensional que necessita compreender as diferenças fisiológicas e comportamentais entre espécies (VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007). A escala multidimensional de dor pós-operatória em gatos da UNESP-Botucatu (EMAD U-B) é uma excelente ferramenta com capacidade discriminatória através de 3 subescalas que abrangem 10 variáveis: comportamentos diversos como movimentação de cauda e atenção para a área de ferida; reação a palpação de flanco e ferida cirúrgica; vocalização; postura; conforto; nível de atividade; atitude; apetite e pressão arterial (BRONDANI et al., 2011). Originalmente, a pontuação de resgate da escala era  $\geq 8/30$  pontos, quando as 10 variáveis eram pontuadas, no entanto, excluindo a variável pressão arterial a pontuação de resgate passa para  $\geq 6/27$  pontos, uma vez que a subescala “variáveis fisiológicas” representa 12% da variância total (BRONDANI et al., 2011; BENITO et al., 2016; STEAGALL et al., 2017). Deve-se estar atento a sua aplicação prática, pois o uso de cetamina, em virtude do efeito psicomotor que produz, pode ocasionar um falso aumento na pontuação e administração inapropriada ou desnecessárias de analgésicos (BUISMAN et al., 2015). Ademais, felinos tímidos ou medrosos podem apresentar aumento nos escores de dor, pela dificuldade de diferenciação entre dor e personalidade durante o uso da escala (BUISMAN et al., 2017).

Em conjunto com alterações comportamentais, a avaliação de expressão facial demonstra ter potencial como indicador emocional, capaz de fornecer informações úteis para a avaliação de dor em humanos e animais (MCLENNAN et al., 2019). Diferentes espécies apresentam escalas faciais para avaliação de dor, em gatos a criação da Escala Facial Felina (FGS) apresenta capacidade discriminatória de dor aguda através de 5 “unidades de ação” que são avaliadas na escala: posição das orelhas; abertura dos olhos; tensão do focinho e vibrissas; posição da cabeça (REID et al., 2017; EVANGELISTA et al., 2019; EVANGELISTA et al., 2020). Para avaliação com a FGS é necessário observar incialmente o animal por, pelo menos, 30 segundos sem interação e cada unidade de ação é avaliada individualmente, recebendo 0, 1

ou 2 pontos quando está ausente, moderadamente presente/incerteza sobre sua presença ou obviamente presente, respectivamente. A pontuação máxima é de 10 pontos com resgate analgésico recomendado com  $\geq 4$  pontos (EVANGELISTA et al., 2019; EVANGELISTA et al., 2020).

### 3.3 REMIFENTANIL

A população de felinos tem crescido muito nos últimos anos (AVMA, 2020), sendo o manejo da dor requerido em praticamente todas as situações clínicas/cirúrgicas em que serão submetidos. O primeiro passo para o tratamento da dor aguda normalmente envolve o uso de opioides, anestésicos locais e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) (STEAGALL et al., 2022). A falta de reconhecimento da dor é uma das principais causas do porquê a analgesia em gatos é tão negligenciada (SIMON et al., 2017), culminando com a redução do limiar nociceptivo a longo prazo (STEAGALL et al., 2021). Em humanos, a falta de analgesia perioperatória está relacionada com o desenvolvimento de dor crônica ou persistente (HUMBLE et al., 2015), que também parece ocorrer em gatos (ADRIAN et al., 2017).

Os opioides são comumente utilizados na modalidade de AIT pelo seu rápido efeito de ação (RAFFE, 2020). O remifentanil é um opioide  $\mu$ -agonista seletivo com ação dose-dependente, pertencente do grupo das fenilpiperidinas, com menor afinidade por receptores delta ( $\delta$ ) e kappa ( $\kappa$ ) (PYPENDOP, 2008; STEAGALL et al., 2022). Apesar da farmacodinâmica do remifentanil ser semelhante aos demais opioides, sua farmacocinética apresenta particularidades, devido uma cadeia lateral metil éster em sua estrutura que o permite ser metabolizado por esterases tissulares (carboxiesterase) e plasmáticas (colinesterase e pseudocolinesterase), gerando um metabólito de ácido carboxílico (GI90291), com atividades insignificantes (BATTERSHILL & KEATING, 2006; CASCONE et al., 2013).

O remifentanil foi descrito como um modelo tricompartimental (CASCONE et al., 2013), sua meia-vida de eliminação ( $t_{1/2\beta}$ ) no humano foi de 10 a 20 minutos, de acordo com a dose administrada (WESTMORELAND et al., 1993), 5,59 minutos em cães (HOKE et al., 1997) e 15,7 minutos em gatos (PYPENDOP et al., 2008), possivelmente explicado por uma quantidade reduzida de colinesterases e levemente reduzida de pseudocolinesterases, quando comparado aos humanos e cães (ECOBICHON & COMEAU, 1973). O volume de distribuição em humanos (média de 6,6 minutos) e cães (5,6 minutos) foi menor que em gatos, que

demonstrou alto clearance com rápido início de ação (aproximadamente 1,5 minutos) (HOKER et al., 1997; MINTO et al., 1997).

Apresenta efeitos em frequência cardíaca (FC), pressão arterial média e débito cardíaco (DC) dose-dependentes (JAMES et al., 1992; CORREA et al., 2007). Por outro lado, provoca depressão respiratória, pela redução da frequência respiratória (*f*) e volume corrente (VC) (EGAN et al., 1993), sendo indicado assistência ventilatória quando utilizado taxas entre 0,2-0,3 $\mu$ g/kg/min (CORREA et al., 2007).

A IC de remifentanil acima de 90 minutos ou em doses a partir de 0,25  $\mu$ g/kg/min foram correlacionadas com a possibilidade de hiperalgesia em humanos (YU et al., 2016). Em felinos, o incremento de taxa pode não ser necessário se a infusão iniciar 15 minutos antes da estimulação cirúrgica, contudo, tal ação pode contribuir para o desenvolvimento de hiperalgesia, apesar de ainda não ter sido reportado na espécie felina (STEAGALL et al., 2022).

O remifentanil demonstra efeito sinérgico em associação com o propofol, reduzindo seu requerimento em até 50% em humanos (NIMMO et al., 2019). Em cães, o remifentanil na taxa de 0,3  $\mu$ g/kg/min reduziu em 55% o requerimento de propofol (BEIER et al., 2009) e 50% o isoflurano na taxa de 0,2  $\mu$ g/kg/min (MONTEIRO et al., 2010). Em felinos, a realização de ovariohisterectomia sob regime de anestesia com remifentanil e propofol manteve os parâmetros cardiovasculares estáveis (CORREA et al., 2007; MATA et al., 2010; PADILHA et al., 2011), com menor tempo de recuperação anestésica quando comparado a protocolos utilizando apenas a infusão de propofol na espécie (PASCOE et al., 2006; CORREA et al., 2007; MARKS 2017; MATA et al., 2010).

A utilização do remifentanil em associação com o propofol em felinos demonstra ser um protocolo eficiente, principalmente pela deficiência na metabolização hepática de diversos fármacos na espécie (COURT, 2013), minimizando os efeitos deletérios do propofol quando utilizado isoladamente (INTELISANO et al., 2008).

### 3.4 PROPOFOL

O propofol é um agente anestésico alquifenólico intravenoso de curta duração, muito utilizado em gatos (DUKE, 1995), capaz de promover indução anestésica suave e adequada, sem tosse (espasmo de laringe) ou excitação (BREARLEY et al., 1988). Seu mecanismo de ação culmina no aumento do influxo celular de cloro, reduzindo o impulso elétrico (HARA et al., 1993). Cães e gatos quando submetidos a IC de propofol, demonstram depressão

cardiovascular dose-dependente, com mínimas diferenças entre as espécies. Já em felinos, observa-se maior depressão do centro respiratório (pressão parcial de CO<sub>2</sub> ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) entre 45-50 mmHg) quando comparados a cães (EtCO<sub>2</sub> entre 35-40 mmHg) (SEBEL & LOWDON, 1997; CORRÊA et al., 2013; TAMANHO et al., 2013).

A estrutura do propofol o permite ter uma alta solubilidade, sendo rapidamente distribuído entre os tecidos. O propofol é classificado como um ácido orgânico pelo seu pKa próximo de 11, promovendo alta ligação com proteínas plasmáticas, cerca de 98% (BAKER & NAGUIB, 2005). A meia-vida terminal de eliminação ( $t_{1/2\gamma}$ ) próximo a 15 horas no gato, demonstra o efeito residual do fármaco no organismo pelo seu acúmulo, devido à dificuldade de metabolização desta espécie, com clearance 50% menor que nos cães (GEHRCKE et al., 2013). É metabolizado em sua maior parte no fígado e apresenta metabolização extra-hepática em tecidos como pulmões, parede intestinal e rins (CASSIDY & HOUSTON, 1984; COURT, 2013), devido ao clearance metabólico do fármaco ultrapassar o fluxo sanguíneo hepático (VEROLI et al., 1992). O processo de eliminação de compostos fenólicos simples, normalmente, ocorre através da enzima glicuroniltransferase, UDP-glicuroniltransferase (UGT), pelo processo de glicuronidação direta ou por oxidação, com conjugação por glicuronidação ou sulfatação em sequência (SIMONS et al., 1991; DUKE, 1995; COURT, 2013). No gato, o gene UGT1A sofreu várias mutações ao longo do processo evolutivo, tornando-se um pseudogene afuncional, de maneira que a isoforma gerada pelo sequenciamento, a UGT1A6, foi desativada na espécie, sendo uma importante enzima envolvida na glicuronidação, assim como a UGT1A9, que também não é expressa no felino (COURT, 2013).

O humano expressa nove e o cão dez isoformas de UGT1A, diferente do gato que expressa apenas duas isoformas (UGT1A1 e UGT1A2), além do pseudogene (UGT1A6) (COURT & GREENBLATT, 2000). No cão quase todo o propofol é metabolizado através do processo de oxidação (COURT, 2013), enquanto nos gatos, pela sua deficiência metabólica, ocorre em vias alternativas como sulfatação (COURT & GREENBLATT, 2000; COURT, 2013). A deficiência metabólica do propofol não provoca alterações consideráveis na bioquímica hepática, contudo, irá contribuir para um prolongado tempo de recuperação quando felinos são submetidos a IC deste fármaco (PASCOE et al., 2006; TAMANHO et al., 2010; GEHRCKE et al., 2013), principalmente quando em altas doses ou por tempo prolongado (HALL & CLARKE, 1991; ANDRESS et al., 1995).

A utilização de opioides em associação com propofol pode reduzir seu requerimento e minimizar os efeitos deletérios (INTELISANO et al., 2008; CORRÊA et al., 2007; PADILHA et al., 2011; MARKS, 2017). Vários opioides podem ser inclusos no protocolo em associação com o propofol como fentanil e remifentanil, destacando o último pela sua metabolização extra-hepática (RYU et al., 2008). Além disso, o uso de adjuvantes analgésicos/anestésicos em felinos contribui para a redução do requerimento dos fármacos envolvidos no protocolo, podendo culminar com melhor estabilidade hemodinâmica e sucesso anestésico (CORRÊA et al., 2021; STEAGALL et al., 2015).

### 3.5 AGENTES ADJUVANTES NA ANALGESIA E ANESTESIA MULTIMODAL: CLORIDRATO DE ESCETAMINA E SULFATO DE MAGNÉSIO

A anestesia/analgesia multimodal consiste na associação sinérgica de diversos agentes, reduzindo efeitos colaterais e promovendo melhor estabilidade hemodinâmica, ao passo que os diferentes fármacos que atuam em diferentes receptores, culminam com uma maior qualidade anestésica e de recuperação cirúrgica (BROWN et al., 2018; EGAN & SVENSEN, 2018).

A cetamina é uma fenciclidina que se apresenta comercialmente disponível em sua mistura racêmica ou seu isômero óptico positivo (S) isolado, o cloridrato de escetamina, popularmente denominado cetamina S (+) (LUFT & MENDES, 2005). Apesar dos isômeros ópticos positivo (S) e negativo (R) serem muito semelhantes, diferem em sua estrutura química no arranjo do átomo carbono quiral, o que culmina com alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (SOUZA, 2018).

A cetamina é um anestésico dissociativo, utilizado em diversas espécies, que promove alteração do estado de consciência, com depressão da função neural do córtex e tálamo e estimulação de partes do sistema límbico (RUEL & STEAGALL, 2019). O fármaco é comercializado como uma solução levemente ácida, de alta lipossolubilidade que se liga fracamente a proteínas plasmáticas (27 a 47%), características que promovem elevada biodisponibilidade plasmática, com alto volume de distribuição e meia-vida de distribuição e eliminação curtas (SOUZA, 2018). Atinge concentrações plasmáticas máximas em um minuto após a sua administração IV, atravessando a barreira hematoencefálica rapidamente (GRIMM et al. apud LUMB & JONES, 2017).

Em doses subanestésicas a cetamina inibe a liberação de acetilcolina nos receptores NMDA, atuando como um antagonista não competitivo, através do bloqueio do influxo de íons

$\text{Ca}^{2+}$  para o interior dos neurônios localizados no corno dorsal da medula espinhal, impedindo a despolarização neural e consequentemente a transmissão do estímulo nocivo em sensibilização central (HAMILTON et al., 2003; ADAMANTOS, 2008). Em ratos e camundongos a escetamina possui 1,5 a 3 vezes maior potência hipnótica e três vezes mais potência analgésica (RYDER et al., 1978).

A cetamina é metabolizada no fígado, através de enzimas microssomais e pela N-desmetilação ocorre a formação do seu principal metabolito ativo, a norcetamina, que apresenta 1/3 a 1/5 da potência da molécula original, o que pode prolongar seu efeito de ação, principalmente em IC. A norcetamina é conjugada em derivados glicurônicos e liberada diretamente através da urina, sendo uma porção insignificante eliminada pelos rins sem sofrer metabolização (FANTONI & CORTOPASSI, 2008; VALADÃO, 2010; GRIMM et al. apud LUMB & JONES, 2017).

O uso de cetamina em doses subanestésicas em IC, associada ou não a opioides, tem demonstrado resultados positivos em humanos e animais (SUBRAMANIAM et al., 2004; MUIR III, 2009). A infusão de cetamina nas taxas de 1,38 e 2,76 mg/kg/h foram capazes de reduzir significativamente a taxa de infusão mínima de propofol em gatos, sem alterações significativas nos parâmetros cardiovasculares ou sanguíneos (ILKJW & PASCOE, 2003). Em estudo conduzido por Kaka et al. (2016) com cães conscientes, administrou-se cetamina em *bolus* (0,5 mg/kg, IV) seguido de IC de 30 µg/kg/min isolada ou associada com lidocaína (100 µg/kg/min) e, ainda, cetamina na taxa de 50 µg/kg/min. No estudo, todos os tratamentos foram capazes de promover efeito analgésico, sendo que a concentração sérica mínima para produção de analgesia foi de 100 a 200 ng/ml, corroborando com estudos em humanos. De maneira geral, a infusão contínua de cetamina isolada demonstra-se insuficiente em suprimir alguns estímulos álgicos em cães (BERGADANO et al., 2009; SARRAU et al., 2007; SARTURI et al., 2021).

A administração de cetamina racêmica para sedação de gatos para orquiectomia eletiva demonstrou maior tempo de recuperação quando comparado a uso da cetamina S (+) (LARENZA et al., 2008). Já em gatas submetidas a ovariohisterectomia, sob anestesia geral com isoflurano, comparou-se as IC de: grupo controle (Solução Salina 0,9%), maropitant (*bolus* 1 mg/kg e IC 1,67 µg/kg/min), lidocaína (*bolus* 1,5 mg/kg e IC 50µg/kg/min), lidocaína e maropitant, cetamina (*bolus* 1 mg/kg e IC 10µg/kg/min), cetamina e maropitant ou cetamina, lidocaína e maropitant. Todos os grupos demonstraram menores pontuações de dor pós-operatória em comparação ao grupo controle (CORRÊA et al., 2021). A associação de remifentanil (20 µg/kg/h) com cetamina (1,8 mg/kg/h) não diferiu significativamente ( $p =$

0,078) no requerimento de isoflurano quando o remifentanil foi administrado isoladamente ( $0,63 \pm 0,4\%$  e  $1,03 \pm 0,4\%$ , respectivamente) em gatas submetidas a ovariohisterectomia (STEAGALL et al., 2015).

De fato, a atuação da cetamina em canais NMDA ocasiona a redução do estímulo nervoso central, através da ligação não competitiva do fármaco no receptor da fenciclidina, inibindo sua ativação pelo glutamato (EVERS & CROWDER, 2001; YAMAMURA et al., 1990; LUFT & MENDES, 2005). O canal NMDA é formado por 4 subunidades, que são simultaneamente preenchidas com glutamato e glicina para ativação do canal, momento em que é liberado o íon magnésio presente no poro envolto pelas subunidades, permitindo a entrada de cálcio que provoca o potencial de ação da célula (MORI & MICHINA, 1995; MURPHY et al., 2022).

Embora o íon magnésio presente no canal NMDA não apresente efeitos antinociceptivos diretos, a capacidade de bloquear a entrada de íons cálcio para dentro da célula, através do bloqueio do receptor, resulta em efeitos analgésicos pela prevenção da sensibilização central (WOOLF & THOMPSON, 1991; SHIN et al., 2020). O magnésio é o quarto cátion mais abundante do organismo (ALTUN et al., 2019), importante na homeostase corporal, atuando em diversas funções como contrações musculares, controle da pressão arterial, da excitabilidade cardíaca e tônus vasomotor (FOX et al., 2001; VOLPE, 2013; VOLPE, 2015).

Registros do uso medicinal de magnésio surgem no século 17, com o objetivo de tratar dores abdominais ou musculares e constipações (GREW, 1697). Em 1916, Peck e Meltzer publicaram três relatos de procedimentos cirúrgicos em humanos (exérese de abcesso em pescoço, varicocele e correção de hérnia inguinal bilateral), utilizando apenas sulfato de magnésio, em altas doses, como anestésico, pela via IV. Os três pacientes relataram sensação de desconforto apenas no pós-operatório, além da descrição de náuseas durante o procedimento.

Após 80 anos dos relatos de Peck e Meltzer, o primeiro estudo com sulfato de magnésio, em mulheres submetidas ao procedimento de histerectomia, demonstrou que pacientes que fizeram o uso do magnésio no transoperatório e por mais 20 horas de pós-operatório obtiveram menor requerimento analgésico nas primeiras 48 horas pós-cirurgia (TRAMER et al., 1996). Da mesma maneira, outros autores demonstraram dados positivos no uso do sulfato de magnésio em humanos, como melhora na qualidade do sono pós-operatório em procedimentos lombares, menor requerimento de propofol e atracúrio ou rocurônio em cirurgias ginecológicas, além do menor requerimento de analgesia pós-operatória em procedimentos ortopédicos,

torácicos e cardiovasculares (MCCARTHY et al., 1998; BEGON et al., 2002; LEVAUX et al., 2003; SEYHAN et al., 2003; OZCAN et al., 2006; FERASATKISH et al., 2008; RYU et al., 2009; HARYALCHI et al., 2016).

A molécula é comercializada como solução injetável de sulfato de magnésio ( $MgSO_4$ ) e nos humanos o pico de início de ação do fármaco é de 10 minutos com tempo de ação média de 30 minutos (HERROEDER et al., 2011; RABOLLAR et al., 2017). O magnésio atua na ativação da bomba ATPase de Sódio e Potássio, no bloqueio da liberação de acetilcolina pré-sináptica e de catecolaminas de terminais nervosos adrenérgicos, no antagonismo competitivo dos canais de cálcio e não competitivo dos receptores NMDA (HERROEDER et al., 2011; RABOLLAR, 2017; BROWN et al., 2018; HICKS & TYAGI, 2022). Em meta-análise realizada por Oliveira e colaboradores (2013), o uso do sulfato de magnésio em humanos não demonstrou sinais de toxicidade, após sua administração. Contudo, a hipermagnesemia pode provocar efeito adverso como diarreia, arritmia cardíaca e depressão respiratória (GUO et al., 2015; CASCELLA & VAQAR, 2022).

O efeito analgésico do magnésio parece estar relacionado na prevenção da sensibilização central, causada pela lesão tecidual periférica (WOOLF & THOMPSON, 1991; SOLEIMANPOUR et al., 2022). Pela sua atuação como antagonista em receptores NMDA, estudos propõem o uso do sulfato de magnésio como um analgésico adjuvante, utilizado de maneira preventiva ou curativa, auxiliando em condições de dores agudas e crônicas (SHIN et al., 2020; SOLEIMANPOUR et al., 2022). Eventualmente, estímulos aferentes repetitivos podem manifestar a redução prolongada do limiar de dor, levando a hipersensibilidade com a potencialização da dor a longo prazo (WOOLF, 1983; WOOLF, 2000).

A administração do sulfato de magnésio em humanos, seja pela via parenteral, oral, intravenosa, intratecal ou epidural, parece contribuir para o alívio da dor perioperatória (SHIN et al., 2020). A liberação de catecolaminas é uma resposta hormonal ocasionada pelo estímulo doloroso/inflamatório e o uso do sulfato de magnésio em IC no transoperatório demonstra redução aparente desta liberação (DUBE & GRANRY, 2003). Ainda assim, o uso do fármaco não foi capaz de reduzir a incidência de agitação e ansiedade pós-operatória em pacientes pediátricos (SHEN et al., 2022).

Guo e colaboradores (2015), em revisão sistemática abrangendo 27 estudos randomizados de relevância clínica com foco no uso do sulfato de magnésio em procedimentos cirúrgicos em humanos, concluíram que, de maneira geral, a molécula reduziu os escores de

dor pós-operatórios. Similar, outros estudos retrospectivos demonstraram a redução dos escores de dor pós-operatória ou do requerimento de propofol ou bloqueadores neuromusculares com o uso do sulfato de magnésio em humanos (ALBRECHT et al., 2012; RODRÍGUEZ-RUBIO et al., 2017). Contrariamente, Lysakowski e colaboradores (2007) evidenciaram que o uso do sulfato de magnésio em 14 estudos clínicos randomizados não demonstrou controle favorável da dor pós-operatória quanto a sua intensidade e requerimento, entretanto, descrevem que por se tratar de uma molécula de baixo custo e aparentemente de caráter inofensivo o seu potencial antinociceptivo deve continuar sendo explorado.

Avaliando a capacidade do sulfato de magnésio em atenuar as flutuações hemodinâmicas associadas a pneumoperitônio em adultos submetidos a laparoscopia exploratória, Greenwood e colaboradores (2021) concluíram, através de estudo de meta-análise, que o uso de sulfato de magnésio em IC para laparoscopias demonstrou melhora na hemodinâmica dos pacientes, devendo ser considerado o uso de adjuvantes anestésicos em cirurgias laparoscópicas para atenuar a resposta nervosa simpática durante o estímulo cirúrgico. Além disso, o sulfato de magnésio parece reduzir a resistência vascular periférica sem alterações significativas no DC, com redução na resistência vascular coronariana de forma dose dependente, em estudo com cães que receberam doses de 60, 90 e 120 mg/kg (NAKAIGAWA et al., 1997).

Cadelas submetidas a ovariohisterectomia eletiva receberam acepromazina e morfina (0,05 mg/kg e 0,3 mg/kg, IM, respectivamente), foram induzidas com propofol e diazepam (2 mg/kg e 0,2 mg/kg, IV, respectivamente) e mantidas em anestesia inalatória de isoflurano. Após a indução, receberam sulfato de magnésio em *bolus* (50 mg/kg, IV), durante 15 minutos, seguido de infusão contínua (15 mg/kg/h), sem intervenções analgésicas adicionais. Pela Escala de Dor Composta de Glasgow, no pós-operatório, não houve diferença estatística entre os animais que receberam sulfato de magnésio ou placebo, da mesma forma não foi evidenciado redução do requerimento de isoflurano e diminuição da concentração de cortisol sérico com o tratamento proposto (RIOJA et al., 2012).

Em enterotomias experimentais em cães, o sulfato de magnésio demonstrou-se promissor, reduzindo a dose total de tiopental, que foi utilizado na manutenção anestésica, além de apresentar melhor qualidade de recuperação (HELAL; EL-DAHRAWY, 2012). Em cadelas submetidas a ovariohisterectomia que receberam acepromazina e carprofeno (0,05 mg/kg e 4 mg/kg, respectivamente) o sulfato de magnésio (*bolus* de 50 mg/kg e IC 12 mg/kg/h) reduziu a dose de tiopental durante a indução (ANAGNOSTOU et al., 2008).

Apesar de diversos estudos em humanos sugerirem relevância clínica do sulfato de magnésio em procedimentos anestésicos, o potencial analgésico e anestésico do fármaco ainda permanece com resultados contraditórios e, embora o seu uso possa ser indicado em função de sua margem de segurança (HERROEDER et al., 2011; SILVA FILHO et al., 2021), até o presente momento, não existem evidências de estudos com o uso de sulfato de magnésio em gatos, requerendo maiores investigações,

#### **4. MATERIAL E MÉTODOS**

##### **4.1 COMITÊ DE ÉTICA**

O estudo foi aprovado pelo Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), atestado pelo protocolo 9191210721. Para que os animais participassem do estudo seus tutores responsáveis assinaram previamente ao internamento um termo de autorização e esclarecimento (Apêndice A).

##### **4.2 LOCAL DO ESTUDO**

O estudo foi realizado nas dependências do Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) do Centro de Ciências Agroveterinárias (CAV), UDESC, em Lages, Santa Catarina e contou com a colaboração do Setor de Anestesiologia e Patologia Clínica do HCV CAV UDESC.

##### **4.3 SELEÇÃO DOS ANIMAIS**

No total, 30 felinos domésticos (*Felis catus*), fêmeas, jovens/adultas, sem raça definida, não castradas, participaram do estudo. Para serem incluídos no estudo, os animais tiveram sua higidez comprovada por avaliação física e hematológica, sendo classificados como ASA I, de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia.

Inicialmente, pelo histórico clínico foram descartados quaisquer animais que apresentassem ou tivessem apresentado enfermidades neurológicas, gastrointestinais, endócrinas, urinárias, reprodutivas, cardiopulmonares e vasculares, ortopédicas, dermatológicas e imunológicas. Além disso, não participaram do estudo animais que utilizassem qualquer tipo de medicação controlada.

A avaliação física (Imagem 1) consistiu em FC (bpm), *f* (mpm), ausculta cardíaca e pulmonar, avaliação de escore corporal e mucosas, tempo de preenchimento capilar, grau de desidratação, temperatura retal, palpação de linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos. Os parâmetros avaliados deveriam estar dentro dos valores de referência da espécie de acordo com Little, S. E. (2016), além de serem animais classificados como jovens (7 meses a 2 anos) ou adultos (3 a 6 anos) de acordo com *International Cat Care*. Por fim, os animais foram avaliados pelo seu perfil hematológico (hemograma e leucograma) de acordo com Jain, N. C. (1993) e bioquímico (albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, creatinina, magnésio, proteína plasmática total, albumina e ureia) de acordo com Kaneko, J. J. (2008).

**Imagen 1** - A - Os animais eram estimulados a sair da caixa de transporte durante a consulta clínica. B – Os animais eram estimulados a explorar o ambiente do consultório. C – Os animais eram estimulados a interagir com os avaliadores. D – Avaliação geral física para seleção e inclusão dos animais no estudo. E - Colheita de sangue em veia cefálica, mimetizando a contenção para acesso venoso durante o dia do estudo. F - Realização de ultrassonografia abdominal mediante suspeita de prenhes por histórico ou palpação.



Fonte: autora (2022).

Em relação a avaliação comportamental, os avaliadores realizavam diversas interações com o animal durante a consulta clínica, utilizando brinquedos próprios para gatos e alimentos/petiscos, além de avaliar a capacidade do animal em ser contido/manipulado associado ao seu comportamento durante a colheita de sangue, que era realizada através da punção da veia cefálica, mimetizando o acesso venoso com cateter periférico realizado durante o estudo.

#### 4.4 ACLIMATAÇÃO DOS ANIMAIS

Os animais admitidos para o estudo eram pesados e internados para aclimatação/ambientalização, cerca de, 24 horas antes da aplicação da medicação pré-anestésica (MPA). A sala de aclimatação era exclusiva para os felinos do estudo, sendo mantido um único animal por vez, exceto nos casos de animais que morassem no mesmo domicílio e tivessem bom convívio juntos.

A sala (Imagem 2) apresentava luz ambiente e artificial e climatização com aquecedor a óleo que mantinha a temperatura ambiente com média de 20° C. A sala contava com gaiola de inox com divisória de madeira para separação de ambientes, mantas, caixa plástica com areia higiênica para gatos e potes com água, ração seca de sua preferência e ração úmida. O ambiente apresentava fonte de água para gatos e diversos brinquedos próprios para a espécie aumentando o grau de interação com os observadores ao longo do tempo.

**Imagen 2** - Sala de aclimatação exclusiva para felinos em que os animais permaneciam durante toda a execução do estudo. A - Observa-se a disposição da sala com brinquedos e diferentes estímulos para aclimatação dos animais. B - Observa-se gaiola de inox com suporte de madeira para divisão de espaços, caixa de areia, fonte de água e potes para alimentação.

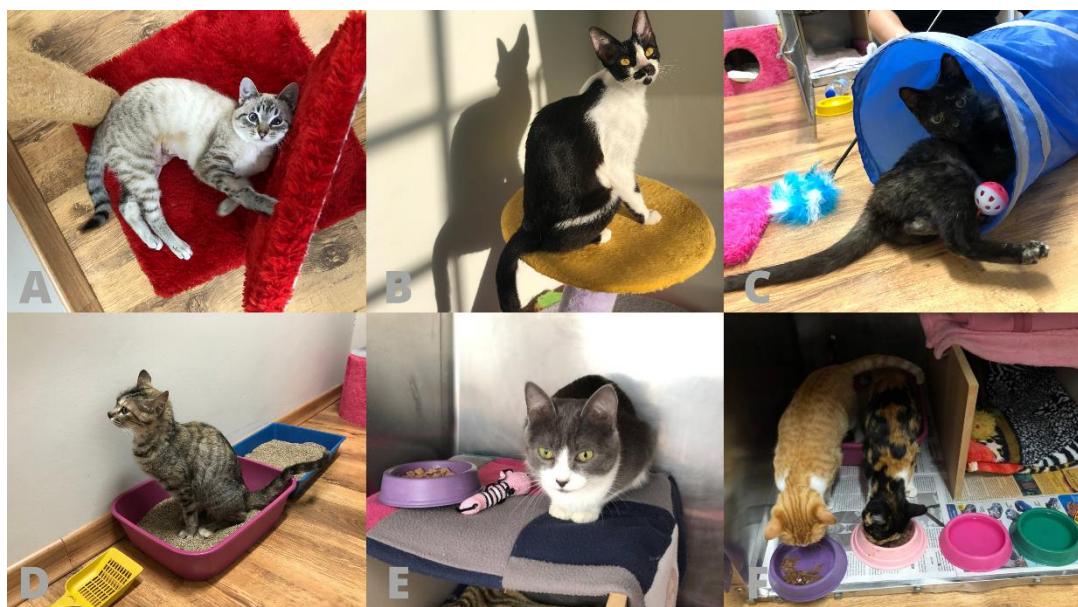


Fonte: autora (2022).

Durante as 24 horas prévias a aplicação da MPA, os avaliadores interagiam com o animal em diversos momentos. O objetivo da aclimatação era que o animal ficasse à vontade no ambiente, realizando ações básicas como alimentar-se, ingerir água, urinar, defecar e dormir, além de criar um vínculo com os avaliadores (Imagen 3). As avaliações realizadas no pós-operatório eram simuladas durante a aclimatação, compreendendo particularidades de cada animal, como resistência a palpação abdominal, vocalização excessiva, dentre outras características. É importante salientar que, todos os avaliadores que entraram em contato com

os animais no pós-operatório obrigatoriamente participaram da aclimatação pré-operatória. Animais que não se adaptassem durante o período de aclimatação eram excluídos do estudo. Os animais eram alimentados com ração úmida e permaneciam por 6 horas em jejum sólido com água fresca *ad libitum*.

**Imagen 3** - Período de ambientalização/aclimatação na sala exclusiva para felinos do estudo. A, B, C - Os animais eram estimulados a explorar todo o ambiente e os brinquedos, interagindo com os avaliadores. D – Animal utilizando caixa de areia para defecação. E - A gaiola permanecia aberta durante as visitas dos avaliadores e os animais eram estimulados a sair do local. F - Os animais eram alimentados com ração sólida, úmida e petiscos.



Fonte: autora (2022).

#### 4.5 PARAMENTAÇÃO ANESTÉSICA E CIRÚRGICA

No dia do estudo todos os animais foram avaliados quanto ao seu estado basal pelas mesmas escalas utilizadas no pós-operatório (detalhado posteriormente) e receberam em sequência como MPA acepromazina (0,05 mg/kg) e morfina (0,3 mg/kg) na musculatura glútea ou semitendinosa/semimembranosa, ainda na sala de aclimatação (Figura 1). Após 30 minutos, os animais eram encaminhados até o centro cirúrgico, sendo realizado tricotomia em região cranial de rádio para acesso periférico em veia cefálica com cateter venoso 22G acoplado em plug tipo PRN.

Após realização de acesso periférico, a indução anestésica ocorreu com propofol, dose-efeito, sendo administrado 1 mg/kg a cada 30 segundos, até perda de reflexo de deglutição, aplicação periglótica de 0,1 ml de lidocaína 2% S/V e intubação orotraqueal com sonda tipo Murphy, de tamanho apropriado ao porte dos animais, conectada ao sistema anestésico (Datex Ohmeda 9100c, GE Healthcare®), sem reinalação de gases, com oxigênio a 100% (200

ml/kg/min) (Figura 1 e Imagem 4). Neste momento, era iniciado a IC de propofol, com taxa inicial de 0,22 mg/kg/min (Bomba de seringa ST 670 Samtronic®), ajustado por avaliador experiente que realizava as alterações de acordo com a necessidade, para manutenção do plano anestésico (ausência de reflexo palpebral medial e tônus mandibular com globo ocular rotacionado ventralmente de acordo com Guedel, 1937).

Os animais foram posicionados em decúbito dorsal em colchão para sistema de aquecimento por ar forçado *WarmAir* (Tradewet®), ajustado em 43°C. A partir deste momento era dado início a paramentação (Imagen 4): tricotomia de toda região de abdômen ventral para realização de ovariohisterectomia eletiva; tricotomia e acesso periférico em veia safena medial direita a esquerda com cateter periférico 22G acoplado em plug PRN; tricotomia de região caudal de metacarpo para monitoração de pressão arterial sistólica; aplicação IV de antibioticoterapia profilática.

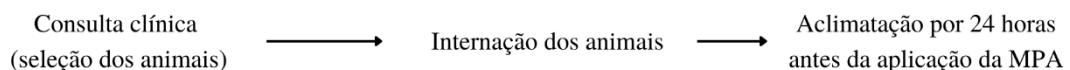
Registrava-se o tempo de paramentação e aguardava-se 10 minutos para ajuste de plano anestésico seguido da avaliação de M0 e alocação aleatória por sorteio dos animais em 3 grupos ( $n = 10$ , cada): grupo sulfato de magnésio (GM); grupo escetamina (GK); grupo controle (GC). Com o registro de M0 iniciavam-se as infusões de *bolus* dos tratamentos durante 15 minutos: 50 mg/kg de sulfato de magnésio em GM; o mesmo volume correspondente do GM de Solução Salina 0,9% em GK e GC. Importante salientar que o mesmo avaliador durante todo o período do estudo foi cego aos tratamentos.

Passados 5 minutos do início da aplicação do *bolus* tratamento, era iniciado em conjunto em outro acesso a IC de remifentanil (0,2 µg/kg/min), para ajuste de janela terapêutica do fármaco, que perdurava até o final do procedimento cirúrgico (Figura 1). Ao final da aplicação dos 15 minutos de *bolus* era aplicado um novo *bolus*: 0,5 mg/kg, IV, de escetamina no GK; o mesmo volume correspondente do GK de Solução Salina 0,9% no GM e GC. Com a aplicação do segundo *bolus* era registrado M1 (momento basal) e iniciado diferentes infusões em cada grupo: IC de sulfato de magnésio, 80 mg/kg/h, no GM; IC de escetamina, 1,8 mg/kg/h, no GK com volume correspondente ao GM diluído em Solução Salina 0,9%; IC de Solução Salina 0,9% no GC com volume correspondente ao GM.

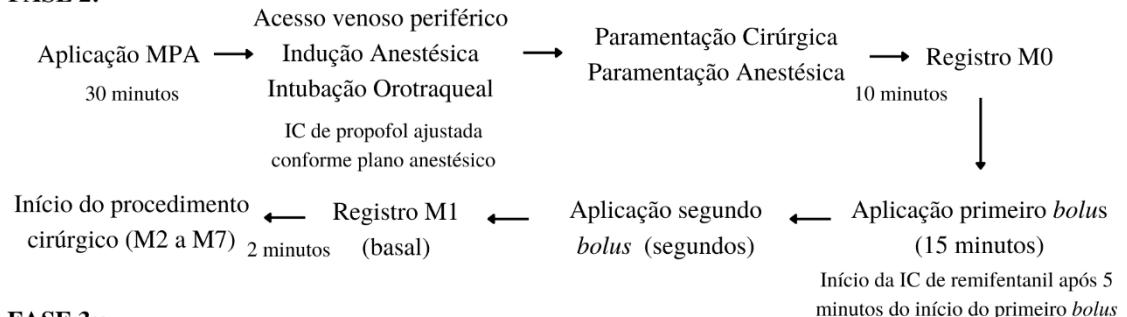
Restando 5 minutos do final da aplicação dos *bolus* tratamento de 15 minutos, era iniciado a assepsia cirúrgica e o procedimento cirúrgico era iniciado, cerca de, 2 minutos após a aplicação do segundo *bolus* (Figura 1). É importante salientar que, as três infusões (tratamento, remifentanil e propofol) ocorreram individualmente em cada acesso venoso.

**Figura 1** - Fluxograma metodológico do estudo dividido em Fase 1, 2 e 3. Após 30 minutos da aplicação da MPA era realizado o acesso venoso em cefálica para indução anestésica, seguido de intubação orotraqueal e conexão em sistema sem reinalação de gases (oxigênio 100%). Em sequência, ocorria a paramentação cirúrgica e anestésica (detalha ao longo do texto) e aguardava-se 10 minutos para registro de M0. Iniciava-se a primeira do primeiro *bolus* (detalhado ao longo do texto) com duração de 15 minutos (durante a aplicação iniciava-se a IC de remifentanil e antisepsia cirúrgica). Em sequência, a aplicação do segundo *bolus* (detalhado ao longo do texto), registro de M1 (basal) e início do procedimento cirúrgico (M2 a M7). Por fim, registrava-se tempo de cirurgia, tempo de extubação e avaliação de dor pós-operatória durante 24 horas.

#### FASE 1:



#### FASE 2:



#### FASE 3::



Fonte: elaborado pela autora (2022).

**Imagen 4** – A- Indução anestésica em felino do estudo. B - Intubação orotraqueal em felino do estudo. C - Os animais eram acoplados em sistema sem reinalação de gases, com oxigênio 100% e a PAS era monitorada por Doppler vascular. D - Durante aplicação de *bolus* de 15 minutos os animais eram mantidos com aquecimento de ar forçado em colchão. E - Acesso periférico bilateral em veias safenas mediais em felino do estudo. F - Realização de acesso venoso periférico em veia safena medial em felino do estudo.



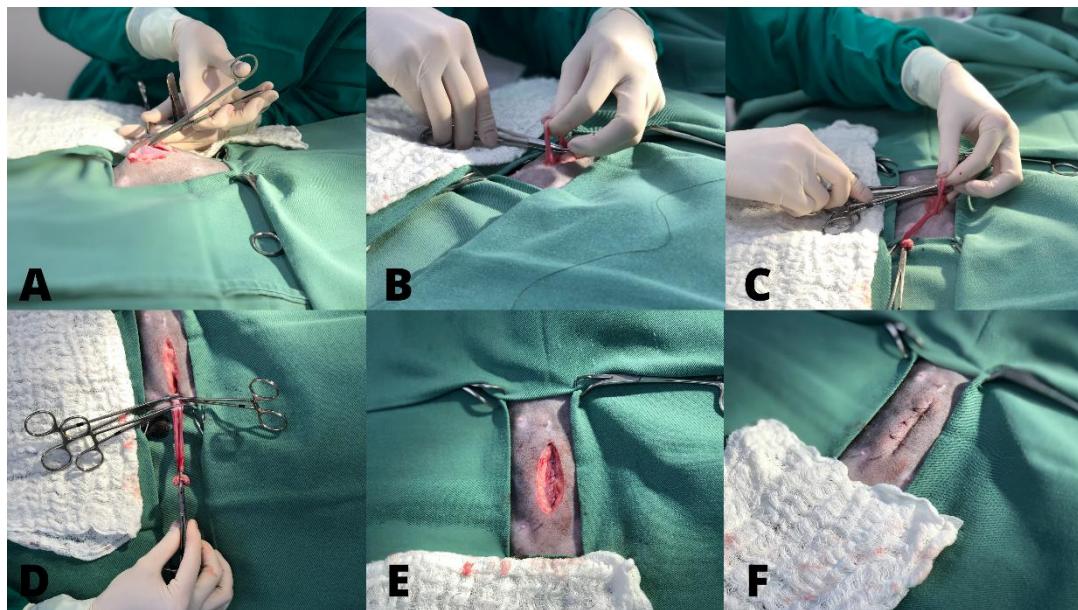
Fonte: autora (2022).

Durante todos os momentos registrados (M0 a M7) foram avaliados: FC (bpm) e saturação periférica de oxigênio ( $\text{SpO}_2$ ) (%) pela oximetria de pulso,  $f$  (ppm) e  $\text{EtCO}_2$  (mmHg) pela capnografia, através de sensor *sidestream*, T esofágica (°C) através de termômetro transesofágica, sendo todos através de Monitor multiparamétrico GE Helthcare® B650 (Datex-Ohmeda). Por fim, a pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg) através de Doppler vascular da Parks Medical®, modelo 811-B para uso veterinário, esfigmomanômetro aneroide e manguito cuja circunferência representava 40% da circunferência do membro torácico do animal e

#### 4.6 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

O procedimento cirúrgico foi realizado pelo mesmo cirurgião veterinário e auxiliar, ainda principiantes na realização do procedimento. Os momentos avaliados durante a cirurgia foram (Imagem 5): após a celiotomia (M2); pinçamento do pedículo ovariano direito (M3); pinçamento do pedículo ovariano esquerdo (M4); pinçamento da cérvix (M5); após a miorrafia (M6); após a dermorrafia (M7) (Imagem 5). Com a finalização do procedimento cirúrgico, todas as infusões eram cessadas e registrava-se o tempo cirúrgico e para extubação, ambos em minutos.

**Imagen 5** – Momentos de avaliação cirúrgica: A - Após a celiotomia (M2). B - Pinçamento do pedículo ovariano direito (M3). C - Pinçamento do pedículo ovariano esquerdo (M4). D - Pinçamento da cérvix (M5). E - Após a miorrafia (M6). F - Após a dermorrafia (M7).



Fonte: autora (2022).

#### 4.7 PADRONIZAÇÃO DE RESGATES DURANTE A ANESTESIA

Se durante M2 a M7, ao menos dois parâmetros (FC, *f* e/ou PAM) aumentassem em 20% em relação ao momento basal (M1) era realizado acréscimo na taxa de remifentanil de 0,05 µg/kg/min, ou seja, em ordem crescente: 0,25; 0,3; 0,35; 0,4; 0,45; 0,5 µg/kg/min e assim em sequência se necessário. O ajuste de taxa era realizado e cirurgião e auxiliar prosseguiam com o procedimento apenas com o retorno dos parâmetros abaixo do limite de resgate.

Quanto a avaliação do plano anestésico, como já dito anteriormente, a taxa inicial de propofol após a indução anestésica foi padronizada como 0,22mg/kg/min e, de acordo com Guedel (1937), era visado a ausência de reflexo palpebral medial e tônus mandibular com globo ocular rotacionado ventralmente, de maneira que a infusão de propofol era acrescida ou reduzida em 20%, estando o animal superficializando ou aprofundando, respectivamente, em relação ao plano anestésico. A avaliação do plano anestésico era realizada constantemente e alterado de acordo com a necessidade a qualquer momento.

Se durante o procedimento a FC atingisse valores abaixo de 90 bpm ocorreria intervenção com atropina (0,044 mg/kg, IV). Da mesma maneira, valores de PAS abaixo de 90 mmHg ocorreria a intervenção com efedrina (0,1 mg/kg, IV). Para valores de EtCO<sub>2</sub> acima de 45 mmHg era realizado ventilações manuais (10 movimento/minuto) até a normalização do parâmetro. De maneira similar, caso o animal apresentasse apneia era realizado ventilação manual (10 movimento/minuto) até que o animal apresentasse movimentos respiratórios espontâneos. Quaisquer intercorrências adicionais o animal seria excluído do estudo.

#### 4.8 AVALIAÇÃO DE DOR PÓS-OPERATÓRIA

Com a extubação os animais retornavam a sala de aclimatação e as avaliações de dor pós-operatória ocorreram 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a extubação. As avaliações eram realizadas através da EMAD U-B (Anexo A) (BRONDANI et al., 2011) e pela FGS (Anexo B) (EVANGELISTA et al., 2019; EVANGELISTA & STEAGALL, 2021). O mesmo avaliador principiante (com um ano de formação acadêmica) e cego aos tratamentos entrava silenciosamente na sala e aguardava alguns minutos antes de interagir com o animal para observar seu posicionamento e quais atividades o animal estava executando, enquanto ainda preso na gaiola. Em sequência, o avaliador se aproximava da gaiola para fazer a avaliação de expressão facial e, então, a gaiola era aberta e os animais eram estimulados a sair com alimentação seca ou úmida, petiscos e brinquedos para prosseguir com a avaliação. Caso o

animal estivesse se lambendo, tomando água, vocalizando ou dormindo seria aguardado até as atividades serem concluídas para realizar a análise de expressão facial.

As pontuações da FGS variam entre 0 (unidade de ação ausente), 1 (unidade de ação moderadamente presente ou incerteza da sua presença) e 2 pontos (unidade de ação obviamente presente). A FGS avalia a angulação das orelhas, abertura de olhos, relaxamento de focinho, posição de vibrissas e da cabeça em relação aos ombros. Assim, são 5 unidades de ação que variam entre 0 e 10 pontos, sendo recomendado o resgate analgésico com pontuação  $\geq 4$ .

Pela UMAD U-B são avaliados 10 tópicos correspondentes a avaliação psicomotora como postura, conforto, atitude e nível de atividade, além da reação a palpação de abdômen e ferida cirúrgica, bem como alterações fisiológicas como ingestão de alimento e expressão vocal da dor. Além disso, a aferição da PAS foi retirada das avaliações do presente estudo pela dificuldade/possibilidade de erro durante a mensuração. O escore total foi ajustado de acordo com os itens restantes, sendo que cada item apresenta 4 níveis crescentes em pontuação, sendo 0 pontos considerado a normalidade e 3 pontos alteração mais pronunciada. Retirando a avaliação da pressão arterial a pontuação varia entre 0 (ausência de dor) e 27 pontos (dor máxima) e recomenda-se intervenção analgésica com pontuação  $\geq 6$ .

Com a pontuação de resgate em pelo menos uma das escalas era administrado meloxicam (0,1 mg/kg), pela via subcutânea (SB), independente do resultado da outra escala. Todos os animais eram reavaliados após 15 minutos da aplicação, sendo que se o animal voltasse a ter pontuações de resgate ocorreria aplicação de morfina (0,1 mg/kg), pela via SB. Com intervenções adicionais, o animal seria excluído do estudo.

Ao final das 24 horas os animais que se apresentassem ativos, conscientes e se alimentando espontaneamente recebiam alta hospitalar e retornaram ao Hospital após 10 dias de pós-operatório para retirada de pontos de pele. Os animais foram encaminhados para casa com prescrição médica de meloxicam (0,05 mg/kg, SID), pela via oral durante 2 dias. Os tutores tiveram liberdade para entrar em contato com os responsáveis do estudo em relação a quaisquer dúvidas ou intercorrências. Alterações na prescrição médica para casa foram avaliadas conforme a individualidade de cada animal.

#### 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises e gráficos foram elaborados utilizando o software estatístico GraphPad Prism®, versão 9.3.0. Os dados são apresentados em médias e desvio padrão e todas as análises foram realizadas considerando o nível de significância de 95% ( $p < 0,05$ ).

Inicialmente, os dados passaram por teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Quando comparado os grupos ao longo dos mesmos momentos utilizou-se teste de ANOVA de uma via com pós teste de Tukey. Quando comparado os parâmetros vitais entre basal e os demais momentos foi utilizado o teste de ANOVA de duas vias com pós teste de Bonferroni.

Para verificar a ocorrência de resgates pós-operatórios foi utilizado o teste de Qui-quadrado. Para avaliar diferença de pontuação entre grupos foi utilizado teste ANOVA de uma via com pós teste de Tukey. Para verificar o tempo de ocorrência de resgates utilizando as escalas de dor foi utilizado a curva de sobrevida de teste de Log-rank. Por fim, para avaliar a concordância entre as escalas foi utilizado teste de Qui-Quadrado.

### 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cada grupo foi composto por 10 animais (GC = 10; GK = 10; GM = 10), totalizando 30. Todos os animais incluídos apresentaram os valores das variáveis sanguíneas pré-operatórias dentro dos limites de referência para a espécie. Quanto a idade (meses), não houve diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,546$ ): GC  $12,5 \pm 7,2$ ; GK  $14,6 \pm 8,2$ ; GM  $16,1 \pm 6,1$ . Da mesma maneira, não houve diferença estatística entre os pesos (kg) nos grupos ( $p = 0,841$ ): GC  $2,8 \pm 0,5$ ; GK  $2,9 \pm 0,3$ ; GM  $2,8 \pm 0,4$ . Um animal foi excluído do estudo durante o período de aclimatação por dificuldade de interação com o avaliador, demonstrando comportamento agressivo. Três animais foram excluídos do estudo e substituídos por falha metodológica durante a paramentação cirúrgica e anestésica.

Durante a execução do estudo, 3 animais (1 animal de cada grupo) apresentaram episódio de êmese após a aplicação da MPA. A administração de morfina comumente provoca náusea e vômito em gatos, principalmente em animais que não apresentam dor (ROBERTSON, 2008; MURRELL, 2011; STEAGALL et al., 2022). Clinicamente, a administração de acepromazina apresenta potencial antiemético em gatos, reduzindo os episódios de vômitos provocados pela morfina (MCKUNE & ROBERTSON apud LITTLE, 2012), fator contribuinte no presente estudo, em que um baixo número de animais (10%) apresentou êmese.

Decorrido o tempo de latência da MPA, era realizado o acesso venoso em cefálica para indução anestésica, não havendo diferença estatística entre os grupos em relação ao tempo (minutos) do procedimento ( $p = 0,280$ ): GC  $4,9 \pm 2,1$ ; GK  $3,7 \pm 2,2$ ; GM  $5,8 \pm 4,0$ . Após indução anestésica era iniciado a paramentação (minutos), em que o tempo foi menor no GK ( $8,1 \pm 3,0$ ) em comparação ao GC ( $11,2 \pm 4,3$ ) e GM ( $12,8 \pm 3,2$ ) ( $p = 0,020$ ).

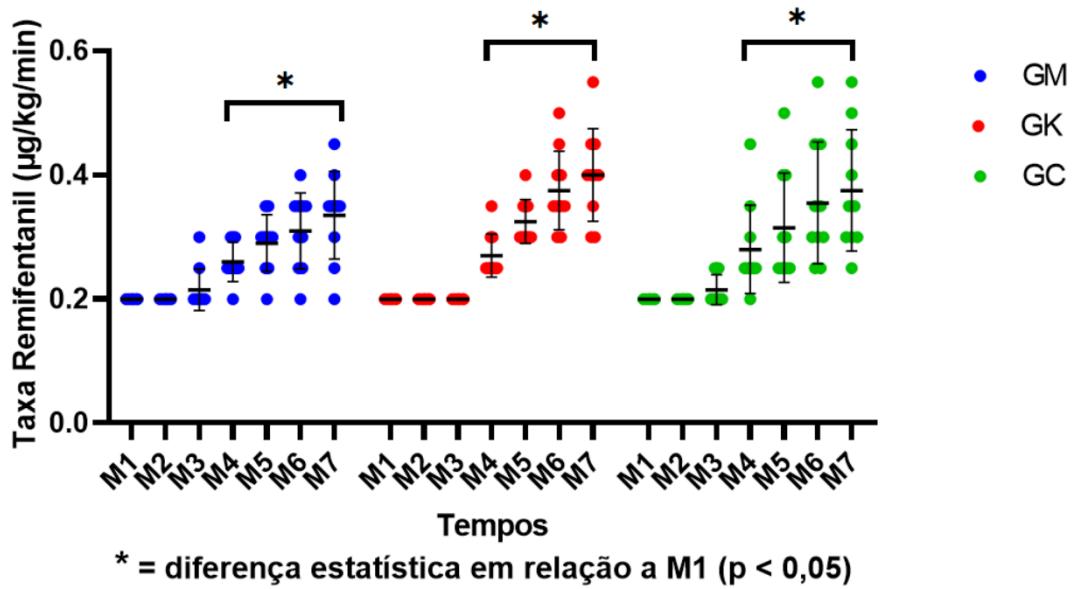
Não houve diferença estatística na dose de indução (mg/kg) de propofol ( $p = 0,093$ ): GC  $9,7 \pm 1,3$ ; GK  $9,4 \pm 1,8$ ; GM  $9,5 \pm 1,6$ . A utilização de acepromazina como pré-medicação parece não demonstrar alterações da dose de indução de propofol em felinos (BREARLY et al., 1988; HALL et al., 1999; CORREA et al., 2007). A combinação de acepromazina com opioide como MPA em felinos tende a gerar baixos níveis de sedação (COSTA et al., 2020). A escolha da MPA do presente estudo teve como objetivo uma ação branda e que não mascarasse os possíveis efeitos adjuvantes do sulfato de magnésio ou cloridrato de escetamina. Em outros estudos, a dose de indução com propofol parece variar muito entre estudos com gatos pré-medicados com acepromazina/opioide (WARNE et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2017; COSTA et al., 2020). Alguns estudos utilizando o mesmo protocolo pré-anestésico do presente estudo, tenderam a fixar a dose de indução com propofol em 5 mg/kg, sem mais detalhes sobre o processo (CÔRREA et al., 2019; CÔRREA et al., 2020). Gatos pré-medicados com acepromazina (0,03 mg/kg) e morfina (0,3 mg/kg) apresentaram doses de indução de propofol que variaram entre  $5,9 \pm 0,7$  e  $7,9 \pm 1,9$  mg/kg (STEAGALL et al., 2015).

A velocidade de aplicação pode ter influenciado no volume final de indução. Alguns estudos sem aplicação de MPA utilizaram dose fixa de 10 mg/kg de propofol, em 30 ou 60 segundos (TAMANHO et al., 2013; GEHRCKE et al., 2013; CATTAI et al., 2016), enquanto no presente estudo foi aplicado 1 mg/kg a cada 30 segundos, o que pode ter contribuído para o aumento da dose. Em estudo conduzido por Oliveira e colaboradores (2017), gatos pré-medicados com acepromazina (0,05 mg/kg) e metadona (0,3 mg/kg) foram induzidos com propofol na velocidade de 1,5 ou 5 mg/kg/min com dose final média de  $8,5 \pm 1,4$  e  $5,3 \pm 1,1$  mg/kg, respectivamente, diferindo estatisticamente entre os tratamentos e concluindo que a indução em taxa lenta pode não ser uma boa opção, afirmação que também pode ser aplicada ao presente estudo.

No presente estudo as taxas médias de remifentanil ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) entre os grupos não diferiram estatisticamente ( $p = 0,336$ ):  $0,28 \pm 0,05$ ,  $0,28 \pm 0,03$  e  $0,26 \pm 0,03$  em GC, GK e GM, respectivamente. Durante o procedimento cirúrgico, as taxas variaram de 0,2 a 0,55  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  no GC e GK e 0,2 a 0,45  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  no GM (Figura 2). De maneira geral, a grande

maioria dos animais de todo o estudo (77%) apresentou o primeiro resgate no coto esquerdo (M4), salvo por 2 animais do GM e 3 animais do GK que apresentaram o primeiro resgate no coto direito (M3), 1 animal do GC que apresentou resgate analgésico apenas na cérvix (M5) e 1 animal do GM que não apresentou alteração de taxa durante todo o procedimento. Desta maneira, pelo aumento de taxa ocorrer em sua maioria no M4, houve diferença estatística ( $p < 0,05$ ) entre M4 à M7 em relação a M1 (taxa inicial de  $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) em todos os grupos (Figura 2 e Tabela 1).

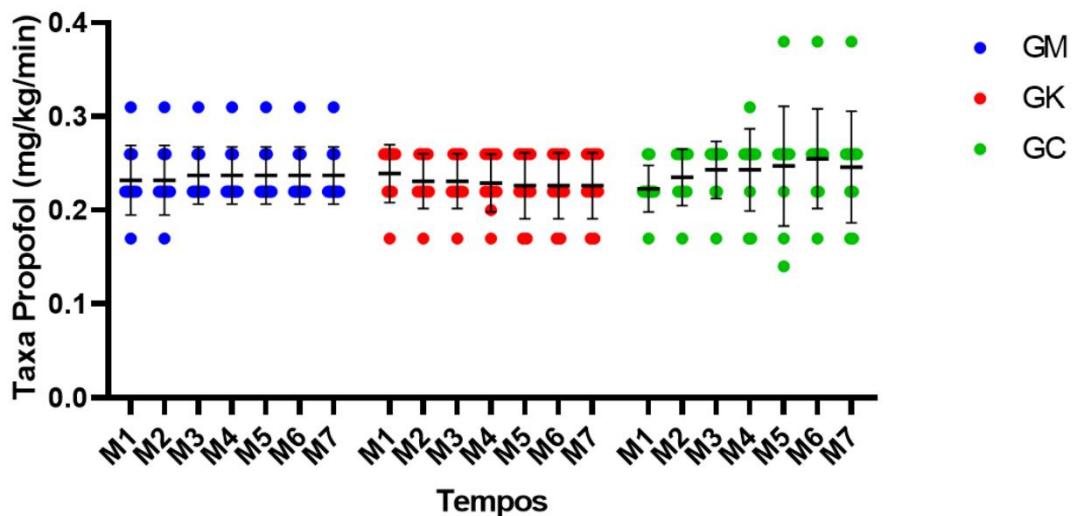
**Figura 2** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão das taxas de remifentanil ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) no GM, GK e GC, durante os momentos do estudo (M1 a M7), com diferença significativa entre M4 e M7 em relação a M1 (basal) em todos os grupos ( $p < 0,05$ ).



Fonte: autora (2022).

De maneira similar, as taxas médias de propofol ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ ) não diferiram estatisticamente entre os grupos ( $p = 0,716$ ):  $0,24 \pm 0,04$ ,  $0,23 \pm 0,03$  e  $0,24 \pm 0,03$  no GC, GK e GM, respectivamente. Não houve diferença estatística entre momentos de cada grupo, mantendo valores similares ao longo de todo o procedimento (Figura 3). Contudo, clinicamente as taxas médias durante os momentos de cirurgia (6 momentos) tenderam a ser menores no GK (6/6) e GM (4/6) em relação ao GC (Tabela 1). Desta forma, no presente estudo, aparentemente não houve redução significativa das taxas de propofol ou remifentanil com o uso de escetamina ou sulfato de magnésio.

**Figura 3** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão das taxas de propofol (mg/kg/min) no GM, GK e GC, durante os momentos do estudo (M1 a M7), sem diferença significativa entre todos os momentos ( $p > 0,05$ ).



Fonte: autora (2022).

O uso de opioides de ultracurta duração apresentam potencial para redução do requerimento de propofol na manutenção anestésica (CICEK et al., 2005). O remifentanil demonstra efeito sinérgico em associação com o propofol, reduzindo seu requerimento em até 50% em humanos (NIMMO et al., 2019). Em felinos, a combinação de fentanil, sufentanil ou alfentanil com propofol foi satisfatória em procedimentos cirúrgicos (MENDES & SELMI, 2003). Já o remifentanil nas taxas recomendadas de 6 a 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  promove analgesia com redução de 15-20% do requerimento de anestésicos inalatórios (STEAGALL et al., 2022). A taxa de remifentanil variou entre 0,2 e 0,27  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  em gatos anestesiados com propofol (0,3 mg/kg/min) para procedimento de ovariohisterectomia (CORREA et al., 2007), similar aos resultados de Padilha e colaboradores (2011) em que o remifentanil variou entre 0,2 e 0,28  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Em gatas submetidas ao procedimento de ovariohisterectomia, em infusão de propofol (0,4 mg/kg/min), o uso do remifentanil nas taxas de 0,1 ou 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  foi considerado suficiente para a realização do procedimento, quando comparado ao grupo controle (apenas IC de propofol 0,6 mg/kg/min) (MATA et al., 2010). Em estudo com gatos anestesiados com propofol em taxa variável e remifentanil em taxa fixa (0,25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ocorreu redução de 40,9% da taxa de propofol ( $0,13 \pm 0,07$  mg/kg/min com remifentanil e  $0,22 \pm 0,05$  mg/kg/min apenas propofol) (MARKS, 2017). Contudo, vale ressaltar que os animais permaneceram

anestesiados por 150 minutos e não foram submetidos a qualquer estímulo elétrico ou cirúrgico, o que pode contribuir para o aumento das taxas (CORREA et al., 2007).

Ainda, no estudo de Marks (2017) a redução da taxa de propofol aparentemente inicia-se com 30 minutos da infusão, o que corrobora com outros autores que demonstram que a taxa de propofol deve ser reduzida progressivamente ao longo do tempo de infusão, normalmente a partir de 30 minutos (PASCOE et al., 2006; GEHRCKE et al., 2013; COMASSETTO et al., 2015). No presente estudo a estimulação da paramentação associado ao breve período cirúrgico podem ter contribuído para a não verificação de possíveis reduções de taxas ao longo do tempo. Em outro estudo, a infusão de remifentanil ( $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) e cetamina ( $1,8 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$ ) demonstrou redução no requerimento de isoflurano em gatas submetidas a ovariohisterectomia, contudo, sem diferença estatística na redução do anestésico quando a infusão de remifentanil foi usada isoladamente na mesma taxa (STEAGALL et al., 2015).

Já os efeitos sedativos provocados pelo sulfato de magnésio estão relacionados com a redução no consumo de propofol e remifentanil em humanos (TELCI et al., 2002). Apesar de Peck e Meltzer (1916) terem alcançado depressão nervosa central suficiente na realização de diferentes procedimentos apenas como sulfato de magnésio, o fármaco, em altas doses, pode estar na verdade associado a depressão respiratória e cardíaca que provocaram um estado de hipóxia e indução de sedação (ALDRETE et al., 1968). Teoricamente, o sulfato de magnésio atua em diversos mecanismos que influenciam na anestesia, como nos receptores NMDA, na liberação de catecolaminas, redução da sensibilização nociceptiva periférica e estresse ao estímulo cirúrgico (SHIN et al., 2020; TSAOUSI et al., 2020). Essas seriam as explicações para o fármaco estar relacionado com a redução no requerimento de propofol e remifentanil em humanos (TELCI et al., 2002; WALIA et al., 2018; TSAOUSI et al., 2020) e alguns pontos podem ser considerados: as taxas escolhidas são normalmente transferidas de estudos em humanos para animais (ANAGNOSTOU et al., 2008; RIOJA et al., 2012) e mais estudos são necessários para possíveis ajustes. Essa informação vai de encontro com o número de participantes do estudo, que normalmente é maior em humanos (TELCI et al., 2002; WALIA et al., 2018; TSAOUSI et al., 2020), o que pode influenciar em uma diferença significativa entre grupos. Por fim, apesar da administração do sulfato de magnésio apresentar resultados conflitantes em diferentes espécies, a associação do fármaco com cetamina demonstrou efeito sinérgico e efetivo no controle nociceptivo agudo em ratos (SAVIC VUJOVIC et al., 2015) e, portanto, a associação pode ser explorada em diferentes espécies.

**Tabela 1-** Valores de média e desvio padrão de FC (bpm), StO<sub>2</sub> (%), *f* (mpm), EtCO<sub>2</sub> (mmHg), PAS (mmHg), T esofágica (°C) e taxas de propofol (mg/kg/min) e remifentanil (μg/kg/min) de cada momento (M0 a M7) do GC, GK e GM. A – Diferença estatisticamente significativa do basal (M1) (*p* < 0,05). B – Diferença estatisticamente significativa do M0 (*p* < 0,05). a ou b – Diferença estatisticamente significativa entre grupos no mesmo momento (*p* < 0,05).

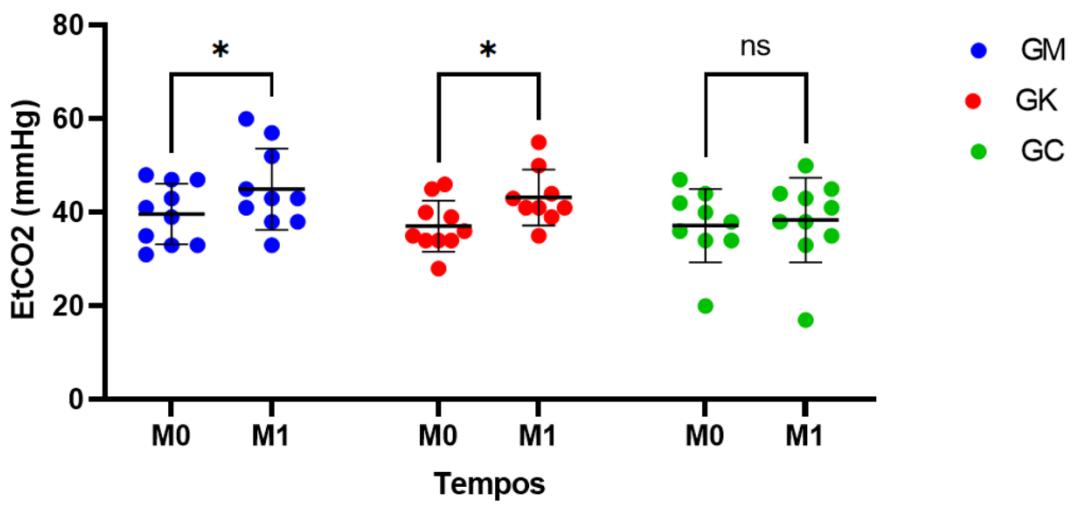
	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
FC (bpm)	GC	130,9 ± 16,95	119,1 ± 14,98	126,7 ± 16,92	162,1 ± 40,17	167,4 ± 42,26	<b>177,7 ± 45,15A</b>	<b>177,1 ± 43,48A</b>	<b>169,1 ± 34,67A</b>
	GK	134 ± 36,42	<b>109,5 ± 33,50B</b>	118,2 ± 39,43	<b>145,6 ± 38,86A</b>	<b>165,3 ± 43,31A</b>	<b>183,6 ± 34,31A</b>	<b>194,7 ± 37,08A</b>	<b>189,5 ± 34,13A</b>
	GM	147,1 ± 16,77	<b>117,0 ± 18,15B</b>	123,8 ± 16,17	<b>148,4 ± 23,14A</b>	<b>164,1 ± 35,36A</b>	<b>176,7 ± 33,94A</b>	<b>171,3 ± 32,50A</b>	<b>158,8 ± 25,45A</b>
	GC	96,3 ± 3,59	97,3 ± 2,54	96,5 ± 3,10	98,1 ± 2,38	<b>97,7 ± 1,34a</b>	97,9 ± 1,73	98,5 ± 1,58	98,5 ± 1,43
	GK	96,2 ± 3,08	96,5 ± 2,42	96,8 ± 2,15	98,1 ± 1,79	<b>99,2 ± 0,63Aab</b>	<b>98,6 ± 1,26a</b>	<b>98,7 ± 1,16a</b>	98,2 ± 1,75
	GM	98,9 ± 1,73	98,4 ± 1,96	97,1 ± 3,03	96,7 ± 1,70	<b>96,8 ± 1,03b</b>	<b>96,8 ± 1,40a</b>	<b>96,6 ± 1,84a</b>	97,0 ± 1,49
	GC	18,3 ± 4,95	<b>16,1 ± 4,75a</b>	16,9 ± 6,49	16,2 ± 8,09	16,8 ± 7,52	18,5 ± 7,98	16,1 ± 9,64	17,7 ± 5,14
	GK	17,8 ± 5,05	<b>9,8 ± 4,61Ba</b>	11,1 ± 3,18	13,5 ± 4,01	11,3 ± 1,49	13,2 ± 6,99	12,1 ± 6,72	12,4 ± 5,97
	GM	15,8 ± 3,97	13,2 ± 4,59	13,1 ± 3,25	<b>17,4 ± 3,92A</b>	16,4 ± 7,71	17,6 ± 6,74	15,5 ± 5,44	15 ± 5,01
EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	GC	37,2 ± 7,84	38,4 ± 9,05	37,2 ± 8,74	37,5 ± 10,86	<b>37,1 ± 7,71a</b>	34,1 ± 5,24	36,6 ± 9,37	<b>36,7 ± 8,06a</b>
	GK	37,1 ± 5,49	<b>43,2 ± 5,97B</b>	45,7 ± 6,15	46,0 ± 7,51	<b>46,7 ± 7,51a</b>	43,8 ± 10,89	46,6 ± 9,65	<b>47,2 ± 6,82a</b>
	GM	39,7 ± 6,46	<b>45,0 ± 8,72B</b>	45,3 ± 9,92	42,2 ± 8,44	43,9 ± 9,33	42,6 ± 10,38	44,5 ± 11,92	43,8 ± 11,27
PAS (mmHg)	GC	93,2 ± 27,25	91,3 ± 32,71	100,5 ± 35,73	126,9 ± 46,79	<b>132,8 ± 43,47A</b>	130,3 ± 51,73	115,4 ± 39,78	110,7 ± 32,31
	GK	92,7 ± 20,46	86,2 ± 20,78	93,2 ± 30,50	113,9 ± 40,14	<b>125,6 ± 50,22A</b>	128,6 ± 49,94	<b>121,0 ± 31,03A</b>	110,4 ± 37,83
	GM	99,0 ± 23,54	92,9 ± 23,76	95,0 ± 23,37	<b>125,4 ± 36,29A</b>	<b>133,8 ± 43,68A</b>	<b>140,3 ± 42,24A</b>	<b>127,0 ± 34,86A</b>	<b>117,2 ± 29,74A</b>

T (°C)	GC	37,8 ± 0,50	<b>37,5 ± 0,53B</b>	37,3 ± 0,60	<b>37,3 ± 0,56A</b>	<b>37,1 ± 0,55A</b>	<b>37,1 ± 0,57A</b>	<b>37,1 ± 0,52A</b>	<b>37,1 ± 0,53A</b>
	GK	37,6 ± 0,69	37,5 ± 0,98	37,4 ± 0,94	<b>37,3 ± 0,89A</b>	<b>37,2 ± 0,86A</b>	<b>37,2 ± 0,84A</b>	37,2 ± 0,71	37,3 ± 0,72
	GM	37,6 ± 0,48	<b>37,3 ± 0,51B</b>	37,2 ± 0,51	<b>37,0 ± 0,55A</b>	<b>37,0 ± 0,59A</b>	<b>36,9 ± 0,58A</b>	<b>37,0 ± 0,54A</b>	<b>37,0 ± 0,53A</b>
Taxa propofol (mg/kg/min)	GC	0,23 ± 0,04	0,22 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,24 ± 0,04	0,25 ± 0,06	0,26 ± 0,05	0,25 ± 0,06
	GK	0,24 ± 0,04	0,24 ± 0,03	0,23 ± 0,03	0,23 ± 0,03	0,23 ± 0,03	0,23 ± 0,04	0,23 ± 0,04	0,23 ± 0,04
	GM	0,23 ± 0,03	0,23 ± 0,04	0,23 ± 0,04	0,24 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,24 ± 0,03
Taxa remifentanil (μg/kg/min)	GC	-	0,20 ± 0,00	0,20 ± 0,00	0,22 ± 0,02	<b>0,28 ± 0,07A</b>	<b>0,32 ± 0,09A</b>	<b>0,36 ± 0,10A</b>	<b>0,38 ± 0,10A</b>
	GK	-	0,20 ± 0,00	0,20 ± 0,00	0,20 ± 0,00	<b>0,27 ± 0,03A</b>	<b>0,33 ± 0,04A</b>	<b>0,38 ± 0,06A</b>	<b>0,40 ± 0,07A</b>
	GM	-	0,20 ± 0,00	0,20 ± 0,00	0,22 ± 0,03	<b>0,26 ± 0,03A</b>	<b>0,29 ± 0,05A</b>	<b>0,31 ± 0,06A</b>	<b>0,34 ± 0,07A</b>

Fonte: desenvolvido pela autora (2022).

Em relação ao EtCO<sub>2</sub>, cada grupo apresentou como média final  $36,8 \pm 1,33$ ,  $45,6 \pm 1,52$  e  $43,9 \pm 1,16$  mmHg no GC, GK e GM, respectivamente, com diferença estatística entre grupos ( $p < 0,0001$  entre GC e GK ou GM e p < 0,0230 entre GK e GM). Os valores de EtCO<sub>2</sub> foram significativamente menores no GC em comparação ao GK em M4 e M7 (p = 0,340 e p = 0,203, respectivamente) (Tabela 1). A f clinicamente reduziu após a indução anestésica e continuou regredindo após os 15 minutos entre M0 e M1 (período dos *bolus* de tratamento e início da infusão de remifentanil), com redução significativa apenas no GK (p < 0,0001), associado ao aumento significativo de EtCO<sub>2</sub> no GK (p = 0,0052) e GM (p = 0,0104). A f manteve-se sempre constante ao longo de todos os momentos de cirurgia, com aumento significativo apenas em M3 comparado ao M1 no GM (p = 0,0032) (Tabela 1). A SpO<sub>2</sub> permaneceu estável ao longo de todos os momentos em todos os grupos, com diferença significativa entre as médias finais do GK e GM (p = 0,0442):  $97,8 \pm 0,71$ ,  $98,0 \pm 1,00$  e  $97,1 \pm 0,62$  % no GC, GK e GM, respectivamente.

**Figura 4** - Representação gráfica dos valores de média e desvio padrão de EtCO<sub>2</sub> de cada grupo, comparando M0 e M1. GM e GK apresentaram aumento significativo de EtCO<sub>2</sub> em M1 (p = 0,0104 e 0,0052, respectivamente). Não houve diferença estatística entre M0 e M1 no GC (p > 0,9999).



\* = diferença estatística em relação entre momentos (p < 0,05)  
ns = sem diferença estatística entre momentos

Fonte: autora (2022).

O magnésio atua como um bloqueador neuromuscular pré-sináptico, provocando relaxamento muscular e, consequentemente, depressão respiratória (MATHEW et al., 2010). Por essa razão, em humanos a overdose de magnésio está relacionada a fraqueza muscular, paralisia e parada cardiopulmonar em situações extremas, que normalmente irão ocorrer quando

os níveis séricos de magnésio atingem valores entre 20 e 34 mg/dL em adultos e 12 mg/dL em crianças (MATHEW et al., 2010; BITTAR & GUERRA, 2012). Assim, a aplicação do sulfato de magnésio no tratamento da eclampsia, asma aguda e tétano em humanos deve ser realizada com cautela e monitoração, avaliando possíveis mudanças na  $f$  (MATHEW et al., 2010; BITTAR & GUERRA, 2012; PADDA et al., 2021). Em cães, arritmia e hipotensão foram detectados após doses cumulativas de 3,9 mEq/kg e óbito com doses cumulativas entre 5,9 à 10,9 mEq/kg (NAKAYAMA et al., 1999). Já quando utilizado em humanos no intraoperatório, as taxas estipuladas tendem a elevar os valores séricos acima dos limites máximos de referência, contudo sem atingir níveis tóxicos (SILVA FILHO et al., 2021).

Apesar de as médias finais de EtCO<sub>2</sub> de cada grupo no presente estudo terem se mantido dentro ou próximas do limite superior estipulado no estudo, o uso da ventilação mecânica no manejo da hipercapnia é ferramenta útil em felinos hipoventilados (DONALDSON & BARFIELD, 2020). A hipoventilação provoca a hipercapnia, que é controlada através do volume alveolar, este o produto da frequência respiratória e volume corrente, com redução do espaço morto (HOPPER & POWELL, 2013). A hipercapnia em felinos pode ser definida por valores de EtCO<sub>2</sub> > 45 mmHg (NIYATIWATCHANCHAI & THENGCH AISRI, 2020). Agentes tipicamente utilizados na anestesia, principalmente os opioides, provocam redução da atividade do centro respiratório, de maneira que quando a hipercapnia se torna severa (EtCO<sub>2</sub> > 60mmHg) e não consegue ser revertida a ventilação mecânica é recomendada (HOPPER & POWELL, 2013; BALAKRISHNAN & TONG, 2019). Em humanos, a administração de 0,1 mg/kg/min de propofol resultou na redução de 40% do volume corrente e aumento de 20% da  $f$  (GOODMAN et al., 1987). A administração de propofol está correlacionada com depressão respiratória em felinos (PASCOE et al., 2006).

Em estudo conduzido por Selmi e colaboradores (2005), gatos pré-medicados com cetamina (3 mg/kg) e midazolam (0,3 mg/kg) foram induzidos com propofol e mantidos em regime de IC do fármaco nas taxas de 0,1 e 0,3 mg/kg/min. Os animais que receberam 0,3 mg/kg/min apresentaram valores de EtCO<sub>2</sub> de até 70 mmHg, estando acima de 50 mmHg durante toda o período de infusão. Em outro estudo, a IC com propofol em taxa fixa (0,3 mg/kg/min) apresentou quadros de apneia em felinos (COMASSETTO et al., 2015).

O uso de propofol em associação com opioides demonstra incremento da depressão respiratória e hipercapnia em felinos de maneira dose dependente (PASCOE et al., 2006; MATA et al., 2010; PADILHA et al., 2011). Opioides de ultracurta duração como o remifentanil são potentes agentes depressores respiratórios e o uso de ventilação mecânica em

pacientes anestesiados com propofol e remifentanil é recomendado (GLASS et al., 1999; MURRELL et al., 2005; PADILHA et al., 2011). Gatos anestesiados com propofol em taxa variável e remifentanil em taxa fixa ( $0,25 \mu\text{g/kg/min}$ ) apresentaram 50% redução da *f* após a indução, com valores menores que animais apenas com infusão de propofol (MARKS et al., 2017). Quando felinos foram anestesiados para ovariohisterectomia com IC de propofol ( $0,3 \text{ mg/kg/min}$ ) e remifentanil (ajustável) ou remifentanil ( $20 \mu\text{g/kg/h}$ ) e cetamina ( $1,8 \text{ mg/kg/h}$ ) sob anestesia geral de isoflurano, os valores de EtCO<sub>2</sub> foram similares entre si e dentro da faixa de normalidade, devido ao controle de ajuste mecânico da ventilação (CORREA et al., 2007; STEAGALL et al., 2015). Apesar da hipoventilação provocada pelos opioides, a ventilação espontânea ou assistida são possibilidades viáveis (MATA et al., 2010; PADILHA et al., 2011), com monitoração adequada para possíveis intervenções.

No presente estudo, a FC e PAS apresentaram-se com médias finais estáveis, sem diferença estatística entre os grupos: FC ( $p = 0,846$ ) de  $157,0 \pm 24,04$ ,  $158,1 \pm 34,49$  e  $151,4 \pm 23,12 \text{ bpm}$  e PAS ( $p = 0,612$ ) de  $115,4 \pm 15,72$ ,  $111,3 \pm 16,14$  e  $118,8 \pm 18,43 \text{ mmHg}$  no GC, GK e GM, respectivamente). Quando se comparou a FC e a PAS de M1 em relação aos outros momentos, houve diferença estatística em praticamente todos os momentos ( $p < 0,05$ ) (Tabela 1). Um animal do GK apresentou hipotensão ( $62 \text{ mmHg}$ ) durante M1, com intervenção de efedrina ( $0,1 \text{ mg/kg, IV}$ ), com resultado positivo (PAS  $> 90 \text{ mmHg}$ ).

Apesar de o propofol ser um agente lipofílico caracterizado pelo seu rápido efeito de ação, distribuição e eliminação, a estabilidade hemodinâmica é comprometida de maneira dose-dependente, com significativa redução da pressão arterial pela diminuição da resistência vascular periférica e depressão do miocárdio (MUIR & GADAWSKI, 1998; AGUIAR et al., 2000; CATAI et al., 2016). Em gatos, a indução e manutenção anestésica com propofol ( $6,6 \text{ mg/kg}$  seguido de  $0,22 \text{ mg/kg/min}$ ) demonstrou estabilidade hemodinâmica (ILKIEW & PASCOE, 2003). O uso de acepromazina como pré-medicação pode influenciar nos resultados cardiovasculares, diminuindo a pressão arterial pelo bloqueio de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos periféricos (PEREIRA et al., 2004; CORREA et al., 2007).

Opioides  $\mu$ -agonistas podem promover bradicardia e hipotensão pela estimulação vagal e redução do tônus simpático. Felinos anestesiados com propofol e remifentanil para procedimento de ovariohisterectomia apresentaram bradicardia (menor registro de  $68 \text{ bpm}$ ) e hipotensão (menor registro PAM de  $49 \text{ mmHg}$ ) (CORREA et al., 2007). Contudo, quando altas doses de opioides  $\mu$ -agonistas são administradas em felinos o oposto parece ocorrer, com excitação e estimulação simpática (FERREIRA et al., 2009).

A IC de remifentanil ou cetamina demonstraram induzir estimulação simpática em gatos, resultando no aumento da frequência cardíaca e pressão arterial (PYPENDOP et al., 2008; PASCOE et al., 2007). Tal ação poderia contribuir para minimizar os efeitos depressores provocados pela infusão de propofol (MUIR & GADAWSKI, 1998; AGUIAR et al., 2000; CATAI et al., 2016). Por outro lado, o magnésio previne a liberação de catecolaminas na medula adrenal e terminais adrenérgicos, produzindo vasodilatação coronariana, redução da FC e, em altas doses, atenua a vasoconstrição provocada por vasopressinas, de maneira que se torna uma molécula de interesse no controle da hipertensão em humanos (JEE et al., 2009; VICKOVIĆ et al., 2016; MISGANAW et al., 2021). Apesar das diferenças de efeitos de ação entre as moléculas não houve diferença na FC ou PAS entre os grupos, ocorrendo aumento significativo de ambos os parâmetros em determinados momentos cirúrgicos (Tabela 1). O aumento de ambos os parâmetros pode estar relacionado com o estímulo cirúrgico (CORREA et al., 2007; PADILHA et al., 2011; MACHADO et al., 2017).

Em relação a temperatura esofágica no presente estudo, a comparação entre M1 e os demais momentos, de maneira geral, demonstrou redução significativa ( $p < 0,05$ ), exceto no M6 e M7 do GK em que não houve diferença estatística ( $p = 0,2249$  e  $> 0,9999$ , respectivamente). Os animais apresentam redução de temperatura mais proeminente com a abertura da cavidade, além disso, durante a execução de M1 permaneciam imóveis e sem estímulos, o que contribui para a hipotermia. Contudo, as médias finais de cada grupo apresentaram valores aceitáveis para a espécie:  $37,2 \pm 0,13$ ,  $37,3 \pm 0,11$  e  $37,1 \pm 0,15$  °C no GC, GK e GM, respectivamente. Houve diferença estatística entre as médias finais do GK e GM ( $p = 0,0056$ ). Um animal do GK apresentou temperatura esofágico menor que todos os demais animais do estudo, em M0 com 36 °C que variou entre 35 e 35,5 °C durante o procedimento. A acepromazina induz a hipotermia como resultado da vasodilatação periférica, além de interferir na termorregulação central (MUIR et al., 2000). A hipotermia pode reduzir o clearance de anestésicos intravenosos, o que pode provocar um prolongado tempo de recuperação (LENHARDT et al., 1997). Por fim, no que se refere a tempo cirúrgico (minutos) não houve diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,194$ ): GC  $23,4 \pm 3,1$ ; GK  $21,5 \pm 3,4$ ; GM  $21,0 \pm 2,4$ .

Em relação aos resgates analgésicos pós-operatórios, não houve diferença entre os grupos em ambas as escalas: 3 animais do GC, 3 animais do GM e 4 animais do GK obtiveram pontuação de resgate pela EMAD U-B. Apenas 1 animal do GM apresentou resgate pela FGS em conjunto com a EMAD U-B. Pelo teste de Qui-Quadrado não houve diferença significativa

entre grupos para resgates pela EMAD U-B ( $p = 0,861$ ) e pela FGS ( $p = 0,355$ ). Todos os animais tiveram apenas um resgate (com meloxicam), sem intervenções adicionais (que teriam ocorrido com morfina), ou seja, todos os animais do estudo que resgataram atingiram a pontuação necessária apenas uma vez.

Ainda, comparando a pontuação mais alta de cada animal de cada grupo (12, 9 e 12 pontos no GC, GK e GM, respectivamente), pelo teste de ANOVA de uma via com pós teste de Tukey, não houve diferença significativa entre os grupos pela EMAD U-B ( $p = 0,986$ ) e pela FGS ( $p = 0,622$ ), ou seja, a pontuação foi semelhante entre os grupos. Pela curva de sobrevida de teste de Log-rank, para avaliar se o tempo em que os resgates aconteceram foi diferente entre os grupos em cada escala não houve diferença significativa pela EMAD U-B ( $p = 0,863$ ), assim como, não houve diferença significativa pela FGS ( $p = 0,367$ ).

Apesar o sulfato de magnésio não demonstrar resultados positivos no controle analgésico em cães (RIOJA et al., 2012) e pela ausência de estudos envolvendo felinos, quando avaliado por diferentes metodologias, estudos randomizados em humanos sugerem que o uso do sulfato de magnésio reduz significativamente a intensidade da dor pós-operatória, reduzindo o uso de analgésicos em cirurgias urogenitais, ortopédicas e cardíacas (GUO et al., 2015). O uso do sulfato de magnésio demonstrou promover analgesia e reduzir o requerimento de morfina em pacientes submetidos a histerectomia (JARAHZADEH et al., 2016), além de reduzir o consumo de propofol em cirurgias de coluna (SRIVASTAVA et al., 2016). Da mesma maneira, a IC de cetamina demonstra efeitos positivos no controle de dor pós-operatório em gatas submetidas a ovariohisterectomia eletiva (CORRÊA et al., 2021).

Através do teste de Qui-Quadrado foi avaliado a relação de concordância entre os resultados das duas escalas e não houve significância, ou seja, as escalas não apresentaram resultados associados ( $p = 0,150$ ), em que 30% dos animais (9/30) não obtiveram o mesmo resultado de resgates com as duas escalas. Dos animais que resgaram em todos o estudo (10/30) apenas 1 animal (GM) apresentou pontuação de resgate em ambas as escalas com 4 pontos na FGS. Dos animais com pontuação de resgate pela EMAD U-B, 4 apresentaram pontuação 0, 3 pontuação 3 e 2 animais pontuação 2 pela FGS. Enquanto a EMAD U-B apresentou grande variedade de itens pontuados ao longo dos animais do estudo a FGS apresentou em sua maioria pontuações em focinho e bigodes, com abertura dos olhos na sequência.

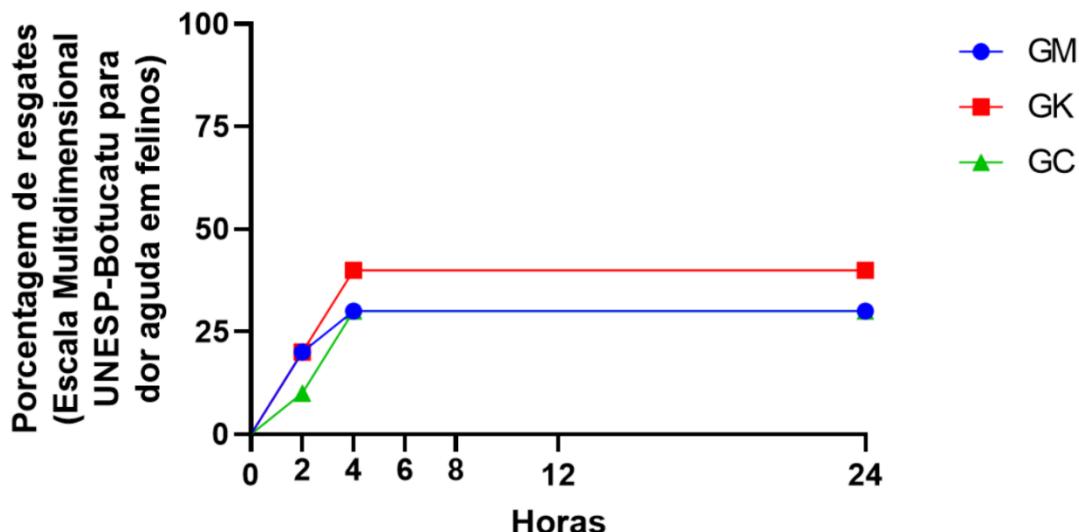
Em felinos, alterações comportamentais por dor podem ser demonstradas de maneira muito sutil a depender de sua personalidade ou relação prévia a dor (LAMONT, 2002;

BRONDANI et al., 2011). Uma série de características comportamentais podem sugerir dor em gatos, destacando-se alteração de sua postura, proteção ou lambedura excessiva na área dolorosa e, ainda, possíveis alterações na expressão facial, principalmente semicerrar os olhos (LAMONT, 2002; ROBERTSON, 2008; BRONDANI et al., 2009; BRONDANI et al., 2011). Na opinião da autora, no presente estudo a alteração na abertura dos olhos foi o principal destaque pela FGS pois, apesar de focinho e bigodes terem sido mais frequentes, estes alternavam-se constantemente durante o período de aclimatação.

Em estudo conduzido por Watanabe e colaboradores (2020), a presença do avaliador durante as gravações de pós-operatório, apesar de não significativo, demonstrou redução em 51,7% dos escores pela FGS, em gatos submetidos a procedimentos dentários. Ainda não há informações se períodos prolongados de aclimatação ou a presença de avaliadores alterariam as pontuações da FGS (WATANABE et al., 2020). Uma das possibilidades para pontuações faciais reduzidas no presente estudo pode estar relacionada com o período de aclimatação, visto que os animais podem ter associado positivamente a presença dos avaliadores, momento em que recebiam alimento, interação social e podiam andar/explorar o ambiente.

A FGS é uma ferramenta em ampla ascensão com confiabilidade e aplicação clínica (EVANGELISTA et al., 2019; EVANGELISTA et al., 2020; EVANGELISTA & STEAGALL, 2021). A associação de alterações na expressão facial com demais características comportamentais analisadas por escalas multidimensionais auxilia no refinamento da avaliação, através de parâmetros com alto índice de confiabilidade como postura, atividade e reações a palpação na ferida cirúrgica (BRONDANI et al., 2011; HOLDEN et al., 2014). Ainda assim, pela individualidade de cada animal, não existem sinais patognomônicos indicativos da severidade da dor, dificultando a quantificação da intensidade do fenômeno (MEROLA & MILLS, 2016).

**Figura 5** - Representação gráfica da porcentagem de resgates analgésicos pela EMAD U-B, com 4 resgates no GK e 3 resgates no GC e GM cada, sem diferença estatística entre grupos ( $p = 0,861$ ) pelo teste de Qui-Quadrado.



autora (2022).

Fonte:

O tempo de extubação (minutos) do presente estudo, não apresentou diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,192$ ):  $3,1 \pm 2,5$ ,  $5,1 \pm 3,2$  e  $3,5 \pm 1,6$  no GC, GK e GM, respectivamente. Além disso, as avaliações pós-operatórias iniciaram-se a partir de 1 hora da extubação, devido ao curto tempo de analgesia residual promovido pelo remifentanil. Quanto as avaliações, apenas 1 animal do GC apresentou-se ainda sedado durante a primeira hora pós-extubação o que dificultou a avaliação de dor, contudo, esse animal urinou e defecou nesse momento, apesar de demonstrar dificuldade de movimentação. O mesmo animal resgatou (10 pontos pela Escala Multidimensional UNESP-Botucatu) após 4 horas da extubação.

Apesar do tempo de recuperação após IC de propofol ser maior no gato que em outras espécies (GEHRCKE et al., 2013), a associação com remifentanil reduz esse período com maior estabilidade hemodinâmica (PASCOE et al., 2006; CORREA et al., 2007; MARKS 2017; MATA et al., 2010). Gatas anestesiadas para ovariohisterectomia com propofol (0,3 mg/kg/min) apresentaram menor tempo de extubação quando receberam infusão de remifentanil comparado ao alfentanil (PADILHA et al., 2011). Já quando remifentanil ou cetamina são infundidos de maneira prolongada (por até 12 horas) a recuperação pode tornar-se prolongada (PASCOE et al., 2007; FERREIRA et al., 2009), diferente de quando são infundidos apenas durante a realização de ovariohisterectomia eletiva (STEAGALL et al., 2015). Da mesma maneira, quando utilizado em taxas anestésicas, o sulfato de magnésio não

altera o tempo de recuperação e auxilia na estabilidade hemodinâmica durante esse período (GAO et al., 2020; SHIN et al. 2020).

No presente estudo, de maneira geral, todos os animais apresentaram recuperação similar, em que na primeira hora pós-extubação apresentavam-se ativos e conscientes, apesar de mais letárgicos no nível de atividade, contudo, na segunda hora a grande maioria apresentava-se consciente e com o seu comportamento natural sendo demonstrado.

## 6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo foi composto por fêmeas jovens/adultas e, apesar de todos os critérios de inclusão e exclusão terem sido rigorosamente respeitados, muitos desses animais foram adotados pelos seus tutores na fase adulta, desta forma, não podemos ter certeza se todos os animais eram nulíparos. Fêmeas com histórico de gestação podem apresentar maior relaxamento de ligamentos uterinos, o que pode contribuir para redução dos estímulos algícos e consequentemente dos requerimentos de anestésicos e analgésicos durante a execução do procedimento.

O tempo que os animais permaneciam anestesiados durante o estudo (paramentação + *bolus* + procedimento cirúrgico) pode não ter sido suficiente para verificar a redução das taxas de propofol, como descrito na literatura. O tempo total do procedimento como um todo, perdurou em média por 50 minutos, sendo em média os últimos 20 minutos dedicados ao procedimento cirúrgico, enquanto no período de paramentação os animais eram muito estimulados, seguido do período de *bolus* já sem estimulação, momento em que eram realizadas tentativas de redução de taxas, ainda sem êxito, possivelmente pelo curto tempo de infusão.

Houve diferença estatística na leitura de SpO<sub>2</sub> entre grupos em momentos pontuais ao longo do procedimento cirúrgico, possivelmente porque o suporte do sensor encaixado na língua desses animais pressionou a região, causando isquemia. O ideal seria retirar o sensor e reajustá-lo a cada leitura.

Até o presente momento, não existem evidências de estudos com o uso de sulfato de magnésio em gatos para analgesia/anestesia, dessa maneira, a escolha da dose de *bolus* e IC foi

baseada em relatos profissionais, sem embasamento literário. Através de estudos pilotos, foi confirmado a segurança na escolha de tais taxas.

A falta de correlação de resgates analgésicos pós-operatórios entre a Escala Multidimensional UNESP-Botucatu para dor aguda em felinos e a Escala Facial Felina pode estar atrelado a baixa familiaridade dos avaliadores com a escala facial, recomenda-se mais estudos correlacionando as duas escalas.

## 7. CONCLUSÕES

O protocolo de AIT com propofol e remifentanil associado ou não ao sulfato de magnésio ou cloridrato de escetamina demonstrou-se seguro e eficaz na realização de ovariohisterectomia eletiva em gatas, no entanto, a adição do sulfato de magnésio ou cloridrato de escetamina não promoveu redução significativa nas taxas de propofol ou remifentanil e, tão pouco, demonstrou diferença na analgesia pós-operatória. Recomenda-se estudos para análise em diferentes metodologias ou modelos experimentais para definição de taxas na espécie.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

ADRIAN D. et al. **Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options.** Veterinary Journal, v.230, p.52-61, 2017.

AGUIAR A. J. et al. **Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.28, n.4, p.220-224, 2001.

ALBRECHT, E. et al. **Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis.** Anaesthesia, v.68, n.1, p.79-90, 2012.

AL-RIFAI Z.; MULVEY D. **Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions.** BJA Education, v.16, n.3, p.92–97, 2016.

ALTUN D.; EREN G.; ÇETİNGÖK.; HERGÜNSEL G. O.; Ç. Z. **Can we use magnesium for sedation in the intensive care unit for critically ill patients: Is it as effective as other sedatives?** Ağrı Dergisi: The Turkish Society of Algology, v.31, n.2, p.86-92, 2019.

AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION. **U.S. pet ownership statistics.** <https://www.avma.org/resources-tools/reportsstatistics/us-pet-ownership-statistics> (2020, acessado em 10 de julho de 2022).

ANAGNOSTOU T. L et al. **Thiopental and halothane dose-sparing effects of magnesium sulphate in dogs.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.35, n.2, p.93-99, 2008.

ANDRESS J.L.; DAY T.K.; DAY D.G. **The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells.** Veterinary Surgery, v.24, n.3, p.277-282, 1995.

BAKER M. T.; NAGUIB, M. **Propofol: the challenges of formulation.** Anesthesiology, n.103, p.860-876, 2005.

BALAKRISHNAN A.; TONG C. W. **Clinical Application of Pulmonary Function Testing in Small Animals.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v.50, n.2, p.273-294, 2020.

BATTERSHILL A. J.; KEATING G. M. **Remifentanil: a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit.** Drugs, v.66, n.3, p.365-85, 2006.

BEGON S. et al. **Magnesium increases morphine analgesic effect in different experimental models of pain.** Anesthesiology, V.96, p.627–32, 2002.

BEIER S. L. et al. **Effect of remifentanil on requirements for propofol administered by use of a target-controlled infusion system for maintaining anesthesia in dogs.** American Journal of Veterinary Research, v.70, n.6, p.703-709, 2009.

BENITO J. et al. **Analgesic efficacy of intraperitoneal administration of bupivacaine in cats.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.18, n.11, p.906–912, 2016.

BERGADANO A. et al. **Plasma levels of a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effect on single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs.** The Veterinary Journal, v.182, n.2, p.252–260, 2009.

- BITTAR T. M. B.; GUERRA S. D. **Uso do sulfato de magnésio venoso para tratamento da asma aguda grave da criança no pronto-socorro.** Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v.24, n.1, p.86-90, 2012.
- BREARLEY J. C.; KELLAGHER, R. E. B.; HALL, L. W. **Propofol anaesthesia in cats.** Journal of Small Animal Practice, v.29, p.315-322, 1988.
- BRONDANI J. T. et al. **Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.11, n.6, p.420–429, 2009.
- BRONDANI J. T.; LUNA S. P.; PADOVANI C. R. **Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats.** American Journal of Veterinary Research, v.72, n.2, p.174-183, 2011.
- BROWN E. N.; PAVONE K. J.; NARANJO M. **Multimodal General Anesthesia.** Anesthesia & Analgesia, v.127, n.5, p.1246-1258, 2018.
- BUISMAN M. et al. **The influence of demeanor on scores from two validated feline pain assessment scales during the perioperative period.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.44, n.3, p.646–655, 2017.
- BUISMAN M. et al. **Effects of ketamine and alfaxalone on application of a feline pain assessment scale.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.18, n.8, p.643–651, 2015.
- CASCELLA M.; VAQAR S. **Hypermagnesemia.** Em: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
- CASCONE S. et al. **Pharmacokinetics of Remifentanil: a three-compartmental modeling approach.** Translational Medicine UniSa, v.2, n.7, p.18-22, 2013.
- CASSIDY M. K.; HOUSTON, B. J. **In vivo capacity of hepatic and extrahepatic enzymes to conjugate phenol.** Drug Metabolism and Disposition, v.12, p.619-24, 1984
- CATTAI A. et al. **Evaluation and optimisation of propofol pharmacokinetic parameters in cats for target-controlled infusion.** Veterinary Record, v.178, n.20:503, 2016.
- CICEK M. et al. **Comparison of propofol-alfentanil and propofolremifentanil anaesthesia in percutaneous nephrolithotripsy.** European Journal of Anaesthesiology, v.22: 683e8, 2005.

- COMASSETTO F. et al. **Infusão contínua de propofol à taxa variada tempo dependente em gatos.** Semina: Ciências Agrárias, Londrina, v.36, n.2, p.797-806, 2015.
- CORRÊA J. M. X. et al. **Antinociceptive and analgesic effect of continuous intravenous infusion of maropitant, lidocaine and ketamine alone or in combination in cats undergoing ovariohysterectomy.** Acta Veterinaria Scandinavica v.63, n.49, 2021.
- CORRÊA J. M. X. et al. **Evaluation of the Antinociceptive Effect of Maropitant, a Neurokinin-1 Receptor Antagonist, in Cats Undergoing Ovariohysterectomy.** Veterinary Medicine International, 9352528, 2019.
- CORREA A. L. et al. **Evaluation of the clinical and cardiorespiratory effects of propofol microemulsion in dogs.** Cienc. Rural, Santa Maria, v.43, n.6, p.1107-1113, 2013.
- CORREA M. A. et al. **Effects of remifentanil infusion regimens on cardiovascular function and responses to noxious stimulation in propofol-anesthetized cats.** American Journal of Veterinary Research, p.68, n.9, p.932-940, 2007.
- CORTOPASSI, S. G.; FANTONI, D. T. **Anestesia em Cães e Gatos.** 2. ed. São Paulo: Roca, 2010. 632 p.
- COSTA G. P. et al. **Sedative effects of acepromazine in combination with nalbuphine or butorphanol, intramuscularly or intravenously, in healthy cats: a randomized, blinded clinical trial.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.23, n.6, p.540-548, 2021.
- COURT M. H. **Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms.** Veterinary Clinical Small Animal, v.43, p.1039-1054, 2013.
- COURT M. H.; GREENBLATT D. J. **Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms.** Pharmacogenetics, n.10, p.355–369, 2000.
- DONALDSON R. E.; BARFIELD D. **Quality of life following mechanical ventilation in dogs and cats.** Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, v.30, n.6, p.718–721, 2020.
- DUBÉ L.; GRANRY J. C. **The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review.** Can J Anaesth. v.50, n.7, p.732-46, 2003.

- DUQUE J. C. et al. **Relative potency of ketamine and S(+)-ketamine in dogs.** Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v.31, n.4, p.344–348, 2008.
- DUKE T. **A new intravenous anesthetic agent: propofol.** Canadian Veterinary Journal, v.36, p.181-183, 1995.
- ECOBICHON D. J.; COMEAU A. M. **Hepatic alisterase sensitivity to dichlorvos and diisopropylfluorophosphate.** Toxicology and Applied Pharmacology, v.26, n.2, p.260–263, 1973.
- EGAN T. D. et al. **The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers.** Anesthesiology, v.79, n.5, p.881-92, 1993.
- ELLIS S. L. et al. **AAFP and ISFM feline environmental needs guidelines.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.15, n.3, p.219-30, 2013.
- ENGELHARDT W. et al. **Recovery time after (S)-ketamine or ketamine racemate. Recovery time after short anesthesia in volunteers.** Anaesthetist, v.47, n.3, p.184-192, 1998.
- EVANGELISTA M. C.; STEAGALL P.V. **Agreement and reliability of the Feline Grimace Scale among cat owners, veterinarians, veterinary students and nurses.** Sci Rep v.11, 5262, 2021.
- EVANGELISTA M. C. et al. **Clinical applicability of the Feline Grimace Scale: real-time versus image scoring and the influence of sedation and surgery.** PeerJ v.8:e8967, 2020.
- EVANGELISTA M. C. et al. **Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale.** Scientific Reports, v.9, n.1, 19128, 2019.
- EVERS A. S.; CROWDER C. M. **General Anesthesia,** em: Hardman JC, Limbird LE, Gilman AG - The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed, McGraw-Hill;337-365, 2001.
- EPSTEIN M. E. et al. **2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.17, n.3, p.251-272, 2015.
- FABBRO F.; CRESCENTINI C. **Facing the experience of pain: A neuropsychological perspective.** Physics of Life Reviews, v.11, n.3, p.540–552, 2014.

- FERASATKISH R. et al. **Effect of magnesium sulfate on extubation time and acute pain in coronary artery bypass surgery.** Acta Anaesthesiologica Scandinavica, v.52, n.10, p.1348-1352, 2008.
- FERNANDEZ E.; TURK D. C. **Sensory and affective components of pain: separation and synthesis.** Psychol Bull, v.112, n.2, p.205-17, 1992.
- FERREIRA T. H. et al. **Effect of remifentanil hydrochloride administered via constant rate infusion on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats.** American Journal of Veterinary Research, v.70, p.581-588, 2009.
- FOX C.; RAMSOOMAIR D.; CARTER C. **Magnesium: Its proven and potential clinical significance.** South Med J, v.94, p.1195- 1201, 2001.
- GAO P. et al. **Antinociceptive effects of magnesium sulfate for monitored anesthesia care during hysteroscopy: a randomized controlled study.** Anesthesiology, v.20:240, 2020.
- GEHRCKE M. I. et al. **Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em gatos.** Ciência Rural, v.43, n.4, p.729–735, 2013.
- GLASS P. S. A.; GAN T. J.; HOWELL S. **A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil.** Anesthesia and Analgesia, v.89, p.S7–S14, 1999.
- GOODMAN N. W.; BLACK A. M.; CARTER J. A. **Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent.** British Journal of Anaesthesia, v.59, n.12, p.1497-503, 1987.
- GREENWOOD J.; NYGARD B.; BRICKEY D. **Effectiveness of intravenous magnesium sulfate to attenuate hemodynamic changes in laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis.** JBI Evidence Synthesis, v.19, n.3, p.578-603, 2021.
- GREW N. **A treatise of the nature and use of the bitter purging salt contain'd in epsom, and such other waters.** University of Oxford, Londres, 1697.
- GRUEN M. E. et al. **2022 AAHA Pain Management Guidelines for Dogs and Cats.** Journal of the American Animal Hospital Association, v.58, n.2, p.55-76, 2022.
- GUO B. L. et al. **Effects of Systemic Magnesium on Post-operative Analgesia: Is the Current Evidence Strong Enough?** Pain Physician. v.18, n.5, p.405-18, 2015.

HALL T. L. et al. **The effect of opioid and acepromazine premedication on the anesthetic induction dose of propofol in cats.** Canadian Veterinary Journal, v.40, n.12, p.867-870, 1999.

HALL L.H.; CLARKE K.W. **Anaesthesia of the cat.** In: HALL, L.H.; CLARKE, K.W. Veterinary Anaesthesia. 9ed. London: Baillière Tindall, 1991, p.324-338.

HAMILTON S.; BROADSTONE R.; JOHNSTON S. **The evaluation of analgesia provided by epidural ketamine in dogs with chemically induced synovitis.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.30, n.2, p.111, 2003.

HARA M.; KAI, Y.; IKEMOTO, Y. **Propofol actives GABA a receptor-chloride inophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat.** Anesthesiology, v.79, p.781-88, 1993.

HARYALCHI K. et al. **Effect of low dose magnesium sulfate postoperative analgesia in hysterectomy patients receiving balanced general anesthesia.** Anesthesiol Res Pract, 306, 145, 2016.

HELAL I.; EL-DAHRAWY M. **Effect of magnesium sulphate on duration and dose requirement of thiopental sodium anesthesia in dogs undergoing experimental enterotomy.** Indian Journal of Animal Sciences, v.82, n.10, p.1163-1165, 2012.

HERROEDER S. et al. **Magnesium-essentials for anesthesiologists.** Anesthesiology, v.114, p.971–993, 2011.

HICKS M. A.; TYAGI A. **Magnesium Sulfate.** Em: StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

HIKASA Y. et al. **Comparisons of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats.** Veterinary Surgery, v.25, p.234–243, 1996.

HOKE, J. F. et al. **Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v.281, p.226-232, 1997.

HOPPER K.; POWELL L. L. **Basics of mechanical ventilation for dogs and cats.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v.43, n.4, p.955-69, 2013.

- HUMBLE S. R.; DALTON A. J.; LI L. **A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy.** European Journal of Pain, v.19, n.4, p.451-65, 2015.
- ILKIW J. E.; PASCOE P. J. **Cardiovascular effects of propofol alone and in combination with ketamine for total intravenous anesthesia in cats.** American Journal of Veterinary Research, v.64, p.913–917, 2003.
- INTELISANO T. R. et al. **Anestesia total intravenosa com propofol-quetamina racêmica e propofol-quetamina-S: estudo comparativo e avaliação hemodinâmica em cães submetidos à ovariohisterectomia.** Pesquisa Veterinária Brasileira v.28, n.4, p.216-222, 2008.
- JAMES M. K. et al. **Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 263, n.1, p.84-91, 1992.
- JARAHZADEH M.H. et al. **The effect of intravenous magnesium sulfate infusion on reduction of pain after abdominal hysterectomy under general anesthesia: A double-blind, randomized clinical trial.** Electron. Physician, v.8, p.2602–2606, 2016.
- JEE D. et al. **Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy.** British Journal of Anaesthesia, v.103, n.4, p.484-9, 2009.
- KAKA U. et al. **Serum concentration of ketamine and antinociceptive effects of ketamine and ketamine-lidocaine infusions in conscious dogs.** BMC Veterinary Research, v.12, n.1, 198, 2016.
- KHAN N. et al. **Measuring the surgical “learning curve”: methods, variables and competency.** BJU International, v.113, n.3, p.504–508, 2013.
- LAMONT L. A. **Feline perioperative pain management.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v.32, n.4, p.747–763, 2002.
- LAMONT L. A. **Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v.38, n.6, p.1173-86, 2008.

- LARENZA M. P. et al. **Anaesthesia recovery quality after racemic ketamine or S-ketamine administration to male cats undergoing neutering surgery.** Schweiz Arch Tierheilkd, v.150, n.12, p.599-607, 2008.
- LAUDER G.R. et al. **Volatiles or TIVA: Which is the standard of care for pediatric airway procedures? A pro-con discussion.** Pediatric Anesthesia, v.30, p.209–220, 2020.
- LENHARDT R. et al. **Mild intraoperative hypothermia prolongs postoperative recovery.** Anesthesiology, v.87, p.1318–1323, 1997.
- LEVAUX C. et al. **Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery.** Blackweel Publishing, Anaesthesia, v.58, n.2, p.131-135, 2003.
- LOESER J. D.; TREEDE R. D. **The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology.** Pain, v.137, n.3, p.473-477, 2008.
- LUFT A.; MENDES F. F. **S (+) cetamina em baixas doses: atualização.** Revista Brasileira de Anestesiologia, v.55, n.4, 2005.
- LUMB; JONES. **Anestesiologia e analgesia em veterinária.** 5. ed. São Paulo: Roca, 2017. 1056 p.
- LYSAKOWSKI C. et al. **Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: A systematic review of randomized trials.** Anesthesia and Analgesia, v.104:1532-9, 2007.
- MACHADO M. L. et al. **Dose-finding study comparing three treatments of remifentanil in cats anesthetized with isoflurane undergoing ovariohysterectomy.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.20, n.2, p.164-171, 2018.
- MARKS, Adriana. **Infusão contínua de propofol e remifentanil por longo período em gatos.** 2017. 42 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/55451>. Acesso em: 19 jul. 2022.
- MATA L. B. S. C. et al **Anestesia por infusão contínua de propofol associado ao remifentanil em gatos pré-tratados com acepromazina.** Revista Ceres, v.57, n.2, p.198–204, 2010.

**MATHEW P. J.; MUTHURAJAN N.; WIG J. Progressive Muscle Weakness With Respiratory Insufficiency in a Young Patient With Tetanus During Magnesium Sulfate Infusion.** Acta Anaesthesiologica Taiwanica, v.48, n.3, p.152–154, 2010.

**MCCARTHY R. J. et al. Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats.** Anesthesia & Analgesia, v.86, p.830-836, 1998.

**MCILROY E. I.; LESLIE K. Total intravenous anaesthesia in ambulatory care.** Current Opinion in Anesthesiology, Dec, v.32, n.6, p.703-707, 2019.

**MCLENNAN K. M. et al. Conceptual and methodological issues relating to pain assessment in mammals: The development and utilisation of pain facial expression scales.** Applied Animal Behaviour Science, v.217, p.1-15, 2019.

**MEROLA I.; MILLS D. S. Behavioural Signs of Pain in Cats: An Expert Consensus.** PLOS ONE, n.11, v.2, e0150040, 2016.

**MELZACK R.; KATZ J. Pain.** Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science, v.4, n.1, p.1–15, 2012.

**MENDES G. M.; SELMI A. L. Use of combination of propofol and fentanyl, alfentanil, or sufentanil for total intravenous anesthesia in cats.** JAVMA, v.223:1608e13, 2003.

**MEROLA I.; MILLS D. S. Systematic review of the behavioural assessment of pain in cats.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.18, n.2, p.60-76, 2015.

**MINTO C. F. et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: I. Model development.** Anesthesiology, v.86, p.10-23, 1997.

**MISGANAW A. et al. Comparison of intravenous magnesium sulphate and lidocaine for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and endotracheal intubation in elective surgical patients at Zewditu Memorial Hospital Addis Ababa, Ethiopia.** PLoS One, v.16, n.6:e0252465, 2021.

**MONTEIRO E. R. et al. Effects of remifentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs.** American Journal of Veterinary Research, v.71, n.2, p.150-156, 2010.

MORI H.; MISHINA M. **Structure and function of the NMDA receptor channel.** Neuropharmacology, v.34, n.10, p.1219-37, 1995.

MUIR W. W. III et al. **Drugs used for preanesthetic medication.** Em: Muir III WW, Hubbell JAE, Skarda RT, et al, eds. Handbook of veterinary anesthesia. 3rd ed. St Louis: Mosby, 19-40, 2000.

MUIR W. W. III; GADAWSKI J. E. **Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs.** AVMA, v.59, p.157-161, 1998.

MURRELL J. **Clinical use of opioids in dogs and cats: Part 2.** Companion Animal, v.16, n.4, p.44-49, 2011.

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

MURPHY N. et al. **Does mismatch negativity have utility for NMDA receptor drug development in depression?** Brazilian Journal of Psychiatry, v.44, n.1, p.61-73, 2022.

NAKAIGAWA Y. et al. **Effects of magnesium sulphate on the cardiovascular system, coronary circulation and myocardial metabolism in anaesthetized dogs.** British Journal of Anaesthesia, v.79, n.3, p.363-368, 1997.

NAKAYAMA T. et al. **Hemodynamic and electrocardiographic effects of magnesium sulfate in healthy dogs.** Journal of Veterinary Internal Medicine, 13:485, 1999.

NIMMO A. F. et al. **Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA).** Anaesthesia, v.74, p.211-224, 2018.

NIYATIWATCHANCHAI N.; THENGCH AISRI N. **Clinical assessment of the efficacy of supraglottic airway devices compared with endotracheal tubes in cats during volume-controlled ventilation.** Journal of Veterinary Science, v.21, n.2:e27, 2020.

OLESKOVICZ N. et al. **Preemptive analgesic effect of epidural ketamine or ketamine S(+) in postincisional pain in horse.** Archives of Veterinary Science, v.6, n.1, 2001.

OLIVEIRA R. L. et al. **Effect of administration rate on propofol requirement in cats.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.20, n.2, p.91-94, 2017.

- OLIVEIRA G. S. JR. et al. **The effect of ketamine on hypoventilation during deep sedation with midazolam and propofol: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** European Journal of Anaesthesiology, v.31, n.12, p.654-62, 2014.
- OZCAN P. E. et al. **Role of Magnesium Sulfate in Postoperative Pain Management for Patients Undergoing Thoracotomy.** Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, v.21, n.6, p.827-831, 2007.
- PADDA J. et al. **Efficacy of Magnesium Sulfate on Maternal Mortality in Eclampsia.** Cureus, v.13, n.8:e17322, 2021.
- PADILHA S. T. et al. **A Clinical Comparison of Remifentanil or Alfentanil in Propofol-Anesthetized Cats Undergoing Ovariohysterectomy.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.13, n.10, p.738–743, 2011.
- PASCOE P. J. et al. **The effects of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.34, p.31-39, 2007.
- PASCOE P. J.; ILKIW J. E.; FRISCHMEYER K. J. **The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.33, n.1, p.2-7, 2006.
- PECK C. H.; MELTZE S. J. **Anesthesia in human beings by intravenous injection of magnesium sulphate.** Anesthesia, v.5152, n.15, p.1131-1133. 1916.
- PEREIRA G. G. et al. **Effects of propofol on the electrocardiogram and systolic blood pressure of healthy cats pre-medicated with acepromazine.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.31, p.235–238, 2004.
- PYPENDOP B. H. et al. **Pharmacokinetics of remifentanil in conscious cats and cats anesthetized with isoflurane.** American Journal of Veterinary Research, v.69, n.4, p.531-6, 2008.
- RABOLLAR R. E. et al. **Magnesium sulfate in pediatric anesthesia: the Super Adjuvant.** Pediatric Anesthesia, v.27, n.5, p.480-489, 2017.
- RAFFE, M. R. **Total Intravenous Anesthesia for the Small Animal Critical Patient.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v.50, n.6, p.1433-1444, 2020.

- REID J. et al. **Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level.** The Veterinary Record, v.180, n.18, p.449, 2017.
- RIEDEL W.; NEECK G. **Nociception, pain, and antinociception: current concepts.** Z Rheumatol, v.60, n.6, p.404-415, 2001.
- RIOJA E. et al. **Effects of a constant rate infusion of magnesium sulphate in healthy dogs anaesthetized with isoflurane and undergoing ovariohysterectomy.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.39, n.6, p.599–610, 2012.
- ROBERTSON S. A. **Managing pain in feline patients.** Vet Clin North Am Small Anim Pract, v.38, n.6, p.1267-90, 2008.
- RODAN I. et al. **American Animal Hospital Association. AAFP and ISFM feline-friendly handling guidelines.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.13, n.5, p.364-75, 2011.
- RODRÍGUEZ-RUBIO L.; NAVA E.; DEL POZO J. S. G; JORDÁN J. **Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis.** Journal of Clinical Anesthesia, v.39, p. 129-138, 2017.
- ROMAGNOLI N. et al. **Pharmacokinetics of S-ketamine and R-ketamine and their active metabolites after racemic ketamine or S-ketamine intravenous administration in dogs sedated with medetomidine.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.47, n.2, p.168-176, 2020.
- RUEL H. L. M.; STEAGALL P. V. **Adjuvant Analgesics in Acute Pain Management.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 2019.
- RYDER S.; WAY W. L.; TREVOR A. J. **Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice.** European Journal of Pharmacology, v.49, n.1, p.15–23, 1978.
- RYU J. H.; KANG M. H.; PARK K. S.; DO S. H. **Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia.** British Journal of Anaesthesia, v.100, n.3, p.397-403, 2008.
- SARRAU S. et al. **Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy.** Journal of Small Animal Practice, v.48, n.12, p.670–676, 2007.

- SARTURI V. Z. et al. **Total Intravenous Anesthesia With Propofol Associated or Not With Remifentanil, Ketamine, or S-Ketamine for Laparoscopic Ovariectomy in Female Dogs.** Top Companion Anim Medicine, 45:100575, 2021.
- SAVIC VUJOVIC K. R. et al. **A synergistic interaction between magnesium sulphate and ketamine on the inhibition of acute nociception in rats.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences, v.19, n.13, p.2503-2509, 2015.
- SEBEL P. S.; LOWDON, J.D. **Propofol: a new intravenous anesthesia.** Canadian Journal of Anaesthesia, v.44, p.24-30, 1997.
- SEYHAN T. O. et al. **Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery.** British Journal of Anaesthesia, v.96, n.2, p.247-252, 2006.
- SHEN Q. H. et al. **The effect of magnesium sulfate on emergence agitation in children undergoing general anesthesia: A systematic review and meta-analysis.** J Clin Anesth. v.78:110669, 2022.
- SHIN H.; NA H.; DO S. **Magnesium and Pain.** Nutrients, v.12, n.8, p.1-13, 2020.
- SILVA FILHO S. E. et al. **Analgesic effect of magnesium sulfate during total intravenous anesthesia: randomized clinical study.** Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition), v.71, n.5, p.550–557, 2021.
- SIMON B. T. et al. **The lack of analgesic use (oligoanalgesia) in small animal practice.** Journal of Small Animal Practice, v.58, p.543–554, 2017.
- SIMONS P. J., et al. **Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of <sup>14</sup>C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit.** Xenobiotica, v.21, n.10, p.1243-125, 1991.
- SLEIGH J. ET AL. **Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade.** Trends in Anaesthesia and Critical Care, v.4(2-3), p.76–81, 2014.
- SOLEIMANPOUR H. et al. **Management of pain using magnesium sulphate: a narrative review.** Postgraduate Medicine, v.134, n.3, p.260-266, 2022.
- SOUZA, Thamires Barreto Silva. **Infusão contínua de cetamina isolada e de sua associação à dexmedetomidina ou ao tramadol, em felinas anestesiadas com propofol.**

2018. 84 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Ciência Animal, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2018. Disponível em:  
<https://repositorio.ufba.br/handle/ri/31783>. Acesso em: 19 jul. 2022.

**SRIVASTAVA V. K. et al. Comparative Evaluation of Dexmedetomidine and Magnesium Sulphate on Propofol Consumption, Haemodynamics and Postoperative Recovery in Spine Surgery: A Prospective, Randomized, Placebo Controlled, Double-blind Study.** Adv Pharm Bull, v.6, n.1, p.75-81, 2016.

**STEAGALL P. V. et al. 2022 ISFM Consensus Guidelines on the Management of Acute Pain in Cats.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.24, n.1, p.4-30, 2022.

**STEAGALL P. V. et al. Pain Management in Farm Animals: Focus on Cattle, Sheep and Pigs.** Animals (Basel), v.11, n.6, p.1483, 2021.

**STEAGALL P. V.; MONTEIRO B. P. Acute pain in cats: Recent advances in clinical assessment.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.21, n.1, p.25-34, 2019.

**STEAGALL P. V. et al. Analgesic effects of gabapentin and buprenorphine in cats undergoing ovariohysterectomy using two pain-scoring systems: a randomized clinical trial.** Journal of Feline Medicine and Surgery, v.20, n.8, p.741–748, 2017.

**STEAGALL P. V. et al. Clinical effects of a constant rate infusion of remifentanil, alone or in combination with ketamine, in cats anesthetized with isoflurane.** Journal of the American Veterinary Medical Association, v.246, n.9, p.976-981, 2015.

**SUBRAMANIAM K.; SUBRAMANIAM B.; STEINBROOK A. A. Ketamine as Adjuvant Analgesic to Opioids: A Quantitative and Qualitative Systematic Review.** Anesthesia and Analgesia, v.99, p.482-495, 2004.

**TAMANHO R. B. et al. Respostas cardiorrespiratória e metabólica do propofol nas formulações em emulsão lipídica ou microemulsão em gatas.** Ciência Rural, v.43, n.8, p.1435–1442, 2013.

**TED C. C. Historical Perspectives on Total Intravenous Anaesthesia (TIVA).** Journal of Anesthesia History, v.4, n.1, p.60, 2018.

**TELCI L. et al. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements.** British Journal of Anaesthesiology, v.89, n.4, p.594-8, 2002.

TRAMER M. R.; SCHNEIDER J.; MARTI R.; RIFAT K. **Role of Magnesium Sulfate in postoperative analgesia.** American Society of Anesthesiologists, v.84, n.2, 340-347, 1996.

TSAOUSI G. et al. **Implementation of magnesium sulphate as an adjunct to multimodal analgesic approach for perioperative pain control in lumbar laminectomy surgery: A randomized placebo-controlled clinical trial.** Clinical Neurology and Neurosurgery, v.197, 106091, 2020.

VALADÃO, C. A. A. **Anestésicos dissociativos.** Em: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. (Org). Anestesia em cães e gatos. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo, Roca, p. 237-245, 2010.

VEROLI P. et al. **Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation.** British Journal of Anaesthesia, v.68, n.2, p.183-186, 1992.

VICKOVIĆ S. et al. **Magnesium sulfate as an adjuvant to anesthesia in patients with arterial hypertension.** Acta Clin Croatia, v.55, p.490-496, 2016.

VIÑUELA-FERNÁNDEZ I. et al. **Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals.** The Veterinary Journal, v.174, n.2, p.227-39, 2007.

VOLPE S. L. **Magnesium and the athlete.** Curr Sports Med Rep, v.14, p.279-283, 2015.

VOLPE S. L. **Magnesium in disease prevention and overall health.** Adv. Nutr,4:378SY83, 2013.

WALIA C. et al. **Propofol sparing effect of dexmedetomidine and magnesium sulfate during BIS targeted anesthesia: A prospective, randomized, placebo controlled trial.** Journal of Anesthesiology and Clinical Pharmacology, v.34, n.3, p.335-340, 2018.

WARNE L. N. et al. **Comparison of perioperative analgesic efficacy between methadone and butorphanol in cats.** JAVMA, v.243, n.6, p.844-50, 2013.

WATANABE R. et al. **Inter-Rater Reliability of the Feline Grimace Scale in Cats Undergoing Dental Extractions.** Frontiers in Veterinary Science, v.7, 2020.

WESTMORELAND C. L. et al. **Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI 90291) in patients undergoing elective inpatient surgery.** Anesthesiology, v.79, p.893-903, 1993

WOOLF C. J.; SALTER M. W. **Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain.** Science v.288, p.1765–1769, 2000.

WOOLF C. J.; THOMPSON S. W. **The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states.** Pain, v.44, p.293–299, 1991.

WOOLF C. J. **Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity.** Nature, v.306, p.686–688, 1983.

YAMAMURA T. et al. **Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor?** Anesthesiology, v.72, 704-710, 1990.

YU E. H. Y. et al. **Remifentanil tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain?** Anaesthesia, v.71, n.11, p.1347–1362, 2016.

## 9. APÊNCICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**TERMO DE CONSENTIMENTO E AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO NO  
PROJETO DE PESQUISA – UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA  
– CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – HOSPITAL DE CLÍNICA  
VETERINÁRIA**

**AVALIAÇÃO INTRA E PÓS-OPERATÓRIA DA INFUSÃO CONTÍNUA DO  
SULFATO DE MAGNÉSIO OU CLORIDRATO DE ESCETAMINA COMO  
ADJUVANTE ANALGÉSICO E ANESTÉSICO EM GATAS SUBMETIDAS A  
OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA**

CEUA nº 9191210721

RESPONSABILIDADE: PROF. DR. NILSON OLESKOVICZ CRMV-SC 2372

PÓS-GRADUANDO/A: GABRIELA BORGES CONTERNO CRMV-SC 10339

PROPRIETÁRIO/RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

CPF/CNPJ: \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ nº.

\_\_\_\_\_, COMPLEMENTO: \_\_\_\_\_, BAIRRO: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, LAGES/SC. TELEFONES: ( )\_\_\_\_\_

EMAIL: \_\_\_\_\_

NOME DO ANIMAL: \_\_\_\_\_ IDADE

(real ou aproximada): \_\_\_\_\_ ESPÉCIE: \_\_\_\_\_

RAÇA: \_\_\_\_\_ PELAGEM: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

Eu \_\_\_\_\_ portador do CPF número \_\_\_\_\_ autorizo o animal de minha propriedade da espécie \_\_\_\_\_, raça \_\_\_\_\_, sexo \_\_\_\_\_, idade \_\_\_\_\_, nome \_\_\_\_\_, registrado sob número \_\_\_\_\_ a participar do Projeto de Pesquisa intitulado: “Avaliação intra e pós-operatória da infusão contínua do sulfato de magnésio ou cloridrato de escetamina como adjuvante analgésico e anestésico em gatas submetidas a ovariohisterectomia eletiva”, permitindo a administração de agentes anestésicos que sejam considerados necessários pelo anestesista responsável, realização de procedimento cirúrgico de ovariohisterectomia eletiva, exames complementares, colheita de material biológico (sangue) para realização de exames laboratoriais além de tricotomia a julgar necessário, que será realizado no HCV-CAV/UDESC.

Declaro estar ciente dos riscos e complicações gerais que, embora raros, possam ocorrer em qualquer procedimento, incluindo (entre outros): depressão respiratória, arritmias cardíacas, parada cardiorrespiratória, choque anafilático, infecção e complicações cirúrgicas. Autorizo a realização de qualquer outro procedimento emergencial, seja exame complementar, tratamento e/ou cirurgia, incluindo transfusão de sangue e hemoderivados. Declaro que recebi informações sobre os cuidados pós-operatórios, assumindo por completo a total continuidade do tratamento requerido ao paciente fora do HCV-CAV/UDESC.

Autorizo o uso gratuito da imagem do animal em todo e qualquer material de imagem de vídeo, fotos e documentos, em todo território nacional e no exterior, em eventos científicos e meios de comunicação da Universidade do Estado de Santa Catarina. Fica ainda autorizada, de livre

e espontânea vontade, para os mesmos fins, a cessão de direitos da veiculação das imagens não recebendo para tanto qualquer tipo de remuneração. Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à imagem do animal ou a qualquer outro.

**ASSINATURAS:**

---

**PROPRIETÁRIO OU RESPONSÁVEL**

---

**MÉDICO VETERINÁRIO RESPONSÁVEL**

---

**TESTEMUNHA 1**

---

**TESTEMUNHA 2**

Lages, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

## 10. ANEXO A - ESCALA MULTIDIMENSIONAL DA UNESP-BOTUCATU PARA AVALIAÇÃO DE DOR AGUDA PÓS- OPERATÓRIA EM GATOS

<b>Subescala 1: ALTERAÇÃO PSICOMOTORA (0 – 15)</b>		
<b>Postura</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O gato está em uma postura considerada natural para a espécie e com seus músculos relaxados (ele se movimenta normalmente).</li> <li>• 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).</li> <li>• 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.</li> <li>• O gato altera frequentemente sua posição corporal na tentativa de encontrar uma postura confortável.</li> </ul>	0 1 2 3
<b>Conforto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O gato está confortável, acordado ou adormecido, e receptivo quando estimulado (ele interage com o observador e/ou se interessa pelos arredores).</li> <li>• O gato está quieto e pouco receptivo quando estimulado (ele interage pouco com o observador e/ou não se interessa muito pelos arredores).</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>	0 1 2 3
<b>Atividade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• O gato se movimenta mais que o normal (dentro da gaiola ele se move continuamente de um lado a outro).</li> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> </ul>	0 1 2 3
<b>Atitude</b>	<p>Observe e assinale a presença dos estados mentais listados abaixo:</p> <p><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).</p> <p>* 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.</p> <p><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.</p> <p><b>C - Indiferente:</b> O gato não está interessado no ambiente (não está curioso; não explora os arredores).</p> <p>* 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.</p> <p><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).</p> <p><b>E - Agressivo:</b> O gato está agressivo (tenta morder ou arranhar ao ser acariciado e/ou quando manipulado).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença do estado mental A.</li> <li>• Presença de um dos estados mentais B, C, D ou E.</li> <li>• Presença de dois dos estados mentais B, C, D ou E.</li> <li>• Presença de três ou de todos os estados mentais B, C, D ou E.</li> </ul>	A B C D E 0 1 2 3
<b>M</b> <b>i</b>	<p>Observe e assinale a presença dos comportamentos listados abaixo:</p> <p><b>A</b> - O gato está deitado e quieto, porém movimenta a cauda.</p> <p><b>B</b> - O gato está contraíndo e estendendo os membros pélvicos e/ou o gato está contraíndo os músculos abdominais (flanco).</p>	A B

	<b>C</b> - O gato está com os olhos parcialmente fechados (olhos semicerrados). <b>D</b> - O gato está lambendo e/ou mordendo a ferida cirúrgica.	<b>C</b>
	• Todos os comportamentos acima descritos estão ausentes.	0
	• Presença de um dos comportamentos acima descritos.	1
	• Presença de dois dos comportamentos acima descritos.	2
	• Presença de três ou de todos os comportamentos acima descritos.	3

#### Subescala 2: PROTEÇÃO DA ÁREA DOLOROSA (0 – 6)

<b>Reação à palpação da ferida cirúrgica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> <li>O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada, porém ele reage quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.</li> <li>O gato reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.</li> <li>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.</li> </ul>	0 1 2 3
--	--	------------------

<b>Reação à palpação do abdome/flanco</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado, porém ele reage quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.</li> <li>O gato reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.</li> <li>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.</li> </ul>	0 1 2 3
---	---	------------------

#### Subescala 3: VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS (0 – 6)

<b>Apetite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O gato está comendo normalmente.</li> <li>O gato está comendo mais que o normal.</li> <li>O gato está comendo menos que o normal.</li> <li>O gato não está interessado no alimento.</li> </ul>	0 1 2 3
----------------	---	------------------

#### Subescala 4: EXPRESSÃO VOCAL DA DOR (0 – 3)

<b>Vocalização</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O gato está em silêncio; ou ronrona quando estimulado; ou mia interagindo com o observador; porém não rosna, geme ou sibila.</li> <li>O gato ronrona espontaneamente (sem ser estimulado ou manipulado pelo observador).</li> <li>O gato rosna ou geme ou sibila quando manipulado pelo observador (quando a sua posição corporal é alterada pelo observador).</li> <li>O gato rosna ou geme ou sibila espontaneamente (sem ser estimulado e/ou manipulado pelo observador).</li> </ul>	0 1 2 3
--------------------	--	------------------

**ESCORE TOTAL (0 – 27)**

## 11. ANEXO B – ESCALA FACIAL FELINA

Pontuação	Descrição
<b>0 pontos</b> Unidade de ação está ausente	Orelhas voltadas para frente, olhos abertos, focinho relaxado (formato redondo), bigodes soltos e curvos e cabeça acima da linha do ombro.
<b>1 ponto</b> Unidade de ação está moderadamente presente	Orelhas ligeiramente afastadas, olhos parcialmente abertos, focinho ligeiramente tenso, bigodes ligeiramente curvos ou retos e cabeça alinhada com a linha do ombro. A pontuação 1 também pode ser dada quando há incerteza sobre a presença ou ausência de uma UA
<b>2 pontos</b> Unidade de ação está presente	Orelhas achatadas e rotacionadas para fora, olhos semicerrados, focinho tenso (formato elíptico), bigodes retos e avançando para frente e cabeça abaixo da linha dos ombros ou inclinada para baixo (queixo em direção ao peito)