

**THOMAS NORMANTON GUIM**

**EFEITO DA METADONA EM COMPARAÇÃO AO TRAMADOL  
ASSOCIADO OU NÃO À DIPIRONA SOBRE A DOR PÓS-  
OPERATÓRIA DE CÃES SUBMETIDOS À MASTECTOMIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação Stricto sensu em Ciência Animal  
da Universidade Federal do Pampa como  
requisito parcial à obtenção do Título de  
Mestre em Ciência Animal

Orientador: Prof. Dr. Roberto Thiesen

**Uruguaiana  
2015**

**THOMAS NORMANTON GUIM**

**EFEITO DA METADONA EM COMPARAÇÃO COM O TRAMADOL  
ASSOCIADO OU NÃO À DIPIRONA SOBRE A DOR PÓS-  
OPERATÓRIA DE CÃES SUBMETIDOS À MASTECTOMIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto sensu em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre em Ciência Animal

Área de concentração: Sanidade Animal

Dissertação defendida e aprovada em: 30/04/2015

Banca examinadora:

---

Prof. Dr. Roberto Thiesen  
Orientador  
Medicina Veterinária – UNIPAMPA

---

Prof. Dr. André Vasconcelos Soares  
Medicina Veterinária – UFSM

---

Prof. Dr. Ricardo Pozzobon  
Medicina Veterinária - UNIPAMPA

## AGRADECIMENTO

À Deus, que ilumina meus caminhos diariamente e me dá toda força para continuar em frente;

À minha família que sempre me apoiou, principalmente à minha irmã Tainã, que acordou muitas madrugadas para me receber e me acolheu em sua casa com toda paciência e carinho;

À minha namorada Cristine, pelo companheirismo, compreensão e apoio nestes dois anos de idas e vindas à Uruguaiana;

Ao meu orientador Prof. Roberto Thiesen, pelos ensinamentos e ter me dado a oportunidade de realizar o mestrado em Anestesiologia, uma área fantástica que labuto há mais de dez anos, mas que me fascina a cada dia.

Aos animais, principalmente aos que participaram deste estudo. Não há melhor sensação e satisfação em proporcionar-lhes supressão ou alívio da dor.

Aos meus amigos Prof. Ventura, Luiz Guilherme Salgado, Clarisse Felter Meira e Angel Ripplinger, que colaboraram muito para a realização deste trabalho;

À Universidade Federal de Pelotas e Universidade Federal do Pampa, por proporcionar ensino de qualidade e permitir que este trabalho fosse realizado.

*“Aliviar a dor é obra divina”*

Hipócrates

## RESUMO

As glândulas mamárias são sítios frequentes de desenvolvimento de neoplasmas em cães. A mastectomia unilateral é um dos procedimentos mais realizados em cadelas idosas e resulta em um extensivo dano tecidual que cursa com dor pós-operatória de intensidade moderada a intensa. O presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito da metadona e do tramadol combinado ou não com a dipirona sobre a dor pós-operatória de cadelas submetidas à mastectomia. Foram utilizadas 18 cadelas distribuídas aleatoriamente em três grupos de seis animais cada. Todas receberam como medicação pré-anestésica morfina  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  e acepromazina  $0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via intramuscular e induzidas com propofol 2 a  $6 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via intravenosa. A manutenção foi realizada com isoflurano e a analgesia trans-operatória feita com fentanila em bolus seguida por infusão contínua. Ao final do procedimento, as cadelas do primeiro grupo (MET) receberam metadona na dose de  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ , os animais do segundo grupo (TRA) receberam tramadol na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  e os animais do terceiro grupo (TRA+DIP) receberam tramadol na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  associado à dipirona na dose de  $25 \text{ mg.kg}^{-1}$ , todos administrados por via intravenosa. Quando necessário, o resgate analgésico foi realizado com tramadol na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via intravenosa. A intensidade da dor pós-operatória foi avaliada por meio da Escala de Medida Composta de Glasgow simplificada e dosagem de cortisol sérico. Não houveram diferenças estatísticas entre os grupos em relação aos escores de dor, resgates analgésicos em cada momento e níveis séricos de cortisol durante o período avaliado. Dentro do mesmo grupo, houve redução significativa dos escores de dor e níveis de cortisol após a instituição do tratamento em todos os grupos. Em relação ao número total de resgates realizado durante todo o período de avaliação, os valores do grupo TRA foram significativamente maiores que do grupo TRA+DIP. A metadona e o tramadol associado à dipirona foram mais efetivos na diminuição precoce dos escores de dor e níveis sérico de cortisol em relação ao tramadol utilizado isoladamente.

**Palavras-chave:** analgesia multimodal, oncologia, opioides; tumores mamários, cães

## ABSTRACT

The mammary glands are frequent sites for the growth of neoplasms in dogs. Unilateral mastectomy is one of the most frequently performed procedures in older dogs and results in extensive tissue damage that leads to postoperative pain of moderate to intense. This study aimed to evaluate the effect of methadone and tramadol combined or not with metamizole on postoperative pain in bitches undergoing mastectomy. We used 18 female dogs randomly distributed into three groups of six animals each. Premedication was performed with morphine  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  and acepromazine  $0.03 \text{ mg.kg}^{-1}$  intramuscularly, and anesthetic induction with propofol  $2-6 \text{ mg.kg}^{-1}$  intravenously. Maintenance was performed with isoflurane and intraoperative analgesia performed with bolus followed by continuous infusion of fentanyl. After surgery, the dogs of the first group (MET) received methadone  $0.2 \text{ mg.kg}^{-1}$ , dogs of the second group (TRA) received tramadol  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ , and dogs of the third group (TRA+DIP) received tramadol  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  plus metamizole  $25 \text{ mg.kg}^{-1}$ , all of them intravenously. If necessary, analgesic rescue was performed with  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  of tramadol intravenously. A short-form scale composed of Glasgow and serum cortisol was used to assess postoperative pain and the effects of treatments. There were no statistical differences between groups in pain scores, analgesic rescue at each moment and serum cortisol levels during the study period. Within the same group, there was significant reduction in pain scores and cortisol levels after treatments in all groups. About the total number of rescues performed throughout the evaluation period, values of TRA group were significantly higher than the ones at TRA+DIP group. Methadone and tramadol plus metamizole were more effective for early reduction in pain scores and serum cortisol levels than tramadol used alone.

**Keywords:** multimodal analgesia; oncology; opioids; mammary tumors; dogs

**LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1. Representação gráfica das variações nas medianas dos escores de dor da EDMCGS em fêmeas caninas submetidas à mastectomia unilateral radical nas primeiras 5 horas após o procedimento cirúrgico, segundo o tratamento analgésico aplicado. Uruguaiana, 2015.....30
- Figura 2. Representação gráfica, por meio de curva de sobrevivência, da porcentagem total de animais por grupo que não necessitaram de resgate analgésico até o término das avaliações. Uruguaiana, 2015.....30
- Figura 3. Representação gráfica das variações das médias dos valores de cortisol sérico, em fêmeas caninas submetidas à mastectomia unilateral no momento basal (CORTb), imediatamente antes do tratamento (CORTt), 2 horas (CORT2) e 5 horas (CORT5) após o procedimento cirúrgico, segundo o tratamento analgésico aplicado. Uruguaiana, 2015. ....31

**LISTA DE TABELAS**

- Tabela 1. Idade, peso, tempo cirúrgico e tempo de alta anestésica para cada um dos diferentes tratamentos. Valores apresentados como a média  $\pm$  desvio padrão. Uruguaiana, 2015.....29
- Tabela 2. Valores das medianas dos escores de dor da EDMCGS, número total de resgates analgésicos a cada avaliação nos três grupos de tratamentos e total de resgates analgésicos realizados em cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical. Uruguaiana, 2015.....29
- Tabela 3. Médias e desvios-padrão dos valores de cortisol sérico nos três grupos de tratamentos testados em cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical. Uruguaiana, 2015.....31



## LISTA DE ABREVIATURAS

AA: 4 amino-antipirina

AINE: anti-inflamatório não esteroideal

COX: cicloxigenase

EDMCGS: escala de dor de medida composta de Glasgow simplificada

kg: quilograma

M1: O-desmetil-tramadol

MAA: 4-metil-amino-antipirina

mg: miligrama

min: minutos

ml: mililitro

NMDA: n-metil-d-aspartato

## SUMÁRIO

RESUMO.....	v
ABSTRACT .....	vi
LISTA DE FIGURAS .....	vii
LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	12
2.1. Geral.....	12
2.2. Específicos.....	12
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	13
3.1. A dor no câncer em animais de companhia.....	13
3.2. Avaliação da dor e analgesia em cadelas submetidas à mastectomia.....	15
3.3. Considerações sobre alguns fármacos utilizados na terapia multimodal.....	17
3.3.1. Tramadol.....	17
3.3.2. Metadona .....	19
3.3.3. Dipirona .....	21
4. ARTIGO CIENTÍFICO .....	23
5. CONCLUSÕES .....	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39
ANEXO .....	52

## 1. INTRODUÇÃO

Os neoplasmas mamários são os tumores que mais acometem as cadelas e representam um problema de grande impacto em medicina veterinária, visto que, quando malignos, implicam em alto índice de morbidade e mortalidade. A cirurgia é considerada a terapia de escolha, a menos que haja evidência de metástase pulmonar ou em casos de carcinoma inflamatório (MISDORP, 2002; SORENMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013).

A mastectomia unilateral é uma das cirurgias mais prevalentes em cadelas de idade mais avançada (NAKAGAWA et al., 2007) e, apesar de manipular estruturas superficiais, abrange uma grande área cutânea, que envolve desde a região inguinal até a torácica, causando uma ferida superficial de grandes dimensões, cursando com dor de intensidade moderada a grave (MATHEWS, 2000). Quando se realiza o esvaziamento linfático, tanto inguinal como torácico, existe um potencial ainda maior de dor no período pós-operatório (OGILVIE; MOORE, 2002).

O antigo conceito de que os animais não sentem dor atrasou muito a veterinária em relação ao desenvolvimento das escalas de avaliação, protocolos e fármacos analgésicos. No entanto, durante a última década, houve um grande avanço na compreensão e no tratamento da dor em animais (YAZBEK, 2008). A dor aguda pós-operatória pode promover conseqüências graves aos pacientes, dentre elas, destacam-se a diminuição da ingestão de alimentos, catabolismo protéico, alterações na função respiratória como hipóxia, hipercapnia e acidose, automutilação, distúrbios cardiovasculares, hipersensibilização central e dor crônica (GAYNOR, 1999). Essas alterações interferem no tempo de recuperação, na qualidade de vida e no sucesso do procedimento cirúrgico (LEDOVSKY et al., 2012).

Diversas técnicas podem ser utilizadas no controle da dor aguda pós-operatória, incluindo técnicas farmacológicas e não farmacológicas (LOONEY, 2010). Os opióides, administrados no período pré, trans e pós-operatório, conferem analgesia eficaz, no entanto, apresentam meia vida relativamente curta e há a necessidade de doses repetidas para a manutenção da analgesia, o que pode aumentar a incidência de efeitos colaterais indesejáveis (VALADÃO; DUQUE; FARIAS, 2002). A analgesia multimodal vem ganhando ampla aceitação no tratamento da dor em cães e consiste na associação de um ou mais fármacos com mecanismos de ação distintos, que tem por objetivo atingir diferentes sítios das vias nociceptivas (LAMONT, 2008; LEMKE; CREIGHTON, 2010).

Vários fármacos vem sendo utilizados no controle da dor pós-operatória de cadelas submetidas à mastectomia, dentre eles podemos citar os opioides, os anestésicos locais, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), a cetamina e a dipirona (ABIMUSSI et al., 2014; MINTO et al., 2013; SARRAU et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2013). O tramadol é um opioide sintético derivado da codeína e um dos analgésicos mais utilizados em medicina veterinária. Ele confere analgesia satisfatória quando utilizado no período pós-operatório de cães submetidos à procedimentos que produzem dor leve a moderada e, quando associado à outras classes de fármacos, como os AINEs e a dipirona, o potencial analgésico tem se mostrado ainda mais efetivo (CARDOZO et al. 2014; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; TEIXEIRA et al., 2013). A metadona é um potente opioide com propriedades semelhantes à morfina e tem se mostrado promissora na terapia antiálgica pós-operatória, pois além de promover menos efeitos colaterais, é um antagonista de receptor NMDA, o que lhe confere uma analgesia mais efetiva em relação aos opioides agonistas puros (CARDOSO et al. 2014; LEIBETSEDER; MOSING; JONES, 2006; WAGNER, 2002). A dipirona é um antigo fármaco com propriedades antipiréticas e analgésicas utilizado em vários países para o controle da dor em humanos e vem ganhando espaço nos protocolos analgésicos de cães, embora o seu uso ainda seja controverso devido ao fato da sua suposta capacidade de induzir anemia aplástica e agranulocitose (DANIELI, LEAL; 2003; FLOR et al. 2013; IMAGAWA et al. 2011). O meloxicam é um AINE amplamente utilizado em medicina veterinária que promove analgesia indireta através da inibição seletiva da enzima cicloxigenase 2 (COX-2) no sítio do dano tecidual, geralmente integrando os protocolos de analgesia multimodal (BUDSBERG, 2009; LEECE; BREARLEY; HARDING, 2005; TEIXEIRA et al.; 2013).

Muitos conceitos, formas de avaliação e protocolos farmacológicos foram trazidos da literatura médica e adaptados aos animais, no entanto, em medicina veterinária ainda são escassos os estudos que abordam de forma consistente a avaliação e controle da dor aguda e crônica no paciente oncológico (YAZBEK, 2008). No que concerne ao controle da dor pós-operatória em animais submetidos à mastectomia, ainda há pouca informação científica sobre o assunto, no entanto, parece haver um consenso nos estudos disponíveis para a utilização da analgesia multimodal (ABIMUSSI et al., 2013; CREDIE et al., 2013; MINTO et al.; 2013; TEIXEIRA et al., 2013)

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Avaliar e comparar o efeito da metadona e do tramadol associado ou não à dipirona sobre a dor pós-operatória e os níveis de cortisol em cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical.

### **2.2 Específicos**

- a) Avaliar o nível de dor pós-operatória de cadelas submetidas à mastectomia utilizando a escala de dor de Glasgow e dosagem sérica de cortisol;
- b) Comparar os métodos de avaliação da escala de dor de Glasgow com a dosagem sérica de cortisol;
- c) Avaliar a necessidade, consumo e frequência da utilização de analgésicos no período pós-operatório, frente aos diferentes tratamentos instituídos;
- d) Demonstrar a importância da mensuração e do controle adequado da dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia.

### **3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

#### **3.1. A dor no câncer em animais de companhia**

Atualmente, os avanços no diagnóstico e tratamento de doenças em cães e gatos associado a um maior interesse dos proprietários em oferecer um cuidado melhor para seus animais, permitem que eles tenham uma maior longevidade, levando a um aumento do número de doenças crônicas, como o câncer (WITHROW; VAIL; PAGE, 2013). O câncer é considerado como a maior causa de morbidade e mortalidade em animais de companhia (LESTER; GAYNOR, 2000).

A dor oncológica pode ser classificada como aguda, crônica ou intermitente e pode estar relacionada ao próprio tumor, ao seu tratamento e ainda ser proveniente de doenças concorrentes não relacionadas ao câncer (GAYNOR, 2008). A dor crônica ocorre mais comumente por mecanismos neuropáticos e incluem lesões metastáticas e necróticas, neuropatias, dor muscular por incapacidade e até mesmo tratamento inadequado da dor pós-operatória. A dor aguda está associada com intervenções terapêuticas e diagnósticas, sendo geralmente decorrentes de dor pós-operatória, associada à biópsias ou infusões citotóxicas e lesões decorrentes da radioterapia (LOONEY, 2010).

Veterinários tem a obrigação ética de tratar a dor em animais (BROW et al.; 2006). No ano de 1998, o Colégio Americano dos Anestesiologistas Veterinários (ACVA) estipulou que um estímulo considerado doloroso no homem também deve ser considerado doloroso em animais e que a inabilidade de comunicação verbal em nenhum momento impossibilita a expressão da sensação algica (ACVA, 1998; YAZBEK, 2008). Infelizmente, a dor ainda é subtratada em animais e humanos, seja por desconhecimento de fármacos, dos métodos de avaliação, da ação deletéria da dor nos diferentes sistemas orgânicos e/ou receio dos efeitos colaterais produzidos principalmente pelos opioides. Atualmente, é inaceitável que um animal não receba tratamento antiálgico adequado, uma vez que há disponível no mercado uma diversidade de fármacos e uma variedade de bons estudos que demonstram a segurança em relação ao uso destes agentes (ALEIXO; TUDURY, 2005; FANTONI, 2011).

O alívio da dor é importante por razões éticas e fisiológicas (GAYNOR, 1999). A dor pode induzir uma resposta de estresse que está associada com a elevação do hormônio antidiurético, cortisol, corticotropina, catecolaminas, aldosterona, renina, angiotensina II e glicose, juntamente com a diminuição da insulina e da testosterona. Essas alterações podem

resultar em um estado catabólico geral, com catabolismo protéico e lipólise, em adição à retenção de água e sódio e excreção de potássio. Adicionalmente, a resposta ao estresse pode ter efeitos adversos sobre o sistema pulmonar e cardiovascular, homeostase de líquidos corporais e funções do trato gastrointestinal (MUIR, 2002). Uma resposta ao estresse prolongada pode diminuir a taxa de cura, portanto, é de suma importância que se minimize esses efeitos para que se obtenha uma melhor recuperação do paciente com câncer (GAYNOR, 2008).

### **3.2. Avaliação da dor e analgesia em cadelas submetidas à mastectomia**

As glândulas mamárias são sítios frequentes para o desenvolvimento de neoplasmas em cães. Na maioria dos casos, o tratamento é cirúrgico, através da remoção da cadeia mamária. A mastectomia pode ser simples, regional e radical unilateral ou bilateral e a opção por uma ou outra técnica está na dependência do tipo histológico, da localização e da extensão das lesões neoplásicas (SORENMO; WORLEY; GODSCHMIDT, 2013).

A mastectomia unilateral radical é um dos procedimentos mais realizados em cadelas idosas e resulta em um extensivo dano tecidual que cursa com dor pós-operatória de intensidade moderada a intensa (MATHEWS, 2000; MINTO et al., 2013). Apesar disso, atualmente existem poucos estudos que relatam métodos de avaliação da dor e analgesia em cadelas submetidas à mastectomia. A literatura disponível é recente e é crescente o interesse de vários grupos de estudo em providenciar informação fidedigna do reconhecimento e controle da dor nestes pacientes (ABIMUSSI et al., 2013; CREDIE et al. 2013; MINTO et al., 2013; NAKAGAWA et al., 2007; SARRAU et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2013).

A avaliação da dor cirúrgica e traumática em cães e gatos tem recebido uma atenção considerável nos últimos anos (FANTONI, 2011b). Vários métodos tem sido utilizados para mensurar a percepção/sensação de dor em animais, no entanto, não existe um procedimento padrão para avaliá-las e todas dependem do reconhecimento ou da interpretação de algum comportamento doloroso (FLOR; MARTINS; YAZBEK; 2011). As escalas de dor são utilizadas para assegurar que os animais estão confortáveis durante a fase de recuperação pós-cirúrgica e podem encorajar a avaliação frequente de pacientes que provavelmente estejam com dor, assegurando que esta não passe despercebida ou subtratada (MICH, HELLYER, 2009).

A dor atualmente é considerada o quinto sinal vital, tão importante quanto os outros, que deve ser avaliada para se empreender um tratamento (FANTONI, 2011a). A eficácia do seu tratamento e o seu acompanhamento dependem de avaliação e mensuração confiáveis e válidas. Em medicina veterinária, as escalas de avaliação da dor pós-operatória podem ser uni ou multidimensionais. As escalas unidimensionais são designadas para verificar apenas a severidade ou a intensidade da dor, nas quais são incluídas a escala analógica visual, a escala numérica verbal e a escala descritiva simples. As escalas multidimensionais incluem indicadores fisiológicos e comportamentais, nas quais estão incluídas a Escala de dor da Universidade de Melbourne, Escala de dor de medida composta de Glasgow e Escala numérica da Universidade do Colorado (FLOR; MARTINS; YAZBEK, 2011).

No que concerne a avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia, observa-se nos poucos estudos disponíveis que ainda não há um consenso para a utilização de uma determinada escala de avaliação, porém, a maioria dos estudos realizados utilizaram escalas multidimensionais associadas ou não com outras formas de mensuração da dor, como análise da concentração sérica de cortisol e aplicação dos filamentos de von Frey (ABIMUSSI et al. 2013; CREDIE et al., 2013; TEIXEIRA et al., 2013).

Diversas são as técnicas descritas para o controle da dor trans e pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia, como por exemplo a anestesia local por tumescência, analgesia através de infusão contínua de fármacos por via intravenosa, administração de *bolus* de analgésicos por via epidural, intramuscular ou intravenosa, bloqueios regionais e eletroacupuntura (ABIMUSSI et al., 2013; GAKIYA, 2011; PORTELLA et al., 2014; SARRAU et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2013). Os opioides são comumente utilizados nestes procedimentos sob as mais diversas vias de administração e conferem analgesia eficaz, no entanto, apresentam meia vida relativamente curta e a há necessidade de doses repetidas para a manutenção da analgesia (VALADÃO; DUQUE; FARIAS, 2002). A sua utilização de forma isolada não está indicada em pacientes oncológicos, uma vez que tem sido relatados efeitos indesejáveis destes fármacos como imunossupressão, estimulação de crescimento das células neoplásicas e aumento do risco de metástases (GUPTA et al., 2002).

Com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais produzidos pelos opioides, a analgesia multimodal vem ganhando maior aceitação em medicina veterinária, especialmente em pacientes com câncer. A analgesia multimodal consiste na associação de um ou mais fármacos com mecanismos de ação diferentes, que tem por objetivo potencializar a analgesia e diminuir os efeitos colaterais (GONZÁLEZ DE MEJÍA, 2005). Dentre os principais fármacos que podem ser combinados para conferir analgesia multimodal em veterinária estão



os analgésicos opioides, os anestésicos locais, os AINEs, a dipirona e a cetamina (FANTONI; CORTOPASSI, 2009).

A anestesia local tumescente é uma técnica pela qual se realiza a infiltração de grandes áreas do corpo com grandes volumes de solução anestésica diluída, associada a um vasoconstritor. Estudos em cadelas submetidas a mastectomia demonstraram que esta técnica é segura e promove uma excelente analgesia trans e pós-operatória, tornando-a uma ótima alternativa no controle analgésico destas pacientes (ABIMUSSI et al., 2013; ABIMUSSI et al., 2014; CREDIE et al., 2013). No entanto, ela não está indicada para pacientes que apresentem sinais de infecção cutânea, tumores ulcerados e aderidos, sob o risco de disseminação da contaminação e semeadura de células neoplásicas (CREDIE et al., 2013).

Teixeira et al. (2013) avaliaram o efeito do tramadol utilizado de forma isolada e em combinação com dipirona ou meloxicam em cadelas submetidas à mastectomia, com ou sem ovariectomia. Os mesmos autores não encontraram diferenças significativas nos escores de dor e número de cães que receberam resgate analgésico entre os grupos testados, porém, atribuíram este resultado a possível analgesia residual decorrente da infusão contínua de morfina utilizada no período trans-operatório. Minto et al. (2013) avaliaram a dor em cadelas submetidas à duas técnicas de mastectomia e, embora não tenham encontrado diferenças significativas entre elas, demonstraram que a morfina associada ao meloxicam administrados no período pré-operatório foram efetivos no controle analgésico pós-operatório, onde apenas um de cada grupo de 10 animais necessitou de resgate analgésico. Adicionalmente, Gakiya et al. (2011) demonstraram que a eletroacupuntura reduz o requerimento analgésico pós-operatório de cadelas submetidas à mastectomia.

Apesar da escassez de informação em relação à avaliação e controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia, parece haver um consenso nos estudos desenvolvidos até o momento quanto a utilização da analgesia multimodal como tratamento mais adequado para estes pacientes (AGUIRRE et al., 2014; CREDIE et al. 2013; MINTO et al., 2013; TEIXEIRA et al.; 2013).

### **3.3.Considerações sobre alguns fármacos utilizados na terapia multimodal**

#### **3.3.1. Tramadol**

O tramadol é um fármaco sintético análogo da codeína que foi registrado em 1977 na Alemanha, posteriormente em 1994 no Reino Unido e em 1995 nos Estados Unidos

(EGGERS, 1995). É um analgésico opioide atípico de ação central amplamente usado em humanos para o controle da dor aguda e crônica. O seu uso em cães vem ganhando popularidade entre veterinários, porque é considerado um analgésico eficaz, de fácil administração, possui um longo período de ação e produz menos efeitos colaterais em comparação aos outros opioides (ITAMI et al., 2011).

O tramadol é uma mistura racêmica de dois enantiômeros com diferentes propriedades farmacológicas (EGGERS et al., 1995; RAFFA et al., 1992). O enantiômero (+) tem alta afinidade para o receptor *mu* e preferencialmente aumenta a liberação e inibe a recaptação de serotonina. O enantiômero (-) preferencialmente inibe a recaptação da noradrenalina. Os dois enantiômeros do tramadol atuam sinergicamente para providenciar analgesia (LEWIS; HAN, 1996; MCMILLAN et al., 2008).

O metabolismo hepático do tramadol em humanos é realizado pela isoenzima CYP2D6 do sistema citocromo p450 e produz o metabólito ativo O-desmetil-tramadol (M1), que também existe como uma mistura racêmica. Este metabólito também tem sido demonstrado em cães (KUKANICH; PAPICH, 2004), porém, a enzima responsável por este metabolismo ainda é desconhecida (MCMILLAN et al., 2008). M1(+) interage com receptores opioides enquanto M1(-) interage com receptores adrenérgicos (VALLE et al., 2000). É relatado que o enantiômero M1(+) tem um poder de ligação ao receptor *mu* de duas a duzentas vezes maior em relação ao enantiômero tramadol (+) (LEWIS, HAN; 1996).

Embora poucos, existem bons e recentes estudos publicados em relação à eficácia analgésica do tramadol em cães, tanto em relação à dor aguda (CARDOZO et al., 2014; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; MORGAZ et al., 2013; TEIXEIRA et al., 2013) quanto em relação a dor crônica (FLOR et al., 2013), porém, ainda são escassos os estudos sobre a sua farmacocinética e farmacodinâmica (KUKANICH; PAPICH, 2004; MCMILLAN et al., 2008; VETORATTO et al., 2010). Kukanich e Papich (2004), documentaram que a meia vida de eliminação do fármaco em cães é menor que em humanos, sugerindo que um intervalo de administração mais frequente nesta espécie é necessário para promover o controle da dor. McMillan et al. (2008) encontraram níveis do metabólito M1 em cães sem raça definida diferentes daqueles encontrados por Kukanich e Papich (2004) em cães da raça Beagle, sugerindo que possa haver diferenças no metabolismo de indivíduos da mesma espécie, assim como ocorre em humanos (POWER, 2011).

O tramadol é atualmente o opioide mais usado em medicina veterinária para o controle da dor pós-operatória em cães (TEIXEIRA et al., 2013). Independente da via e período de administração, os trabalhos disponíveis demonstram que o tramadol utilizado de forma isolada confere analgesia satisfatória em procedimentos de ovariohisterectomia e orquiectomia, porém, quando associado com outros opioides ou outras classes de fármacos, produzem uma analgesia mais efetiva (KONGARA et al., 2013; KONGARA; CHAMBERS; JOHNSON et al., 2012; MASTROCINQUE et al., 2012; MASTROCINQUE, FANTONI, 2003; MORGAZ et al., 2013). Em relação ao controle da dor pós-operatória em procedimentos ortopédicos, que apresentam um grau de dor mais severo, os estudos indicam uma desvantagem do tramadol, associado ou não à outras classes de fármacos, em relação aos opioides mais potentes, como a metadona por exemplo (CARDOZO et al., 2014; DAVILA et al., 2013; MARTINS et al., 2010).

No que concerne ao controle da dor pós-operatória de cadelas submetidas à mastectomia utilizando o tramadol de forma isolada ou em associação com outros fármacos, os trabalhos ainda são escassos (TEIXEIRA et al., 2013). Teixeira et al. (2013) demonstraram que a administração de tramadol na dose de  $3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  por via intramuscular logo após o término da cirurgia promove uma analgesia efetiva. Os mesmos autores não encontraram diferenças significativas nos escores de dor pós-operatória e requerimento analgésico quando compararam o efeito do tramadol utilizado de forma isolada ou associado ao meloxicam ou dipirona, porém, pontuam que estes resultados podem ter sido influenciados pela analgesia residual promovida pela infusão contínua de morfina realizada no período trans-operatório.

### **3.3.2. Metadona**

A metadona é um analgésico opioide sintético que há muito tempo foi visto como uma alternativa ao uso da morfina e hidromorfona para pacientes humanos que apresentavam dor grave (INTURRISI, 2002; 2005). Há relatos da sua utilização experimental em cães que datam de 1950 (WIKLER; AUSTCHUL, 1950), porém, o seu uso clínico na rotina veterinária é recente (CAMPAGNOL et al., 2012; CARDOSO et al. 2014; CARDOZO et al., 2014; HUNT et al., 2013; LEIBETSEDER; MOSING; JONES, 2006).

A metadona apresenta propriedades farmacológicas e analgésicas semelhantes às da morfina, com a vantagem de produzir menos efeitos colaterais como náusea, vômito e disforia (MONTEIRO et al., 2008). Possui um átomo de carbono assimétrico resultando em duas formas enantioméricas, os isômeros *d* e *l*. A mistura racêmica (dl-metadona) é a forma

comumente usada clinicamente e em estudos de laboratório. Ela atua como um agonista competitivo de receptores opioides *mu* e como um antagonista não competitivo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) na medula espinhal (GORMAN; ELLIOTT; INTURRISI, 1997; KAPUR et al., 2011), podendo promover uma analgesia mais efetiva em relação aos opioides agonistas puros (WAGNER, 2002).

Em humanos, a metadona é considerada um opioide de longa ação, pois ela apresenta uma meia vida de eliminação longa (22-35 horas), produzindo uma analgesia pós-operatória mais duradoura que a morfina. Em cães, a meia vida de eliminação da metadona após aplicação pela via intravenosa é mais curta (1,5 a 4,3 horas), sugerindo uma que nesta espécie o fármaco deve ser administrado em intervalos mais frequentes quando comparado aos humanos (INGVAST-LARSSON et al., 2010; KUKANICH et al., 2005; KUKANICH, BORUM, 2008).

A metadona é frequentemente usada em humanos para o alívio da dor, principalmente nos casos refratários a outros opioides, como a morfina (DALE, 2002). Em cães, embora o seu uso nos últimos anos tenha se tornado mais frequente na prática clínica, os estudos em relação à sua farmacodinâmica, farmacocinética e propriedades analgésicas ainda são poucos, fazendo com que ainda existam muitos questionamentos (CARDOZO et al., 2014; INGVAST-LARSSON et al., 2010; KUKANICH et al., 2005; KUKANICH, BORUM, 2008).

Os estudos em relação a analgesia conferida pela metadona em cães envolvendo os mais diversos procedimentos cirúrgicos ainda são escassos e recentes. Leibetseder, Moser e Jones (2006), em estudo realizado com cães submetidos à cirurgia de reparo de ligamento cruzado, afirmaram que a metadona administrada pela via epidural reduz o requerimento de isoflurano em comparação com a via intravenosa, no entanto, independente da via escolhida, o fármaco promoveu boa analgesia pós-operatória, não havendo diferenças nos escores de dor. Monteiro et al. (2008) pontuou que a metadona associada à lidocaína parece estender mais cranialmente o bloqueio epidural em cães quando comparada à lidocaína utilizada de forma isolada. Outros autores, também avaliando cães submetidos à cirurgias ortopédicas, observaram que a metadona confere uma analgesia superior quando comparada a outros analgésicos opioides, como o tramadol e a buprenorfina (CARDOZO et al., 2014; HUNT et al., 2013).

### 3.3.3. Dipirona

A dipirona, também conhecida como metamizol, é um fármaco derivado das pirazolonas, que estão entre os mais antigos fármacos sintéticos (VOLZ, KELLNER; 1980). Desde a sua introdução no mercado mundial, há mais de cem anos e, no mercado nacional, há mais de oitenta anos, a dipirona tem sido amplamente utilizada em humanos no controle da dor e da febre, no entanto, o seu uso é proibido na maioria dos países europeus e nos EUA, em virtude de seu suposto papel supressor da medula óssea, causando anemia aplástica e, principalmente, a agranulocitose (DANIELI, LEAL; 2003).

Após a administração, a dipirona é rapidamente hidrolisada a 4-metil-amino-antipirina (MAA) e subsequentemente convertida a outros metabólitos, dentre os quais 4-formil-amino-antipirina e 4-amino-antipirina (AA). Metabólitos adicionais são formados, mas MAA e AA são os metabólitos considerados clinicamente relevantes (HINZ et al., 2007). Ao menos parte do metabolismo da dipirona é enzimático, inclusive envolvendo interações com o sistema do citocromo P450. Portanto, a dipirona sofre metabolismo hepático e excreção renal e tende a ser bem tolerada, com raros efeitos adversos relatados na espécie humana. Há indícios de possíveis diferenças em seu metabolismo em variadas espécies. Trata-se de um fármaco com baixo custo e disponível para o uso por diversas vias (NOEL-MORGAN; IMAGAWA, 2011).

A dipirona é um fármaco utilizado como analgésico, antipirético e antiespasmódico (LEVY; ZILBER-KATZ; ROSENKRANZ, 1995). Embora seja classificada como um AINE, apresenta discreta atividade anti-inflamatória e baixo potencial para causar nefrotoxicidade, ulceração gastrointestinal e alterações hematológicas (MATHEWS, 2000; IMAGAWA et al., 2011). O mecanismo de ação da dipirona ainda é desconhecido, mas acredita-se que ele possa estar relacionado a inibição da enzima cicloxigenase-3 (COX-3), uma variante da COX-1, que pode apresentar um mecanismo central primário, uma vez que este agente diminui a dor e possivelmente a febre (CHANDRASEKHARAN et al., 2002).

A dipirona tem sido apontada como um fármaco seguro e importante para o controle da dor, mas o seu uso ainda é controverso. Em humanos, existe uma série de estudos e trabalhos científicos que comprovam a sua eficácia analgésica (CHAPARRO et al., 2012; ORESKOVIC et al. 2014; SENER et al., 2014), porém, em medicina veterinária, os estudos ainda são escassos e recentes (BAUMGARTNER et al., 2009; FLOR et al.; 2013; IMAGAWA, 2011; MONTEIRO et al.; 2013; ROELVINK et al., 1991). O primeiro estudo em cães foi apresentado por Imagawa et al. (2011), que avaliaram a eficácia analgésica e os efeitos adversos de três doses de dipirona comparadas ao placebo em cadelas submetidas a

ovariohisterectomia, e comprovaram que o fármaco produz analgesia satisfatória nas doses de 25 e 35 mg.kg<sup>-1</sup>, sem produzir alterações hematológicas, renais, hepáticas ou da condição clínica após dois dias de tratamento, porém, alguns animais apresentaram vômito durante as primeiras seis horas pós-operatórias.

A combinação de fármacos é amplamente usada no tratamento da dor crônica e aguda, e constitui a base para a analgesia multimodal ou balanceada. A análise racional para a associação de fármacos tem como objetivo uma analgesia mais efetiva e uma diminuição da incidência e severidade dos efeitos colaterais produzidos por eles (KELETH et al., 1997; LAMONT, 2008; MONTES; WARNER; PUIG, 2000). Existem estudos que comprovam o benefício do sinergismo produzido pela associação da dipirona a diferentes opioides, principalmente o tramadol (FLOR et al.; 2013; MONTES; WARNER; PUIG, 2000; ORESCOVIC et al., 2014; TEIXEIRA et al.; 2013). Teixeira et al. (2013), em estudo realizado em cadelas submetidas à mastectomia com ou sem ovariohisterectomia, citam que o tramadol, quando associado à dipirona ou meloxicam, promove um decréscimo mais precoce dos escores de dor pós-operatória quando comparado ao uso do tramadol de forma isolada, no entanto, não encontraram diferenças estatísticas nos escores de pontuação e número de resgates analgésicos entre os grupos testados. Flor et al. (2013) concluíram que o tramadol associado à dipirona combinado ou não com anti-inflamatórios não esteroidais foi clinicamente efetivo e bem tolerado para tratamento da dor crônica moderada a severa em cães portadores de câncer.

#### 4. ARTIGO CIENTÍFICO

A metodologia e os resultados do presente estudo serão apresentados na forma de artigo científico, que será submetido para publicação no periódico Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.

##### **Efeito da metadona em comparação ao tramadol associado ou não à dipirona sobre a dor pós operatória de cadelas submetidas à mastectomia**

##### **Effect of methadone in comparison to tramadol combined or not with metamizole on postoperative pain in bitches undergoing mastectomy**

Thomas Normanton Guim; Roberto Thiesen; Eduardo Santiago Ventura de Aguiar; Angel Ripplinger, Clarisse Felter Meira; Luis Guilherme Gomes Salgado

**Resumo:** O presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito da metadona e do tramadol combinado ou não com a dipirona sobre a dor pós-operatória de cadelas submetidas à mastectomia. Foram utilizadas 18 cadelas distribuídas aleatoriamente em três grupos de seis animais cada. Todas receberam como medicação pré-anestésica morfina  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  e acepromazina  $0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via intramuscular e induzidas com propofol  $2 \text{ a } 6 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via intravenosa. A manutenção foi realizada com isoflurano e a analgesia trans-operatória feita com fentanila em bolus seguida por infusão contínua. Ao final do procedimento, as cadelas do primeiro grupo (MET) receberam metadona na dose de  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ , os animais do segundo grupo (TRA) receberam tramadol na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  e os animais do terceiro grupo (TRA+DIP) receberam tramadol na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  associado à dipirona na dose de  $25 \text{ mg.kg}^{-1}$ , todos administrados por via intravenosa. Quando necessário, o resgate analgésico foi realizado com tramadol na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via intravenosa. A intensidade da dor pós-operatória foi avaliada por meio da escala de dor de medida composta de Glasgow simplificada e dosagem de cortisol sérico. Não houveram diferenças estatísticas entre os grupos em relação aos escores de dor, resgates analgésicos em cada momento e níveis séricos de cortisol durante o período avaliado. Dentro do mesmo grupo, houve redução significativa dos escores de dor e níveis de cortisol após a instituição do tratamento em todos os grupos. Em relação ao número total de resgates realizado durante todo o período de avaliação, os valores do grupo TRA foram significativamente maiores que do grupo TRA+DIP. A

metadona e o tramadol associado à dipirona foram mais efetivos na diminuição precoce dos escores de dor e níveis sérico de cortisol em relação ao tramadol utilizado isoladamente.

**Palavras-chave:** analgesia multimodal, oncologia, opioides; tumores mamários, cães

**Abstract:** This study aimed to evaluate the effect of methadone and tramadol combined or not with metamizole on postoperative pain in bitches undergoing mastectomy. We used 18 female dogs randomly distributed into three groups of six animals each. Premedication was performed with morphine  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  and acepromazine  $0.03 \text{ mg.kg}^{-1}$  intramuscularly, and anesthetic induction with propofol  $2-6 \text{ mg.kg}^{-1}$  intravenously. Maintenance was performed with isoflurane and intraoperative analgesia performed with bolus followed by continuous infusion of fentanyl. After surgery, the dogs of the first group (MET) received methadone  $0.2 \text{ mg.kg}^{-1}$ , dogs of the second group (TRA) received tramadol  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ , and dogs of the third group (TRA+DIP) received tramadol  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  plus metamizole  $25 \text{ mg.kg}^{-1}$ , all of them intravenously. If necessary, analgesic rescue was performed with  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  of tramadol intravenously. A short-form scale of pain composed of Glasgow and serum cortisol was used to assess postoperative pain and the effects of treatments. There were no statistical differences between groups in pain scores, analgesic rescue at each moment and serum cortisol levels during the study period. Within the same group, there was significant reduction in pain scores and cortisol levels after treatments in all groups. About the total number of rescues performed throughout the evaluation period, values of TRA group were significantly higher than the ones at TRA+DIP group. Methadone and tramadol plus metamizole were more effective for early reduction in pain scores and serum cortisol levels than tramadol used alone.

**Keywords:** multimodal analgesia; oncology; opioids; mammary tumors; dogs

## Introdução

As glândulas mamárias são sítios frequentes para o desenvolvimento de neoplasmas em cães. Na maioria dos casos, o tratamento é cirúrgico, por meio da remoção da cadeia mamária (Sorenmo et al., 2013). A mastectomia unilateral radical é um dos procedimentos mais realizados em cadelas idosas e resulta em extensivo dano tecidual que cursa com dor pós-operatória de intensidade moderada à intensa (Mathews, 2000; Minto et al., 2013).

A dor aguda pós-operatória pode promover consequências graves aos pacientes, dentre as quais destacam-se a diminuição da ingestão de alimentos, catabolismo protéico, alterações na função respiratória, automutilação, distúrbios cardiovasculares, hipersensibilização central



e dor crônica (Gaynor, 1999). Essas alterações interferem no tempo de recuperação, na qualidade de vida e no sucesso do procedimento cirúrgico (Ledovsky et al., 2012).

Os opioides são comumente utilizados para o alívio da dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia sob as mais diversas vias de administração conferindo analgesia eficaz (Aguirre et al., 2014; Minto et al. 2013; Teixeira et al.; 2013;), no entanto, apresentam meia vida relativamente curta e há necessidade de doses repetidas para a manutenção da analgesia (Valadão et al., 2002). Sua utilização de forma isolada não está indicada em pacientes oncológicos, uma vez que tem sido relatados efeitos indesejáveis destes fármacos como imunossupressão, estimulação de crescimento das células neoplásicas e aumento do risco de metástases (Gupta et al., 2002).

A analgesia multimodal vem ganhando maior aceitação em medicina veterinária e consiste na associação de um ou mais fármacos com mecanismos de ação diferentes, que tem por objetivo potencializar a analgesia e diminuir os efeitos colaterais. Dentre os principais fármacos que podem ser combinados para conferir analgesia multimodal em veterinária estão os analgésicos opioides, os anestésicos locais, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), a dipirona e a cetamina (Lamont, 2008).

O tramadol é um analgésico opioide sintético derivado da codeína mais utilizado em medicina veterinária e, quando associado à outras classes de fármacos, como os AINES e à dipirona, o potencial analgésico tem se mostrado ainda mais efetivo (Imagawa et al.; 2011; Flor et al., 2013; Teixeira et al., 2013). A metadona é um potente opioide com propriedades semelhantes às da morfina e tem se mostrado promissora na terapia antiálgica pós-operatória, pois além de promover menos efeitos colaterais, é um antagonista de receptor n-metil-d-aspartato (NMDA), o que lhe confere uma analgesia mais efetiva em relação aos opioides agonistas puros (Wagner, 2002; Leibetseder et al., 2006). A dipirona é um antigo fármaco com propriedades antipiréticas e analgésicas utilizado em vários países para o controle da dor em humanos e vem ganhando espaço nos protocolos analgésicos de cães, embora o seu uso ainda seja controverso devido ao fato da sua suposta capacidade de induzir anemia aplástica (Danieli e Leal; 2003; Imagawa et al., 2011; Flor et al., 2013).

O presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito analgésico da metadona e do tramadol combinado ou não com a dipirona no pós operatório de cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical e a influência desses tratamentos no nível sérico de cortisol.

## **Material e Métodos**

### **Animais**

Os animais incluídos neste estudo foram provenientes da rotina de atendimento do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal de Pelotas. As cadelas foram avaliadas através do exame físico, hemograma completo, testes bioquímicos para avaliação da função renal e hepática, exames radiográfico e ultrassonográfico para a detecção de metástases distantes. Animais agressivos, muito deprimidos, que apresentassem alterações nestes exames e neoplasmas aderidos à musculatura abdominal não foram incluídos no estudo. Após o consentimento dos proprietários, foram selecionadas dezoito cadelas, com idade média de 11,4 anos e peso médio de 20,5 kg.

### **Procedimento anestésico e cirúrgico**

Os animais foram submetidos a jejum alimentar, mas não hídrico, de 12 horas antes do procedimento cirúrgico. Todas as cadelas receberam como medicação pré-anestésica morfina na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  associada à acepromazina na dose de  $0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$ , ambas na mesma seringa e aplicadas por via intramuscular. Após 20 minutos, foi realizado o acesso na veia cefálica com cateter de calibre adequado ao peso do animal, para administração de fármacos e ringer com lactato a uma taxa de  $10 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{hora}^{-1}$ . Realizou-se então a tricotomia do campo operatório e, após, a indução com propofol, na dose de 2 a  $6 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via intravenosa. Os animais foram intubados com tubo endotraqueal de tamanho adequado e mantidos com isoflurano e oxigênio até que apresentassem sinais clínicos que indicassem plano cirúrgico, como relaxamento da mandíbula, rotação do globo ocular e ausência de reflexo palpebral. A monitoração trans-operatória incluiu oximetria de pulso, eletrocardiograma na derivação II, temperatura esofágica, aferição da pressão arterial não invasiva pelo método oscilométrico, análise da frequência respiratória, concentração da pressão parcial de dióxido de carbono e concentração de isoflurano através de analisador de gases.

A analgesia trans-operatória foi realizada com bolus de citrato de fentanila na dose de  $5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$  administrada logo após o início da vaporização do anestésico volátil, seguida por infusão contínua na dose de  $0,15 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  por meio de bomba de infusão, até o término do procedimento cirúrgico.

As cadelas foram submetidas à mastectomia unilateral radical e não foi realizado nenhum outro procedimento que não envolvesse a cadeia mamária. A técnica utilizada para remoção das mamas foi de dissecação e secção dos tecidos descrita por Headlund (2008), realizada em todas as ocasiões pelo mesmo cirurgião. Em nenhum momento procedeu-se a tração ou a técnica do arrancamento para a remoção da cadeia mamária. Todas as peças cirúrgicas foram enviadas para realização de exame histopatológico.

### **Tratamentos experimentais**

Ao término do procedimento cirúrgico, os animais foram distribuídos aleatoriamente para receber um dos três tratamentos, ficando divididos em três grupos compostos por 6 cadelas cada. Utilizou-se a escala de alta anestésica modificada de Aldrete (Martins e Fantoni, 2010), onde foi computado o tempo de recuperação anestésica individual de cada animal. Após a alta anestésica, os animais receberam os tratamentos e foram alojados nos boxes de recuperação anestésica. As cadelas do primeiro grupo (MET) receberam metadona na dose de  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ , os animais do segundo grupo (TRA) receberam tramadol na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  e os animais do terceiro grupo (TRA+DIP) receberam tramadol na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  associado à dipirona na dose de  $25 \text{ mg.kg}^{-1}$ , todos administrados por via intravenosa. Adicionalmente, no mesmo momento da administração dos tratamentos, todos receberam por via intravenosa meloxicam na dose de  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ . Os tratamentos foram preparados, diluídos em volume final de 5 ml e administrados lentamente. O estudo foi do tipo cego, onde o observador que avaliou a alta anestésica e a dor pós-operatória não teve conhecimento dos tratamentos administrados.

### **Avaliação da dor pós operatória e análise do cortisol**

A dor pós-operatória foi avaliada com auxílio da escala de dor de medida composta de Glasgow simplificada (EDMCGS), descrito por Reid et al. (2005), a qual é baseada em sinais comportamentais específicos representativos de dor no cão. O formulário é composto por quatro questões, onde são avaliados seis sinais comportamentais, sendo que a cada um deles é atribuído um escore. Ao final da avaliação os escores são somados e se classifica a intensidade da dor. Os períodos em que os animais foram avaliados foram imediatamente após o tratamento ( $T_1$ ) e nos cinco momentos subsequentes com intervalo de uma hora,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_5$  e  $T_6$ , respectivamente. A avaliação da dor pós-operatória de todos os animais foi realizada por um único observador que não tinha conhecimento do tratamento administrado.

Animais que apresentaram pontuação na EDMGCS maior que 6 receberam resgate analgésico com tramadol na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via intravenosa.

As amostras de sangue para dosagem de cortisol sérico foram coletadas da veia jugular. Aquelas coletadas antes da aplicação de qualquer medicação pré-anestésica foram denominadas como basais (CORTb). Adicionalmente, foram coletadas amostras imediatamente antes do tratamento (CORTt) e nos períodos de duas (CORT2) e cinco (CORT5) horas subsequentes ao tratamento. As amostras de sangue foram centrifugadas, congeladas e armazenadas para posterior avaliação ao término do experimento.

### **Análise estatística**

Para comparação das variáveis peso, idade, duração da anestesia e duração da alta anestésica, assim como para os valores de cortisol sérico entre os três grupos, os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) seguido pelo teste de comparações múltiplas de Tukey, quando necessário. Para comparação dos escores de dor da EDMGCS entre os grupos dentro de cada período os dados foram analisados utilizando o teste de Kruskal-Wallis e para a comparação entre os momentos dentro dos grupos, foi utilizado o teste de Friedman, ambos seguidos pelo teste de comparações múltiplas de Dunn quando necessário. A necessidade de resgate analgésico ao decorrer do tempo foi avaliada pelo método de sobrevivência, sendo as frações de sobrevivência calculadas pelo método de Kaplan-Meier. As curvas de sobrevivência dos grupos foram comparadas pelo método de log-rank (Mantel-Cox). O número de cães de cada grupo que necessitaram de resgate analgésico durante o período de avaliação e a comparação do total de resgates realizados entre os grupos foi realizada pelo teste exato de Fischer. O nível de significância adotado para todas as análises foi de 5% ( $p < 0,05$ ). Todas as análises foram computadorizadas e realizadas com o auxílio do software GraphPad Prisma 6.0.

### **Resultados**

Não houveram diferenças estatísticas significativas entre os grupos em relação ao peso ( $p=0,322$ ), idade ( $p=0,419$ ), tempo cirúrgico ( $p=0,278$ ) e tempo de alta anestésica ( $p=0,876$ ) (Tab. 1).

Tabela 1. Idade, peso, tempo cirúrgico e tempo de alta anestésica para cada um dos diferentes tratamentos. Valores apresentados como a média  $\pm$  desvio padrão. Uruguaiana, 2015.

Variáveis	Tratamento		
	MET	TRA	TRA+DIP
Idade (anos)	10,0 $\pm$ 2,9	11,8 $\pm$ 2,3	10,6 $\pm$ 1,6
Peso (Kg)	23,1 $\pm$ 14,1	14,7 $\pm$ 6,9	16,5 $\pm$ 6,2
Tempo cirúrgico (minutos)	103,3 $\pm$ 16,9	112,5 $\pm$ 39,1	127,5 $\pm$ 10,4
Tempo de alta anestésica (minutos)	9,1 $\pm$ 3,2	8,8 $\pm$ 2,4	8,3 $\pm$ 2,7

Em relação aos escores de dor da EDMCGS (Tab. 2 e Fig. 1), não houveram diferenças estatísticas significativas das medianas entre os grupos em nenhum dos momentos. Quando comparados os momentos dentro dos grupos, houve diferença estatística no grupo TRA entre os momentos T1 e T4 ( $p=0,013$ ) e entre T1 e T6 ( $p=0,018$ ); no grupo MET entre os momentos T1 e T5 ( $p=0,03$ ) e entre T2 e T5 ( $p=0,039$ ); e no grupo TRA+DIP entre os momentos T1 e T4 ( $p=0,023$ ), T1 e T5 ( $p=0,039$ ) e entre T1 e T6 ( $p=0,039$ ).

Não houveram diferenças estatísticas significativas entre os tratamentos do número de resgates analgésicos realizados nos períodos (Tab. 2). Quando comparada a porcentagem total de animais resgatados por grupo; também não houveram diferenças estatísticas (Fig. 2). Quando considerado o número total de resgates realizados durante todo o período de avaliação, houve diferença estatística significativa entre o grupo TRA ( $n=11$ ) e o grupo TRA+DIP ( $n=2$ ), onde o valor de  $p=0,012$ .

Tabela 2. Valores das medianas dos escores de dor da EDMCG, número total de resgates analgésicos a cada avaliação nos três grupos de tratamentos e total de resgates analgésicos realizados em cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical. Uruguaiana, 2015.

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Total de resgates
<b>MET</b>	8,0 <sup>a</sup>	4,5 <sup>a</sup>	2,5 <sup>ab</sup>	2,5 <sup>ab</sup>	1,0 <sup>b</sup>	1,5 <sup>ab</sup>	
<b>Resgates</b>	3/6	2/6	1/6	0	1/6	0	7 <sup>AB</sup>
<b>TRA</b>	10,5 <sup>a</sup>	6,5 <sup>ab</sup>	5,0 <sup>ab</sup>	3,0 <sup>b</sup>	3,5 <sup>ab</sup>	2,5 <sup>b</sup>	
<b>Resgates</b>	4/6	3/6	1/6	1/6	1/6	1/6	11 <sup>A</sup>
<b>TRA+DIP</b>	5,0 <sup>a</sup>	4,0 <sup>ab</sup>	3,5 <sup>ab</sup>	1,5 <sup>b</sup>	1,5 <sup>b</sup>	1,5 <sup>b</sup>	
<b>Resgates</b>	1/6	0	1/6	0	0	0	2 <sup>B</sup>

Letras maiúsculas diferentes demonstram diferenças de valores entre os grupos. Letras minúsculas diferentes demonstram diferenças de valores entre os momentos dentro do mesmo grupo

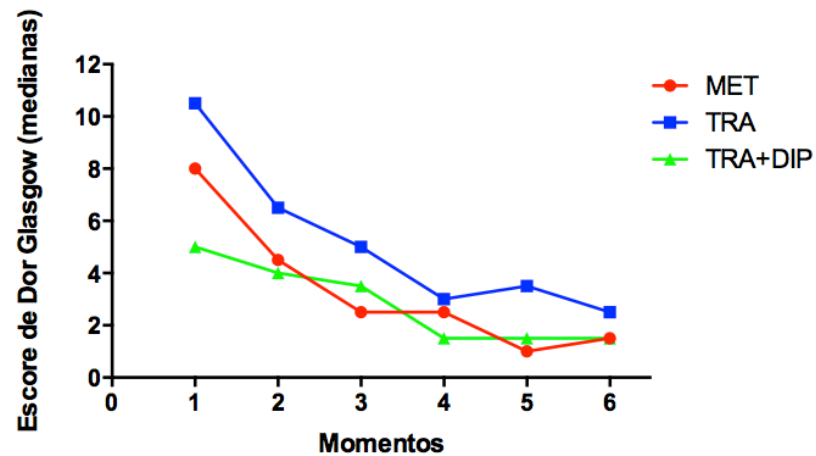


Figura 1. Representação gráfica das variações nas medianas dos escores de dor da EDMCGS em fêmeas caninas submetidas à mastectomia unilateral nas primeiras 5 horas após o procedimento cirúrgico, segundo o tratamento analgésico aplicado. Uruguaiana, 2015.

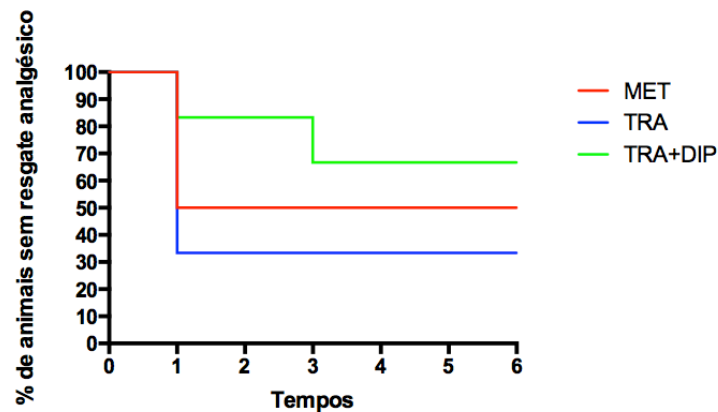


Figura 2. Representação gráfica, por meio de curva de sobrevivência, da porcentagem total de animais por grupo que não necessitaram de resgate analgésico até o término das avaliações. Uruguaiana, 2015.

Em relação à análise de cortisol sérico, não houveram diferenças estatísticas significativas quando comparadas as médias e desvios padrão entre os grupos em todos os momentos (Tab. 3 e Fig. 3). Dentro dos grupos, foi observada diferença estatística significativa no grupo MET entre os momentos CORTt e CORT2 ( $p=0,018$ ) e entre CORTt e CORT5 ( $p=0,036$ ). No grupo TRA+DIP houve diferença estatística significativa entre os períodos CORTb e CORTt ( $p=0,0006$ ), CORTt e CORT2 ( $p=0,0002$ ) e entre CORTt e CORT5 ( $p<0,0001$ ).

Tabela 3. Médias e desvios-padrão dos valores de cortisol sérico nos três grupos de tratamentos testados em cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical. Uruguiana, 2015.

	CORTb	CORTt	CORT2	CORT5
MET	5,55±2,15 <sup>ab</sup>	11,54±6,13 <sup>a</sup>	4,53±2,08 <sup>b</sup>	4,97±3,42 <sup>b</sup>
TRA	4,27±2,15	8,07±2,66	6,44±4,74	3,12±1,63
TRA+DIP	5,06±3,10 <sup>a</sup>	14,05±2,87 <sup>b</sup>	4,37±3,04 <sup>a</sup>	2,07±1,29 <sup>a</sup>

Valores seguidos por letras minúsculas iguais não diferem entre si, dentro de um mesmo grupo

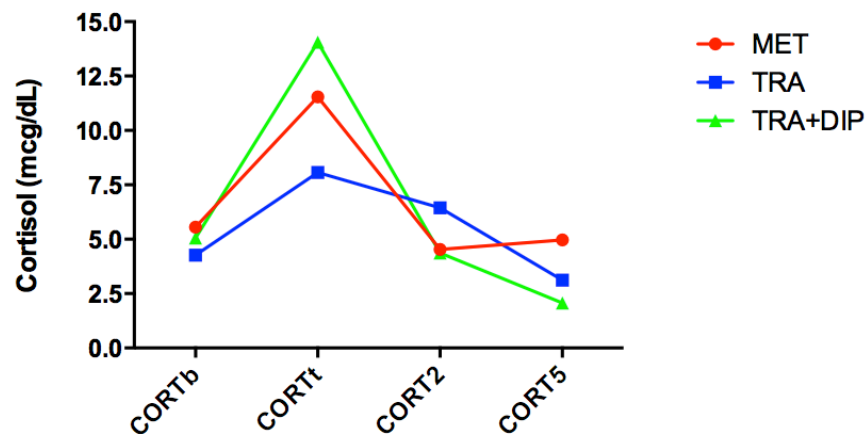


Figura 3. Representação gráfica das variações das médias dos valores de cortisol sérico, em fêmeas caninas submetidas à mastectomia unilateral no momento basal (CORTb), imediatamente antes do tratamento (CORTt), 2 horas (CORT2) e 5 horas (CORT5) após o procedimento cirúrgico, segundo o tratamento analgésico aplicado. Uruguiana, 2015.

## Discussão

O tramadol é atualmente o fármaco mais usado em medicina veterinária para o controle da dor pós-operatória em cães (Teixeira et al., 2013). Os trabalhos disponíveis demonstram que o tramadol utilizado de forma isolada confere analgesia satisfatória, porém, quando associado com fármacos de outras classes, produz analgesia ainda mais efetiva (Montes et al., 2002; Mastrocinque e Fantoni, 2003; Kongara et al., 2012; Mastrocinque et al., 2012). No presente estudo, embora não tenha ocorrido diferenças estatísticas entre os tratamentos testados, os animais do grupo TRA+DIP apresentaram escores de dor da EDMCGS menores e necessitaram de menor número de resgates quando comparados aos outros grupos, demonstrando que pode haver algum benefício analgésico em associar esses fármacos.

Considerando os resultados das pontuações de escores de dor dentro dos grupos, foi possível observar que, em todos os grupos, há um decréscimo dos escores já na primeira hora após a instituição do tratamento, porém, a diferença entre valores se torna estatisticamente significativa 3 horas após. No grupo TRA+DIP e no grupo MET, há uma redução mais precoce dos escores em relação ao grupo TRA. Esses resultados estão relacionados ao fato de que a metadona e a associação de tramadol com dipirona apresentem potência analgésica maior em relação ao uso do tramadol de forma isolada (Montes et al., 2002; Flor et al. 2013; Cardozo et al., 2014). Teixeira et al. (2013), em estudo realizado em cadelas submetidas à mastectomia com ou sem ovariectomia, semelhante ao observado no presente estudo, citam que o tramadol, quando associado à dipirona ou meloxicam, promove um decréscimo mais precoce dos escores de dor pós-operatória quando comparado ao uso do tramadol de forma isolada, no entanto, também não encontraram diferenças estatísticas nos escores de pontuação e número de resgates analgésicos entre os grupos testados.

As concentrações de cortisol no presente estudo apresentaram-se altas imediatamente após a cirurgia, muito provavelmente relacionadas a dor pós-operatória, fato também observado em estudos prévios (Mastrocinque e Fantoni, 2003; Leibetseder et al.; 2006). Embora altas concentrações de cortisol não sejam patognomônicas para dor, tem sido documentado que a concentração de cortisol pode ser usada para determinar a eficácia analgésica (Mastrocinque e Fantoni, 2003; Yardeni et al., 2007).

Os três tratamentos propostos promoveram redução significativa dos valores do cortisol sérico após o procedimento cirúrgico, principalmente 5 horas após a cirurgia, onde os valores médios das concentrações de cortisol ficaram abaixo dos valores basais e próximos aos valores normais para a espécie, no entanto, tais resultados devem ser avaliados com cautela, uma vez que os resgates realizados podem também ter contribuído para este decréscimo. Semelhante ao observado na avaliação da dor por meio da EDMCGS, esse decréscimo foi mais evidente nos grupos MET e TRA+DIP. Ingvast-Larson et al. (2010) encontraram resultados semelhantes nas concentrações séricas de cortisol em cães após administração intravenosa de  $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$  de metadona, porém, observaram altas concentrações imediatamente após a sua aplicação, não recomendando este como um parâmetro útil para avaliar eficácia analgésica desse fármaco em cães. No presente estudo, essa elevação sérica não foi observada, uma vez que a primeira amostra foi coletada duas horas após a aplicação.



O tramadol é considerado um opioide atípico, com fraca ligação aos opióides  $\mu$ , mas que tem sido utilizado com frequência nos protocolos de resgate analgésico no controle da dor pós-operatória (Mastrocinque e Fantoni, 2003). No presente estudo, embora não tenham sido observadas diferenças estatísticas do número de resgates entre os tratamentos nos diferentes períodos, observou-se uma tendência dos animais do grupo TRA+DIP de necessitarem menos analgésicos no pós-operatório.

Adicionalmente, observou-se que o resgate com tramadol, independente do grupo testado, foi efetivo, pois houve redução dos escores de dor após sua administração, com os mesmos mantidos baixos nas avaliações subsequentes. Quando comparado o número total de resgates realizados durante todo o período de avaliação, o grupo TRA+DIP apresentou diferenças significativas em relação ao grupo TRA. Esses resultados reforçam o conceito de que a associação do tramadol à dipirona pode ter algum benefício analgésico no controle da dor em relação ao uso do tramadol de forma isolada (Montes et al.; 2002; Flor et al., 2013).

A metadona é frequentemente usada em humanos para o alívio da dor, principalmente nos casos refratários a outros opióides, como a morfina (Dale, 2002). Em medicina veterinária, ainda são poucos os trabalhos em que a metadona é utilizada para o controle analgésico pós-operatório, principalmente em mastectomias (Hunt et al., 2013; Cardoso et al.; 2014; Cardozo et al., 2014). No presente estudo, embora não tenha apresentado analgesia superior aos outros tratamentos, a metadona, na dose e via utilizada, promoveu analgesia satisfatória. Provavelmente uma dose maior poderia conferir melhor efeito analgésico, porém, através da via de administração pela qual este experimento foi delineado, os efeitos sedativos seriam maiores e talvez pudessem interferir nas avaliações de dor. Cardozo et al. (2014) citam que a metadona aplicada como medicação pré-anestésica na dose de  $0,7 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via intramuscular em cães submetidos à cirurgia ortopédica apresentou analgesia pós-operatória mais efetiva que tramadol e o mesmo fármaco utilizado na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ , no entanto, os animais apresentaram altos escores de sedação.

Um adequado controle da dor é uma das preocupações mais importantes no período pós-operatório, uma vez que a dor aguda causa efeitos deletérios sobre os sistemas orgânicos e pode produzir aumento do período de convalescência, retardo na cicatrização de feridas, redução no consumo de alimentos e, em alguns casos, evoluir para uma dor crônica. A combinação de fármacos é amplamente usada no tratamento da dor crônica e aguda, e constitui a base para a analgesia multimodal ou balanceada. (Lamont, 2008). No presente estudo, por meio dos tratamentos instituídos e dos resgates realizados, quando necessário, observou-se que houve um controle analgésico efetivo. Apesar da escassez de informação em

relação à avaliação e controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia, parece haver um consenso nos estudos desenvolvidos até o momento à utilização da analgesia multimodal como tratamento mais adequado para estes pacientes (Abimussi et al. 2013; Credie et al. 2013; Minto et al., 2013; Teixeira et al., 2013; Aguirre et al., 2014).

### **Conclusão**

Nas condições em que esse estudo foi realizado, não há diferenças nos escores de dor e níveis de cortisol entre a utilização da metadona e tramadol associado ou não a dipirona em cadelas submetidas à mastectomia. A metadona e o tramadol associado à dipirona promovem decréscimo mais precoce nos escores de dor e níveis séricos de cortisol em relação ao uso do tramadol de forma isolada. A associação da dipirona ao tramadol reduz o número de resgates analgésicos em relação ao uso do tramadol isoladamente. Estudos desta combinação de terapias são necessários em grandes grupos de cães para providenciar informações mais fidedignas.

### **Referências bibliográficas**

- ABIMUSSI, C.J.X.; FERREIRA, J.Z.; FLORIANO, B.P.; PAES, F.; PERRI, S.H.V.; OLIVA, V.N.L.S. Anestesia local por tumescência com lidocaína em cadelas submetidas à mastectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 5, p. 1297-1305, 2013.
- AGUIRRE, C.S.; MINTO, B.W.; FARIA, E.G.; HERR, M.; FILGUEIRA, F.G.F.; NARDI, A.B. Anestesia convencional e técnica de tumescência em cadelas submetidas à mastectomia. Avaliação da dor pós operatória. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, n. 4, p. 1073-1079, 2014.
- CARDOSO, C.G.; MARQUES, D.R.C.; SILVA, T.H.M.; MATTOS-JUNIOR, E. Cardiorespiratory, sedative, and nociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, p. 636-643, 2014.
- CARDOZO, L.B.; COTES, L.C.; KAHVEGIAN, M.A.P.; RIZZO, M.F.C.I.; OTSUKI, D.A.; FERRIGNO, C.R.A.; FANTONI, D.T. Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. **BMC Veterinary Research**, v. 10, p. 194-200, 2014.

- CREDIE, L.F.G.A.; LUNA, S.P.L.; FUTEMA, F.; SILVA, L.C.B.A.; GOMES, G.B.; GARCIA, J.N.N.; CARVALHO, L.R. Perioperative evaluation of tumescent anaesthesia technique in bitches submitted to unilateral mastectomy, **BMC Veterinary Research**, v.9, p. 178-189, 2013.
- DALE, O.; HOFFER, C.; SCHEFFELS, P.; KHARASCH, E.D. Disposition of nasal, intravenous and oral methadone in healthy volunteers. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 72, p. 536-545, 2002.
- DANIELI, P.; LEAL, M.B. Avaliação da segurança da dipirona: uma revisão. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v. 84(1), p. 17-20, 2003.
- FLOR, P.B.; YAZBEK, K.V.B.; IDA, K.K.; FANTONI, D.T. Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 316-327, 2013.
- GAYNOR, J.S. Is postoperative pain management important in dogs and cats? **Veterinary Medicine**, v. 3, n. 4, p. 254-257, 1999.
- GUPTA, K.; KSHIRSAGAR, S.; CHANG, L.; SCHWARTZ, R.; LAW, P.; YEE, D.; HEBBEL, R.P. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival promoting signaling and promotes breast tumor growth. **Cancer Research**, v.62, p. 4491-4498, 2002.
- HEADLUND, C.S. Cirurgia do sistema reprodutivo e genital. In: FOSSUM, T.W. Cirurgia de pequenos animais. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, p. 702-744.
- HUNT, J.R.; ATTENBURROW, P.M.; SLINGSBY, L.S.; MURRELL, J.C. Comparison of premedication with buprenorphine or methadone with meloxicam for postoperative analgesia in dogs undergoing orthopaedic surgery. **Journal of Small Animal Practice**, v.54 (8), p. 418-424, 2013.
- IMAGAWA, V.H.; FANTONI, D.T.; TATARUNAS, A.C.; MASTROCINQUE, S.; ALMEIDA, T.F.; FERREIRA, F.; POSSO, I.P. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 385-393, 2011.
- INGVAST-LARSSON, C.; HOLGERSSON, A.; BONDESSON, U.; LAGERSTEDT, A.S.; OLSSON, K. Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 48-56, 2010.
- KONGARA, K.; CHAMBERS, J.P.; JOHNSON, C.B. Effects of tramadol, morphine or their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy and peri-operative

- electroencephalographic responses and post-operative pain. **New Zeland Veterinary Journal**, v. 60 (2), p. 129-135, 2012.
- LAMONT, L.A. Multimodal management in veterinary medicine: The physiologic basis of pharmacologic therapies. **Veterinary Clinics of Small Animal**, v. 38, p. 1173-1186, 2008.
- LEDOWSKY, T.; REIMER, M.; CHAVES, V.; KAPOOR, V.; WENK, M. Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. **Pain**, v. 153 (4), p. 759-764, 2012.
- LEIBETSEDER, E.N.; MOSING, M.; JONES, R.S. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 128-136, 2006.
- MARTINS, T.L.; FANTONI, D.T. Recuperação pós-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia em cães e gatos. 2 ed. São Paulo: Ed. Roca, 2010, p. 591-604.
- MASTROCINQUE, S.; ALMEIDA, T.F.; TATARUNAS, A.C.; IMAGAWA, V.H.; OTSUKI, D.A.; MATERA, J.M.; FANTONI, D.T. Comparison of epidural and systemic tramadol for analgesia following ovariohysterectomy. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 48 (5), p. 310-319, 2012.
- MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D.T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, p. 220-228, 2003.
- MATHEWS, K.A. Pain assessment and general approach to management. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 30, p. 729-755, 2000.
- MINTO, B.W.; RODRIGUES, L.C.; STEAGALL, P.V.M.; MONTEIRO, E.R.; BRANDÃO, C.V.S. Assessment of postoperative pain after unilateral mastectomy using two different surgical techniques in dogs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 55, p. 60-63, 2013.
- MONTES, A.; WARNER, W.; PUIG, M.M. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. **British Journal of Anaesthesiology**, v. 85(2), p. 217-223, 2000.
- REID, J.; SCOTT, M.; NOLAN, A. Development of a short form of the Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS) as a measure of acute pain in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.32(6), p.7, 2005.
- SORENMO, K.U.; WORLEY, D.R.; GOLDSCHMIDT, M.H. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 5<sup>th</sup> ed, St. Louis: Elsevier Saunders, p. 538-556, 2013.

TEIXEIRA, R.C.R.; MONTEIRO, E.R.; CAMPAGNOL, D.; COELHO, K.; BRESSAN, T.F.; MONTEIRO, B.S. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 641-649, 2013.

VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em cães. **Ciência Rural**, v. 32, n. 2, p. 347-355, 2002.

WAGNER, A.E. Opioids. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of Veterinary Pain Management**. 2 ed. Saint Louis: Mosby Elsevier, p. 163-182, 2002.

YARDENI, I.Z.; SHAVIT, Y.; BESSLER, H. Comparison of postoperative pain management techniques and endocrine response to surgery: a randomized controlled trial. **International Journal of Surgery**, v. 5, p.239-243, 2007.

## 5. CONCLUSÕES

Nas condições que esse estudo foi conduzido, é possível concluir que:

- Não há diferenças nos escores de dor e níveis de cortisol entre a utilização da metadona e tramadol associado ou não a dipirona em cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical;
- A metadona e o tramadol associado à dipirona promovem decréscimo mais precoce nos escores de dor e níveis séricos de cortisol em relação ao uso do tramadol de forma isolada;
- A associação da dipirona ao tramadol reduz o número de resgates analgésicos em relação ao uso do tramadol isoladamente;
- Estudos desta combinação de terapias são necessários em grandes grupos de cães para providenciar informações mais fidedignas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIMUSSI, C.J.X.; MENEGHETI, T.M.; WAGATSUMA, J.T.; FLORIANO, B.P.; ARRUDA, A.M.; DOS SANTOS, P.S.; OLIVA, V.N. Tumescient local anaesthesia with ropivacaine in different concentrations in bitches undergoing mastectomy: plasma concentration and post-operative analgesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42(5), p. 516-525, 2014.

ABIMUSSI, C.J.X.; FERREIRA, J.Z.; FLORIANO, B.P.; PAES, F.; PERRI, S.H.V.; OLIVA, V.N.L.S. Anestesia local por tumescência com lidocaína em cadelas submetidas à mastectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 65, n. 5, p. 1297-1305, 2013.

ACVA Position Paper. American College of Veterinary Anesthesiologists Position paper on the treatment of pain in animals. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 213, p. 628-630, 1998.

AGUIRRE, C.S.; MINTO, B.W.; FARIA, E.G.; HERR, M.; FILGUEIRA, F.G.F.; NARDI, A.B. Anestesia convencional e técnica de tumescência em cadelas submetidas à mastectomia. Avaliação da dor pós operatória. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, n. 4, p. 1073-1079, 2014.

ALEIXO, G.A.S.; TUDURY, E.A. Utilização de opióides na analgesia de cães e gatos. **Veterinária Notícias**, v. 11, n. 2, p. 31-42, 2005.

BAUMGARTNER, C.M.; KOENIGHAUS, H.; EBNER, J.K.; HENKE, J.; SCHUSTER, T.; ERHARDT, W.D. Cardiovascular effects of dipyrone and propofol on hemodynamic function in rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70(11), p. 1407-1415, 2009.

BOSTROM, I.M.; NYMAN, G.; HOPPE, A.; PETER, L. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 62-69, 2006.

BROW, C.; THOMPSON, S.; VROEGINDEWEY, G.; PAPPALIOANOU, M. The global veterinarian: the why? the what? the how? **Journal of Veterinary Medical Education**, v. 33, p. 411-415, 2006.

BUDSBERG, S. Drogas anti-inflamatórias não-esteróides. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. São Paulo: Ed. MedVet Ltda, p. 183-209, 2009.

CAMPAGNOL, D.; TEIXEIRA-NETO, F.J.; PECCININI, R.G.; OLIVEIRA, F.A.; ALVAIDES, R.K.; MEDEIROS, L.Q. Comparison of the effects of epidural or intravenous methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Journal**, v. 192, p. 311-315, 2012.

CARDOSO, C.G.; MARQUES, D.R.C.; SILVA, T.H.M.; MATTOS-JUNIOR, E. Cardiorespiratory, sedative, and nociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, p. 636-643, 2014.

CARDOZO, L.B.; COTES, L.C.; KAHVEGIAN, M.A.P.; RIZZO, M.F.C.I.; OTSUKI, D.A.; FERRIGNO, C.R.A.; FANTONI, D.T. Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. **BMC Veterinary Research**, v. 10, p. 194-200, 2014.

CAUKETT, N.; READ, M.; FOWLER, D.; WALDNER, C. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, p. 565-570, 2003.



CHANDRASEKHARAN, N.V.; DAI, H.; ROOS, L.T.; EVANSON, N.K.; TOMSIK, J.; ELTON, T.S. COX-3, a ciclooxigenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**, v. 99(21), p. 13926-13931, 2002.

CHAPARRO, L.E.; LEZCANO, W.; ALVAREZ, H.D.; JOAQUI, W. Analgesic effectiveness of dipyrone (metamizol) for postoperative pain after herniorrhaphy: a randomized, double blind, dose-response study. *Pain Practice*, v. 12(2), p.142-147, 2012

CREDIE, L.F.G.A.; LUNA, S.P.L.; FUTEMA, F.; SILVA, L.C.B.A.; GOMES, G.B.; GARCIA, J.N.N.; CARVALHO, L.R. Perioperative evaluation of tumescent anaesthesia technique in bitches submitted to unilateral mastectomy, **BMC Veterinary Research**, v.9, p. 178-189, 2013.

DALE, O.; HOFFER, C.; SCHEFFELS, P.; KHARASCH, E.D. Disposition of nasal, intravenous and oral methadone in healthy volunteers. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 72, p. 536-545, 2002.

DANIELI, P.; LEAL, M.B. Avaliação da segurança da dipirona: uma revisão. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v. 84(1), p. 17-20, 2003.

DAVILA, D.; KEESHEN, T.P.; EVANS, R.B.; CONZEMIUS, M.G. Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 243(2), p. 225-231, 2013.

DOIG, P.A.; PURBRICK, K.A.; HARE, J.E.; MCKEOWN, D.B. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. **Canadian Veterinary Journal**, v. 41, p. 296-300, 2000.

EGGERS, K.A. Tramadol. **British Journal of Anaesthesia**, v. 74, n. 3, p. 247-249, 1995.

FANTONI D.T. Fatos históricos: a dor como o quinto sinal vital. In: FANTONI, D.T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

FANTONI D.T. A ética no tratamento da dor. In: FANTONI, D.T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2009.

FLOR, P.B.; MARTINS, T.L.; YAZBECK, K.V.B. Avaliação da dor. In: FANTONI, D.T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

FLOR, P.B.; YAZBEK, K.V.B.; IDA, K.K.; FANTONI, D.T. Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 316-327, 2013.

FOWLER, D.; ISAKOW, K.; CAULKETT, N.; WALDNER, C. An evaluation of the analgesic effects of meloxicam in addition to epidural morphine/mepivacaine in dogs undergoing cranial cruciate ligament repair. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, p. 643-648, 2003.

GAKYIA, H.H.; SILVA, D.A.; GOMES, J.; STEVANIN, H.; CASSU, R.N. Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 26 (5), p. 346-351, 2011.

GAYNOR, J.S. Control of cancer pain in veterinary patients. **Veterinary Clinics of Small Animals**, v. 38, p. 1429-1448, 2008.

GAYNOR, J.S. Is postoperative pain management important in dogs and cats? **Veterinary Medicine**, v. 3, n. 4, p. 254-257, 1999.

GONZALEZ de MEJÍA, N. Analgesia multimodal postoperatoria. **Revista Sociedad Española del Dolor**, v. 12, p. 112-118, 2005.

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

GRUET, P.; SEEWALD, W.; KING, J.N. Evaluation of subcutaneous and oral administration of robenacoxib and meloxicam for the treatment of acute pain and inflammation associated with orthopedic surgery in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72(2), p. 184-193, 2011.

GUPTA, K.; KSHIRSAGAR, S.; CHANG, L.; SCHWARTZ, R.; LAW, P.; YEE, D.; HEBBEL, R.P. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival promoting signaling and promotes breast tumor growth. **Cancer Research**, v.62, p. 4491-4498, 2002.

HINZ, B.; CHEREMINA, O.; BACHMAKOV, J.; RENNER, B.; ZOLK, O.; FROMM, M.F.; BRUNE, K. Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral ciclooxigenases in human: new insights into the pharmacology of an old analgesic. **The Faseb Journal**, v. 21(2), p.2343-2351, 2007.

HUNT, J.R.; ATTENBURROW, P.M.; SLINGSBY, L.S.; MURRELL, J.C. Comparison of premedication with buprenorphine or methadone with meloxicam for postoperative analgesia in dogs undergoing orthopaedic surgery. **Journal of Small Animal Practice**, v.54 (8), p. 418-424, 2013.

IMAGAWA, V.H.; FANTONI, D.T.; TATARUNAS, A.C.; MASTROCINQUE, S.; ALMEIDA, T.F.; FERREIRA, F.; POSSO, I.P. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 385-393, 2011.

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

INTURRISI, C.E. Clinical pharmacology of opioids for pain. **Clinical Journal of Pain**, v. 18, p. 3-13, 2002.

INTURRISI, C.E. Pharmacology of methadone and its isomers. **Minerva Anestesiologica**, v. 71, p. 435-437, 2005.

ITAMI, T.; TAMARU, N.; KAWASE, K.; ISHIZUCA, T.; TAMURA, J.; MIYOSHI, K.; UMAR, M.A.; INOUE, H.; YAMASHITA, K. Cardiovascular effects of tramadol in dogs anesthetized with sevoflurane. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 73(12), p. 1603-1609, 2011.

JONES, C.J.; STREPPA, H.K.; BUDSBERG, S.C. In vivo effect of a COX-2 selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) on gastric mucosal and synovial fluid prostaglandin synthesis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, p. 273, 2001.

KAPUR, B.M.; HUTSON, J.R.; CHIBBER, T.; LUK, A.; SELBY, P. Methadone: a review of drug-drug and pathophysiological interactions. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 48(4), p. 171-195, 2011.

KAY-MUGFORD, P.; BENN, S.J.; LAMARRE, J.; CONLON, P. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61(7), p. 802-810, 2000.

KEHLET, H.; Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. **British Journal of Anaesthesia**, v. 78, p. 606-617, 1997.

KONGARA, K.; CHAMBERS, J.P.; JOHNSON, C.B. Effects of tramadol, morphine or their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy and peri-operative electroencephalographic responses and post-operative pain. **New Zeland Veterinary Journal**, v. 60 (2), p. 129-135, 2012.

KONGARA, K.; CHAMBERS, J.P.; JOHNSON, C.B.; DUKKIPATI, V.S. Effects of tramadol or morphine in dogs undergoing castration on intra-operative electroencephalogram responses and post-operative pain. **New Zeland Veterinary Journal**, v.61 (6), p.349-353, 2013.

KUKANICH, B.; BORUM, S.L. The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 242-248, 2008.

KUKANICH, B.; LASCELLES, B.D.X.; AMAN, A.M.; MEALEY, K.L.; PAPICH, M.G. The effects of inhibiting cytochrome p 450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. **Jornal of Veterinary Pharmacologic Therapy**, v. 28, p. 461-466, 2005.

KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethiltramadol in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, p. 239-246, 2004.

LAMONT, L.A. Multimodal management in veterinary medicine: The physiologic basis of pharmacologic therapies. **Veterinary Clinics of Small Animal**, v. 38, p. 1173-1186, 2008.

LASCELLES, B.D.X.; MCFARLAND, J.M.; SWANN, H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. **Veterinary Therapeutics**, v. 6, p. 237-251, 2005.

LEDOWSKY, T.; REIMER, M.; CHAVES, V.; KAPOOR, V.; WENK, M. Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. **Pain**, v. 153 (4), p. 759-764, 2012.

LEECE, E.A.; BREARLEY, J.C.; HARDING, E.F. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, p. 184-192, 2005.

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

LEMKE, K.A.; CREIGHTON, C.M. Analgesia for anesthetized patients. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 25, p. 70-82, 2010.

LEMKE, K.A.; RUNYON, C.L.; HORNEY, B.S. Effects of preoperative administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 220, p. 1818-1822, 2002.

LESTER, P.; GAYNOR, J.S. Management of cancer pain. In: MATHEWS, K. Management of pain. **The Veterinary Clinics Of North America – Small Animal Practice**, v. 30, p. 951-966, 2000.

LEVY, M; ZYLBER-KATZ, E.; ROSENKRANZ, B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 28, p. 216-233, 1995.

LEWIS, K.S.; HAN, N.H. Tramadol: A centrally acting analgesic. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 54, p. 643-652, 1996.

LOONEY, A. Oncology pain in veterinary patients. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 25, n. 1, p. 32-44, 2010.

LUNA, S.P.L.; BASÍLIO, A.C.; STEAGALL, P.V.M.; MACHADO, L.P.; MOUTINHO, F.Q.; TAKAHIRA, R.K.; BRANDÃO, C.V. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, p. 258-264, 2007.

MACMILLAN, C.J.; LIVINGSTON, A.; CLARK, C.R.; DOWLING, P.M.; TAYLOR, S.M.; DUKE, T.; TERLINDEN, R. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 72, p. 325-331, 2008.

MARTINS, T.L.; KAHVEGIAN, M.A.; NOEL-MORGAN, J.; LEON-ROMÁN, M.A.; OTSUKI, D.A.; FANTONI, D.T. Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71 (9), p. 119-126, 2010.

MASTROCINQUE, S.; ALMEIDA, T.F.; TATARUNAS, A.C.; IMAGAWA, V.H.; OTSUKI, D.A.; MATERA, J.M.; FANTONI, D.T. Comparison of epidural and systemic tramadol for analgesia following ovariohysterectomy. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 48 (5), p. 310-319, 2012.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D.T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, p. 220-228, 2003.

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

MICH, P.M.; HELLYER, P.W. Métodos objetivos e categóricos para avaliar a dor e analgesia. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Manual de controle da dor em medicina veterinária**. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Ed. Medvet, 2009.

MINTO, B.W.; RODRIGUES, L.C.; STEAGALL, P.V.M.; MONTEIRO, E.R.; BRANDÃO, C.V.S. Assessment of postoperative pain after unilateral mastectomy using two different surgical techniques in dogs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 55, p. 60-63, 2013.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**, 4<sup>th</sup> ed, Iowa: State Press, 2002.

MONTEIRO, E.R.; FIGUEROA, C.D.N.; CHOMA, J.C.; CAMPAGNOL, D.; BETTINI, C.M. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xilazine, on sedation and physiologic values in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 519-527, 2008.

MONTEIRO-STEAGALL, B.P.; STEAGALL, P.V.M.; LASCELLES, B.D.X. Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 1011-1019, 2013.

MONTES, A.; WARNER, W.; PUIG, M.M. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. **British Journal of Anaesthesiology**, v. 85(2), p. 217-223, 2000.

MORGAZ, J.; NAVARRETE, R; MUÑOZ-RASCÓN, P.; DOMÍNGUEZ, J.M.; FERNÁNDEZ-SARMIENTO, J.A.; GÓMEZ –VILLAMANDOS, R.J.; GRANADOS, M.M. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Research in Veterinary Science**, v. 95, p. 278-282, 2013.

MUIR III, W.W. Pain and Stress. In: GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. **Handbook of Veterinary Pain Management**. 2 ed. Saint Louis: Mosby Elsevier, p. 42-56, 2002.



NAKAGAWA, K.; MIYAGAWA, Y.; TAKEMURA, N.; HIROSE, H. Influence of preemptive analgesia with meloxicam before resection of the unilateral mammary gland on postoperative cardiovascular parameters in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 69 (9), p. 939-944, 2007.

NOEL-MORGAN, J.; IMAGAWA, V.H. Analgésicos antipiréticos: dipirona e paracetamol. In: FANTONI, D.T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 137-149, 2011.

OGILVE, G.K.; MOORE, A.S. Cirurgias do Sistema Reprodutivo e Genital. In: FOSSUM, T.W.; EDLUND, C.H.; HULSE, D.A.; JOHNSON, A.L.; SEIM, H.W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2002.

ORESKOVIC, Z.; BICANIC, G.; HRABAC, P.; TRIPKOVIC, B; DELIMAR, D. Treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty comparison between metamizol and paracetamol as adjunctive to opioid analgesics-prospective, double-blind, randomised study. **Archives of Orthopaedic and Traumatic Surgery**, v. 134(5), p.631-636, 2014.

PORTELA, D.A.; ROMANO, M.; BRIGANTI, A. Retrospective clinical evaluation of ultrasound guided transverse abdominis plane block in dogs undergoing mastectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41(30), p. 319-324, 2014.

POWER, I. An update of on analgesics. **British Journal of Anaesthesia**, v. 107(1), p.19-24, 2011.

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

RAFFA, R.B.; FRIDERICHS, E.; REIMMANN, W.; SHANK, R.P.; CODD, E.E.; VAUGHT, J.L. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an “atypical” opioid analgesic. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 260, p. 275-285, 1992.

ROELVINK, M.E.; GOOSENS, L.; KALSBECK, H.C.; WENSING, T. Analgesic and spasmolytic effects of dipyron, hyoscine-n-butylbromide and a combination of the two ponies. **Veterinary Record**, v. 26, p. 378-380, 1991.

SENER, M.; KOCUM, A.; CALISKAN, E.; YILMAZ, I.; CAYLAKLI, F.; ARIBOGAN, A. Administração de paracetamol versus dipirona em analgesia controlada pelo paciente por via intravenosa para alívio da dor no pós-operatório de crianças após tonsilectomia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2014 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2013.09.009>

SMITH, W.L.; DEWITT, D.L. Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Seminars in Nephrology**, v. 15, p. 179-194, 1995.

SORENMO, K.U.; WORLEY, D.R.; GOLDSCHMIDT, M.H. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. **Withrow and MacEwen’s Small Animal Clinical Oncology**, 5<sup>th</sup> ed, St. Louis: Elsevier Saunders, p. 538-556, 2013.

TEIXEIRA, R.C.R.; MONTEIRO, E.R.; CAMPAGNOL, D.; COELHO, K.; BRESSAN, T.F.; MONTEIRO, B.S. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyron, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 641-649, 2013.

VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em cães. **Ciência Rural**, v. 32, n. 2, p. 347-355, 2002.

VALLE, M.; GARRIDO, M.J.; PAVON, J.M.; CALVO, R.; TROCONIZ, I.F. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antinociceptive effects of main active metabolites of tramadol, (+) O-desmethyltramadol and (-) O-desmethyltramadol, in rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 293, p. 646-653, 2000.

VETTORATO, E.; ZONCA, A.; ISOLA, M.; VILLA, R.; GALLO, M.; RAVASIO, G.; BECCAGLIA, M.; MONTESISSA, C.; CAGNARDI, P. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 183, p. 310-315, 2010.

VOLZ, M.; KELLNER, H.M. Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyrone). **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 10, p. 299-308, 1980.

WAGNER, A.E. Opioids. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of Veterinary Pain Management**. 2 ed. Saint Louis: Mosby Elsevier, p. 163-182, 2002.

WIKLER, A.; ALTSCHUL, S. Effects of methadone and morphine on the electroencephalogram of the dog. **Journal of Pharmacologic and Experimental Therapeutics**, v. 98 (4:1), p. 437-436, 1950.

WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. Why worry about cancer in companion animals? In: \_\_\_\_ **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 5<sup>th</sup> ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013, p. xv-xvi.

YAZBEK, K.V.B. Avaliação da dor e da qualidade de vida em cães com câncer. **Revista Dor**, v. 9 (3), p. 1297-1304, 2008.

## ANEXO A

## Escala de dor de medida composta de Glasgow simplificada (Reid, Scott, Nolan, 2005)

Observações	Pontos
<b>A. Observe o cão no canil (sem perturbar ou interagir com ele)</b>	
<b>(i) O cão está</b>	
Sossegado	0
A chorar ou choramingar	1
Gemer	2
Ganir	3
<b>(ii) O cão está</b>	
Ignorar qualquer ferida ou área dolorosa	0
A olhar para a ferida ou área dolorosa	1
Lamber a ferida ou área dolorosa	2
Esfregar ou coçar a ferida ou área dolorosa	3
Morder a ferida ou área dolorosa	4
<b>B. Ponha uma trela no cão e conduza-o para fora do canil</b>	
<b>(iii) Quando o cão se levanta/anda, ele está</b>	
Normal	0
Claudicar	1
Lento ou relutante	2
Andar rígido	3
Recusa-se a mexer	4
<b>C. Aplique ligeira pressão 5 centímetros à volta da ferida cirúrgica</b>	
<b>(iv) Ele...</b>	
Não faz nada	0
Olha para o local	1
Encolhe-se, retira-se	2
Rosna e protege o local	3
Tenta morder	4
Gane	5
<b>D. Geral</b>	
<b>(v) O cão está</b>	
Alegre e contente	0
Sossegado	1
Indiferente ou não responsivo ao meio envolvente	2
Nervoso, ansioso ou medroso	3
Deprimido ou não responsivo a estímulos	4
<b>(vi) O cão está</b>	
Confortável	0
Desconfortável	1
Irrequieto/agitado	2
Cifose/lordose ou tenso	3
Rígido (posição fixa)	4
<b>Pontuação total</b>	<b>i+ii+iii+iv+v+vi</b>
<b>Pontuação total</b>	<b>Interpretação</b>
0 - 6	Ausência de dor
7 - 12	Dor moderada
13 - 18	Dor grave
19 - 24	Dor insuportável

## ANEXO B

## Escala de alta anestésica modificada de Aldrete (Fantoni e Cortopassi, 2009)

<b>Parâmetros</b>	<b>Pontos</b>
<b><i>Consciência</i></b>	
Alerta	2
Responsivo	1
Não responsivo	0
<b><i>Sistema Respiratório</i></b>	
FR>10mpm	2
FR<10mpm	1
Dispneia/Taquipneia	0
<b><i>Via Aérea</i></b>	
Ausência de secreção	2
Presença de secreção	1
<b><i>Sistema Circulatório</i></b>	
Pulso forte	2
Pulso fraco	1
Pulso filiforme	0
<b><i>Coloração das Mucosas</i></b>	
Róseas	2
Pálidas	1
Cianóticas	0
<b>Alta anestésica</b>	<b>10</b>