



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**INFUSÃO CONTÍNUA DE DIPIRONA EM CADELAS: EFEITOS
CARDIORRESPIRATÓRIOS E ANALGÉSICOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ROCHELLE GORCZAK

Uruguaiiana

2017

ROCHELLE GORCZAK

**INFUSÃO CONTÍNUA DE DIPIRONA EM CADELAS: EFEITOS
CARDIORRESPIRATÓRIOS E ANALGÉSICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Thiesen
Co-orientador: Prof. Dr. Diego Vilibaldo Beckmann

Uruguaiiana

2017

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

G661i Gorczak, Rochelle

INFUSÃO CONTÍNUA DE DIPIRONA EM CADELAS: EFEITOS
CARDIORRESPIRATÓRIOS E ANALGÉSICOS / Rochelle Gorczak.

68 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Pampa,
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL, 2017.

"Orientação: Roberto Thiesen".

1. Metamizol. 2. Dor. 3. Anestesia. 4. Cão. I. Título.

ROCHELLE GORCZAK

**INFUSÃO CONTÍNUA DE DIPIRONA EM CADELAS: EFEITOS
CARDIORRESPIRATÓRIOS E ANALGÉSICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciência Animal.

Área de concentração: Anestesiologia
Veterinária

Dissertação defendida e aprovada em: 30/03/2017

Banca examinadora:

Prof. Dr. Roberto Thiesen

Orientador

Prof. Dr. André Vasconcelos Soares

Universidade Federal de Santa Maria – UFSM

Prof^a. Dr^a. Marília Teresa de Oliveira

Universidade Federal do Pampa – Unipampa

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Élio e Liana Gorczak, que sempre me ajudaram e incentivaram para que meus sonhos se realizassem. Ao meu irmão querido, Rafael Gorczak, juntamente com minha cunhada Karina Abreu e meu “gordinho” Enzo, que, mesmo longe, sei o quanto torceram por mim. Se não fosse o apoio de vocês eu nunca iria conseguir, amo muito vocês!

A toda equipe do meu projeto “dipirona”, em especial a Thaline Segatto, que virou minha “dupla” nesses dois anos, a Ana Paula Ibarra e Natalia Risso que viraram noites avaliando os pacientes no estudo, a Debora Freitas por realizar todos os procedimentos e a Gabriela Lugoch, juntamente com o ACVet pela ajuda com as amostras. Como eu, tenho certeza que todos aprenderam muito no decorrer do experimento! A minha querida Bibiana, que de monitora, virou uma grande amiga.

À Marília Valandro, pela amizade verdadeira que construímos no mestrado e vamos levar para vida toda, como sempre diz nas horas boas e ruins. As colegas e amigas Karen Guzman, Natalia Risso e Mirela Noro pelos conselhos, apoio e risadas no Reci. As amigas e confidentes Brenda Scheffel, Carolina Munaretto, Francine Wille, Josiane Strasburg, Mayara Nobrega e Micheli Munaretto, obrigada pela amizade, paciência e por tornarem meus dias em Uruguaiana muito melhores. E a Jade Pellenz pela cumplicidade e apoio nesse último semestre. Com certeza estarão para sempre em meu coração.

A todos os meus alunos que me mostraram o quanto é bom lecionar e me deram coragem em seguir em frente! Além disso, aos amigos de Santa Maria e Porto Alegre, que mesmo distantes, se fazem presentes.

A todos os professores da Unipampa que sempre me apoiaram muito, principalmente a Daniela Brum e ao Fábio Leivas pelo carinho e toda a ajuda que me deram.

Ao meu orientador, professor Roberto Thiesen, obrigada por ter acreditado em meu potencial e por me ajudar no desenvolvimento desse projeto. Também, ao meu Co-orientador professor Diego Beckmann, pelos conselhos e ajuda nas aulas práticas de Anestesiologia e na realização desse trabalho.

**“Dar o exemplo não é a melhor maneira de influenciar os outros. É a
única.”**

(Albert Schweitzer)

RESUMO

A dipirona é um analgésico eficaz para o manejo da dor pós-operatória moderada ou grave, podendo ser utilizado isoladamente em dores leves ou associado a outros analgésicos em qualquer tipo de dor, gerando diversos benefícios ao paciente. O presente estudo teve como objetivo avaliar os parâmetros cardiorrespiratórios no transoperatório, além da analgesia no período trans e pós-operatório de cadelas que receberam infusão contínua (IC) de dipirona. Para o estudo, 20 cadelas foram submetidas ao procedimento de Ovariohisterectomia eletiva. A medicação pré-anestésica foi composta pela associação de acepromazina e morfina, seguida da indução com propofol e manutenção com isoflurano. Posteriormente, os animais foram alocados, aleatoriamente, em dois grupos: dipirona (GD), que receberam *bolus* de dipirona (25 mg/kg) seguido da IC do fármaco na taxa de 10 mg/kg/h, e grupo controle (GC), cujos animais receberam o *bolus* e IC de solução de NaCl 0,9%, ambos os grupos na velocidade de 5 mL/kg/h. Variáveis paramétricas foram analisadas pela ANOVA seguida pelo teste de Tukey ($p < 0,05$) e comparadas entre os grupos pelo teste t pareado. Variáveis não paramétricas foram analisadas pelo teste de Friedman seguido pelo teste de Dunn's. Entre os grupos, essa avaliação foi realizada pelo teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$). Foram observadas diferenças estatísticas entre os momentos em ambos os grupos em relação à FC, *f*, PAS, PAM, PAD, PPT, glicemia, neutrófilos segmentados e linfócitos. Entre os grupos, houve apenas diferenças nos valores basais de PAM, número de eosinófilos, de neutrófilos segmentados e tempos cirúrgicos. No entanto, a maioria dos valores manteve-se dentro da faixa considerada fisiológica para a espécie. As avaliações da analgesia pós-operatória foram realizadas por um período de 24h, utilizando a Escala Composta de Dor de Glasgow e a Escala da Universidade de Melbourne, não sendo observadas diferenças entre os grupos. A utilização do fármaco como adjuvante a anestesia não alterou os parâmetros cardiorrespiratórios, nem os exames hematológicos realizados. A analgesia pós-operatória foi semelhante entre os grupos.

Palavras-chave: Metamizol, dor, anestesia, cão.

ABSTRACT

Dipyrone is an effective analgesic for the management of moderate or severe postoperative pain, can be used alone in mild pain or associated with other analgesics in any type of pain, generating several benefits to the patient. The present study aimed to evaluate cardiorespiratory parameters in the intraoperative period, and analgesia in the trans and postoperative period, in dogs receiving constant rate infusion (CRI) of dipyrone. For the study, 20 canine females were submitted to elective ovariohysterectomy procedure. The preanesthetic medication was composed by the association of acepromazine and morphine, followed by induction with propofol and maintenance with isoflurane. Afterwards, the animals were divided randomly into two groups: dipyrone (GD), who received dipyrone boluses (25 mg/kg) intravenous, followed by the CRI of the drug at the rate of 10 mg/kg/h, and control group (CG), whose animals received the bolus and IC of 0.9% NaCl solution, both groups at a rate of 5 mL/kg/h. Variables with normal distribution were evaluated by ANOVA followed by the Tukey test ($p < 0,05$) and compared between groups by paired t-test. Non-parametric variables were analyzed by Friedman test followed by Dunn's test. Among the groups, this evaluation was performed by the Mann-Whitney test ($p < 0,05$). Statistical differences were observed between time points in both groups regarding HR, f , SBP, MBP, DBP, PPT, glycaemia, segmented neutrophils and lymphocytes. Among these two groups, there were only differences in baseline MBP, number of eosinophils, segmented neutrophils and surgical times. However, most values remained within the physiological range considered for the species. The postoperative analgesia assessments were performed for a period of 24 hours, using Glasgow Composite Pain Scale and Range of the University of Melbourne, no differences were observed between groups. The use of the drug as an adjunct to anesthesia did not alter the cardiorespiratory parameters, Nor haematological examinations performed. Postoperative analgesia was similar between the groups.

.

Key-words: Metamizole, pain, anesthesia, dog.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Bomba de infusão de seringa.....	24
Figura 2:	Realização do exame de eletrocardiograma pré-operatório.....	25
Figura 3:	Monitor multiparamétrico veterinário com leitura dos parâmetros de FC, PAS, PAD, PAM, f, SpO ₂ , PEtCO ₂ , EtIso e CAM.....	28
Figura 4:	Aparelho PANI Delta Map DL1100 Vet.....	29
Figura 5:	Visor do termômetro esofágico digital (indicado pela flecha amarela).....	31
Figura 6:	Imagem gráfica demonstrando a variação média da frequência cardíaca ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	35
Figura 7:	Imagem gráfica demonstrando a variação média das pressões sistólica, média e diastólica ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	36
Figura 8:	Imagem gráfica demonstrando a variação média da frequência respiratória ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	37
Figura 9:	Imagem gráfica demonstrando a variação média da saturação da oxihemoglobina ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	38
Figura 10:	Imagem gráfica demonstrando a variação média da Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	38
Figura 11:	Imagem gráfica demonstrando a variação média da Concentração de isoflurano ao final da expiração ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	39
Figura 12:	Imagem gráfica demonstrando a variação média da Concentração alveolar mínima, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	40
Figura 13:	Imagem gráfica demonstrando a variação média da Temperatura ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	41
Figura 14:	Imagem gráfica demonstrando a variação média da Glicose, previamente ao procedimento (C1), imediatamente ao final do procedimento (C2) e 24 horas após o procedimento (C3), nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	42
Figura 15:	Imagem gráfica demonstrando a variação média do Lactato, previamente ao procedimento (C1), imediatamente ao final do	

	procedimento (C2) e 24 horas após o procedimento (C3), nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	43
Figura 16	Imagem gráfica demonstrado o resgate analgésico realizado durante o período transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	45
Figura 17:	Imagem gráfica demonstrado o resgate analgésico realizado durante o período pós-operatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	45
Figura 18:	Imagem gráfica demonstrado as avaliações de dor no período pós-operatório por dois avaliadores, utilizando a Escala de Melbourne e a escala de Glasgow nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca (FC em bpm) durante o transoperatório de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguaiiana, 2017.....	34
Tabela 2:	Valores médios e desvios padrão das pressões sistólica, média e diastólica no período transoperatório de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguaiiana, 2017.....	36
Tabela 3:	Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (f), saturação da oxihemoglobina (SpO2) e pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO2), no transoperatório de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguaiiana, 2017.....	37
Tabela 4:	Valores médios e desvios padrão da concentração alveolar mínima e concentração expirada de isoflurano do transoperatório de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguaiiana, 2017.....	39
Tabela 5:	Valores médios e desvios padrão da temperatura corporal do transoperatório de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguaiiana, 2017.....	41
Tabela 6:	Valores médios e desvios padrão do Lactato e Glicose, previamente ao procedimento (C1), imediatamente ao final do procedimento (C2) e 24 horas após o procedimento (C3), de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguaiiana, 2017.....	42
Tabela 7:	Valores médios e desvios padrão de Hematócrito, PPT, Neutrófilos Segmentados, Linfócitos, Eosinófilos e Monócitos, previamente ao procedimento (C1), imediatamente ao final do procedimento (C2) e 24 horas após o procedimento (C3), de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguaiiana, 2017.....	43
Tabela 8:	Valores médios e desvios padrão dos tempos transoperatórios de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguaiiana, 2017.....	44

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 Dor.....	15
2.2 Analgesia.....	16
2.3 Dipirona	18
2.4 Avaliação da dor	20
3 OBJETIVOS	22
3.1 Gerais	22
3.2 Específicos	22
4 MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1 Local.....	23
4.2 Animais e grupos experimentais	23
4.2.1 Tempos de análises	26
4.2.2 Variáveis avaliadas	27
4.2.2.1 Frequência Cardíaca (FC)	27
4.2.2.2 Pressões Arteriais Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Média (PAM) (mmHg)	28
4.2.2.3 Frequência Respiratória (<i>f</i>)	29
4.2.2.4 Saturação de oxigênio da hemoglobina (SpO2)	29
4.2.2.5 Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO ₂).....	30
4.2.2.6 Concentração expirada de isofluorano (Etlso) e Concentração Alveolar Mínima (CAM)	30
4.2.2.7 Vaporização de isofluorano (V%).....	30
4.2.2.8 Temperatura (°C)	30

4.2.2.9 Tempo de recuperação	31
4.2.2.10 Exames laboratoriais	31
4.2.3 Analgesia pós-operatória	32
4.3 Análise Estatística	32
5 RESULTADOS	34
5.1 Frequência cardíaca (FC).....	34
5.2 Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD).....	35
5.3 Frequência respiratória (<i>f</i>), Saturação de oxigênio da hemoglobina (SpO ₂), Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO ₂), Concentração expirada de isofluorano (EtIso) e Concentração Alveolar Mínima (CAM).....	36
5. 4 Temperatura	40
5. 5 Exames Laboratoriais	41
5. 6 Tempos Anestésicos	43
5. 7 Analgesia.....	44
6 DISCUSSÃO	47
7 CONCLUSÃO.....	56
8 REFERÊNCIAS	57
ANEXO I.....	66
ANEXO II.....	67
ANEXO III.....	68

1 INTRODUÇÃO

O conceito de dor foi instituído em 1986 pela “Association for the Study of Pain” como sendo “uma experiência sensorial e/ou emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais”. Desta forma, a dor não é apenas um desconforto. Ela compreende respostas fisiológicas, que podem cursar com imunossupressão, redução da perfusão tissular, aumento de consumo de oxigênio e do trabalho cardíaco, espasmos musculares, além de liberação de cortisol, o hormônio do estresse. Essa experiência é também chamada de nocicepção, ou seja, detecção de lesão tecidual pelo Sistema Nervoso Central (SNC). E, ainda, cada indivíduo pode apresentar características variadas para dor. Sabe-se que os animais sentem dor e que esse fato está relacionado negativamente com a recuperação pós-operatória, tornando seu manejo de extrema importância.

A identificação da dor possui um papel importante no tratamento pós-operatório e, portanto, saber utilizar métodos que auxiliem nessa avaliação é de fundamental importância para que se possa empregar o tratamento analgésico ideal em cada caso. Nos animais, a avaliação da dor é extremamente subjetiva, pois esses não possuem a capacidade de se expressar verbalmente, tornando necessário a compreensão da fisiopatologia da dor, além das alterações fisiológicas e comportamentais demonstradas pelos pacientes para, assim, realizar a correta interpretação e tratamento.

Para o reconhecimento da dor durante o procedimento cirúrgico, é indicada a monitoração constante do paciente, avaliando as alterações nos diferentes parâmetros fisiológicos, associado à experiência de reconhecimento do médico veterinário responsável. Com relação ao pós-operatório existem diferentes escalas de avaliação de dor, que avaliam tanto parâmetros fisiológicos, quanto comportamentais, já validadas para uso veterinário. Dentre elas, podemos citar a “Escala Composta de Dor de Glasgow” e a “Escala da Universidade de Melbourne”. Todavia, não existe um método considerado padrão para avaliação da dor nos animais.

Para o manejo e a prevenção da dor cirúrgica, diferentes analgésicos podem ser utilizados, podendo estes ser empregados isoladamente ou associados. Os mais utilizados são opiodes, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), $\alpha 2$ -agonistas, anestésicos locais e inibidores dos receptores N-metil-D-aspartato. A dipirona é um

fármaco analgésico, empregado no manejo de diferentes dores, entre elas a dor pós-operatória, a dor aguda e a visceral em pequenos animais, sendo indicada também por sua eficaz ação antipirética. Esse fármaco pode ser aplicado pelas diferentes vias, sendo mais utilizado pela via intravenosa (IV) em *bolus*. Já foi descrito a utilização desse medicamento por infusão contínua (IC) em pacientes hospitalizados, demonstrando eficácia, sem apresentar efeitos colaterais. Existe apenas um relato do uso da dipirona por IC como agente analgésico no período transoperatório (GORCZAK, et al., 2015). No entanto, nenhum estudo científico foi conduzido estudando seu uso por IC no transoperatório.

Com este estudo, buscou-se avaliar os efeitos da IC de dipirona, sobre as variáveis cardiorrespiratórias no transoperatório e analgesia no pós-operatório de cadelas submetidas a ovariectomia (OV) eletiva.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Dor

A dor é um sinal clínico comum em todas as etapas dos procedimentos cirúrgicos (pré, trans e pós-operatório) e é definida como uma sensação desagradável gerada por estímulo real ou potencialmente lesivo, conforme a *International Association for the Study of Pain* (IASP) (OLIVEIRA, 2011). Além disso, a dor não é apenas um incômodo, mas envolve complexas reações fisiológicas, com manifestações autonômicas e psicológicas que podem levar à imunossupressão, diminuição da perfusão tissular, aumento do consumo de oxigênio e do trabalho cardíaco, espasmo muscular, alteração da mecânica respiratória e liberação dos hormônios que culminam no aumento do catabolismo e alteração do balanço nitrogenado (BASSANEZI; FILHO, 2006). Efeitos negativos nos sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, neuroendócrino e imune podem ser decorrentes de dor tratada incorretamente (BIEBUYCK, 1990). Nesse sentido, o fornecimento de analgesia adequada ao procedimento doloroso é de suma importância para o conforto do paciente (MCKUNE et al., 2015).

O manejo da dor transoperatória é de extrema importância já que a anestesia geral não inibe os processos neuronais do sistema nervoso periférico e central responsivos à dor (DUARTE; SARAIVA, 2005; JOHNSTON, 2005), o que pode gerar uma sensibilização do SNC aos estímulos dolorosos. Neste sentido, o tratamento analgésico visa evitar essa fase de sensibilização (WORDLICZEK et al., 2002). Estudos experimentais sugerem a atenuação da hipersensibilidade pós-cirúrgica por meio do tratamento analgésico preemptivo (aplicado antes de o estímulo doloroso ser iniciado) e preventivo (aplicado após o estímulo ser aplicado, porém antes deste ser findado) (MOINICHE et al., 2002).

A dor também influencia diretamente a recuperação pós-cirúrgica, prolongando-a de maneira significativa. Isso ocorre devido ao retardo na cicatrização, supressão imunológica, alteração na homeostasia corporal e aumento no metabolismo e catabolismo tecidual. A dor modifica os diferentes sistemas do organismo. Alterações no sistema ventilatório, promovem troca inadequada dos gases

sanguíneos e aumentam o metabolismo e catabolismo tecidual, com isso prejudicando a homeostasia corporal. Pacientes com dor apresentam níveis elevados de catecolaminas circulantes, responsáveis por alterações hemodinâmicas (OTERO, 2005) e no sistema neuroendócrino, promovendo aumento nos níveis de aldosterona e cortisol, causando um desequilíbrio hidroeletrolítico por retenção de sódio (HAMILL, 1994) e hiperglicemia (FOX et al., 1994). Ainda, são considerados indicadores de dor as alterações nas concentrações plasmáticas de hormônios, tais como cortisol, endorfinas e outras proteínas de fase aguda. Porém tem sido demonstrada mínima correlação entre os indicadores comportamentais e a elevação desses marcadores. Sendo assim, o cortisol plasmático não é um biomarcador útil para dor no gato e no cão (MCKUNE et al., 2015).

As lesões oriundas de procedimentos cirúrgicos são estímulos nocivos para os tecidos (LAMONT, 2008). A sequência da informação algica no período peri-operatório é composta de duas fases, onde a primeira está diretamente ligada com o ato cirúrgico e a segunda, no período pós-operatório, é resultante da resposta inflamatória e das alterações decorrentes da primeira (WORDLICZEK et al., 2002).

A dor nos animais não pode ser definida por instrumentos físicos, sendo avaliada de maneira subjetiva. Desta forma, deve-se fazer o uso de instrumentos unidimensionais, empregados em hospitais e clínicas, para o alcance de informações semi-objetivas, ou ainda, valer-se de instrumentos multidimensionais, utilizados para avaliar as distintas dimensões da dor, incluindo indicadores fisiológicos, comportamentais e contextuais (FLÔR et al., 2011).

2.2 Analgesia

Analgesia é o termo empregado para a perda da percepção e ausência do estímulo doloroso. Os fármacos utilizados para esse fim geram sua ação a partir do sistema nervoso central (NATALINI, 2007a; GAYNOR, 2009; FANTONI; MARTINS, 2011). O conceito da analgesia preemptiva ou pré-operatória, envolve a administração de técnicas para o controle algico antes do estímulo nocivo ser aplicado, objetivando reduzir a magnitude e duração da dor no período pós-operatório (WOOLF, 1983). Diferentes protocolos analgésicos aplicados previamente ao estímulo nociceptivo

foram mais efetivos em diminuir o fenômeno de sensibilização central, quando comparados com a administração após a injúria. Porém, estudos clínicos tentaram mostrar esses efeitos e os resultados entre eles foram distintos (MOINICHE et al., 2002). Além disso, a técnica e o analgésico escolhido previamente ao procedimento, influenciam diretamente na qualidade e controle da dor durante e após procedimento cirúrgico (BASSANEZI; FILHO, 2006; HELLYER et al., 2014).

A IC de fármacos analgésicos por via intravenosa (IV) é muito utilizada tanto previamente, como durante e após diferentes procedimentos cirúrgicos, mantendo o nível plasmático do medicamento adequado, evitando possíveis efeitos colaterais que podem ocorrer quando do uso em *bolus* (FANTONI; MARTINS, 2011). Além disso, os benefícios do uso de analgésicos durante a anestesia inalatória já estão bem descritos, pois há potencialização da analgesia trans e pós-operatória. A utilização de ICs em doses baixas de cetamina, lidocaína, opioides ou uma associação destes, é sugerida concomitantemente ao uso da anestesia inalatória, pois é atribuída a estas uma diminuição significativa da concentração de anestésico inalatório necessária para a manutenção da anestesia, devido ao fato destes fármacos atuarem deprimindo o SNC em níveis variáveis (BEDNARSKI, 2015). Infusões de baixas doses de cetamina também são indicadas para potencializar a analgesia no trans e pós-operatório de procedimentos extremamente dolorosos, como amputações de membro (WAGNER et al., 2002).

O uso de sedativos, tranquilizantes, opioides ou uma combinação destes fármacos é indicado prévio a indução do paciente. Eles podem potencializar a analgesia peri-operatória e diminuir a atividade arritmogênica reflexa autonômica. A medicação pré-anestésica (MPA) normalmente é administrada por via intramuscular (IM) 15-30 minutos antes da indução. A escolha dos medicamentos a serem utilizados é variável, sendo esta escolha dependente do temperamento, estado físico do animal, presença de doença concomitante, além do procedimento a ser realizado e da preferência pessoal do anestesiista. Em procedimentos onde já é esperado o aparecimento de dor pós-operatória, essa MPA deverá incluir um analgésico, como um opioide e, possivelmente, um AINE (BEDNARSKI, 2015).

A OH é um dos procedimentos por celiotomia mais realizados na rotina veterinária. Essa cirurgia produz dor em diferentes graus, variando de acordo com a manipulação realizada e tamanho de lesão tecidual, sendo classificada de leve a moderada, com origem somática e visceral (GAYNOR; MUIR III, 2009; ROBERTSON,

2009; FANTONI; MARTINS, 2011). A dor somática é originária de lesões ósseas, articulares, musculares ou tegumentares e a dor visceral oriunda de estiramento, distensão ou inflamação de vísceras, sem uma localização específica (GAYNOR, 2009). Como analgesia para esse tipo de procedimento é indicado a utilização desde AINEs até opiodes potentes, variando com o paciente em questão e associações realizadas (FANTONI; MARTINS, 2011). A avaliação constante do paciente após a cirurgia é recomendada para avaliar a analgesia, sendo que muitas vezes é necessária a adição de outros analgésicos (BEDNARSKI, 2015).

2.3 Dipirona

A dipirona, também conhecida como metamizol, é efetiva como analgésico no tratamento da dor aguda em pequenos animais, sendo indicada também por sua eficaz ação antipirética (TASAKA, 2006; HANSON; MADDISON, 2010). A dipirona foi efetiva no manejo da dor pós-operatória em caninos, quando administrada por IC em pacientes hospitalizados (10 mg/kg/hora), causando diminuição dos valores nas escalas de dor, sem a ocorrência de efeitos colaterais (OTERO, 2005). No entanto, seu uso por infusão não é relatado durante o período transoperatório. A dipirona é classificada, muitas vezes, como analgésico não opioide (MORGAN; IMAGAWA, 2011), sendo também classificada, por alguns autores, dentro do grupo dos AINEs como uma pirazolona. Neste caso, os autores consideram a analgesia fornecida pelo fármaco como inadequada para dores pós-operatória moderadas a graves, podendo, no entanto, controlar a dor visceral suave a moderada (HANSON; MADDISON, 2010; SCHÜTTER et al., 2015). Do ponto de vista metabólico é considerada um fármaco seguro para uso a curto prazo, pois não causa úlcera gástrica ou nefrotoxicidade, mesmo em pacientes críticos (LAMONT; MATHEWS, 2014).

No entanto, Derry e colaboradores (2010) consideram a dipirona como um analgésico eficaz para manejo da dor pós-operatória moderada ou grave, além de ser utilizado para dores de cólicas, enxaquecas e câncer em seres humanos. Esse medicamento também pode ser utilizado isoladamente em dores leves ou associado a outros analgésicos em qualquer tipo de dor (FANTONI; MARTINS, 2011). Estudos indicam que a associação da dipirona com opiodes geram diversos benefícios ao

paciente, podendo assim reduzir a dose e, conseqüentemente, os efeitos adversos de ambos (MORGAN; IMAGAWA, 2011).

A dose recomendada desse fármaco em procedimentos como a OH em caninos é de 25 mg/kg pela via IV, administrada a cada oito horas, durante dois dias, proporcionando, assim, analgesia pós-operatória adequada. Se utilizado dessa forma, o medicamento não gera nenhum efeito adverso significativo em relação a exames laboratoriais hematológicos, hepáticos ou renais no paciente (MORGAN; IMAGAWA, 2011). O fármaco deve ser utilizado preferencialmente pela via IV, podendo ocorrer reações quando administrado subcutâneo (SC) ou IM (HANSON; MADDISON, 2010).

O mecanismo da ação analgésica da dipirona ainda não está totalmente elucidado, pelo fato de atuar no sistema nervoso periférico e central, e também em diferentes níveis de processamento da informação dolorosa. Sua analgesia e seu efeito anti-inflamatório difere da ação dos corticosteróides e dos AINEs (VALE, 2006). Alguns autores sugerem que o efeito analgésico da dipirona pode ser parcialmente mediado por um duplo mecanismo de ação, envolvendo a inibição da atividade da enzima COX-3 e a estimulação de receptores CB (canabinóides) (ROGOSCH et al., 2012). A dipirona possui efeito de curta duração, isso por se biotransformar ligeiramente a compostos relacionados à pirazolona, dos quais dois possuem atividade farmacológica, o 4-metilaminoantipirina (MAA) e o 4-aminoantipirina (AA) (JASIECKA et al., 2014). Em caninos a meia vida de eliminação desses metabólitos é em torno de cinco a seis horas (TASAKA, 2006; HANSON; MADDISON, 2010), sofrendo metabolismo hepático e excreção renal (MORGAN; IMAGAWA, 2011).

Nos Estados Unidos, no Canadá, no Japão, na Suécia e no Reino Unido, o uso da dipirona na medicina humana ainda é controverso e o fármaco não é licenciado, devido à sua possível associação com casos de agranulocitose (SCHÜTTER et al., 2015), embora pesquisas na Europa, Ásia e América Latina tenham observado que o risco de agranulocitose, anemia aplástica, anafilaxia e sérias complicações gastrointestinais com o uso da dipirona é muito baixo (CAMPOS et al., 1999; BASSANEZI; FILHO, 2006). Já no Canadá e na Europa, o uso é autorizado em cães e gatos (HANSON; MADDISON, 2010). No entanto, o risco de agranulocitose varia em várias ordens de grandeza e pode depender da dose, duração e medicações concomitantes (ROGOSCH et al., 2012). Países como Brasil, Alemanha, México, Espanha, Argentina e Colômbia utilizam a dipirona amplamente, não tendo sido descrito nenhum caso de agranulocitose na medicina veterinária até os dias de hoje

(SCHÜTTER et al., 2015). Dessa forma, esse fármaco poderia ser utilizado, em IC, em caninos submetidos à OH sem realizar alterações cardiorrespiratórias com o intuito de promover potencialização analgésica trans e pós-operatória.

2.4 Avaliação da dor

Para a identificação da dor em cães, não existe uma técnica específica e objetiva que avalie a intensidade da dor nesse paciente. Seu manejo depende da atenção e grau de conhecimento e experiência do médico veterinário. Nenhum sinal clínico sozinho é considerado patognomônico de dor, porém, pode-se muitas vezes observar vocalização, agitação, taquicardia, hipertensão arterial, taquipneia, retenção de líquidos, entre outros (FANTONI; MARTINS, 2011). São indicadas as avaliações durante o transoperatório de OH da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), temperatura, pressão arterial (PA), saturação de oxigênio da hemoglobina (SpO₂), pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO₂), concentração expirada de isoflurano (Etlso) e calibragem do vaporizador utilizado (TALLANT et al., 2016).

Em relação a PA (pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM)) em cães e gatos hígidos, estas são variáveis que são influenciadas pelo nível de estresse, pela posição corporal, método e aferição. Em situações de hipotensão, a perfusão cerebral e coronária é comprometida. O ideal para pacientes caninos é manter a PAM acima de 80 mmHg e a PAS acima de 100 mmHg. Situações de hipotensão podem ser causadas por hipovolemia, fraco débito cardíaco ou vasodilatação. Já a hipertensão pode ser causada por vasoconstrição, a qual pode ser consequência de episódio de dor (HASKINS, 2015).

Esses parâmetros e avaliações de dor são utilizados para verificar a eficácia analgésica de um fármaco, associação ou técnica e podem ser mensurados pelo uso de escalas de dor, que em geral levam em conta alterações fisiológicas e comportamentais do paciente no período pós-operatório. Em casos de identificação de dor no animal, deve-se proceder a administração de fármaco analgésico de classe diferente do analgésico utilizado (HOLTON et al., 2001; MURRELL et al., 2008; IMAGAWA et al., 2011; HELLYER et al., 2014), manobra conhecida como resgate

analgésico. A avaliação do número de animais tratados com diferentes analgésicos e que necessitaram de resgate, também serve como fator para confirmar a eficácia analgésica de um fármaco (HELLYER et al., 2014).

As avaliações analgésicas utilizando escalas de dor no período pós-operatório, são indicadas nas primeiras quatro a seis horas pós-operatórias, realizando essas avaliações a cada uma hora, tendo em vista o estado de saúde, extensão da lesão ou cirurgia e analgésico administrado, podendo assim, determinar frequência e o intervalo de avaliações (MURRELL et al., 2008; HELLYER et al., 2014).

As escalas de dor são empregadas para delimitar a terapia analgésica, determinando o aumento ou diminuição dessa terapia no paciente pós-operatório (HOLTON et al., 2001; MURRELL et al., 2008; HELLYER et al., 2014). Escalas como a “Escala Composta de Dor de Glasgow” e “Escala da Universidade de Melbourne” são recomendadas para avaliação de dor pós-operatória em cães e gatos (HELLYER, 2002; FLÔR et al., 2011; MORAN; HOFMEISTER, 2013). O uso dessas duas escalas como método de avaliação pós-operatória em cadelas submetidas à OH, é considerado bastante simples e nada confuso, e indicado para pesquisas (DZIKITI et al., 2006).

Essas escalas dependem de pelo menos um avaliador humano, já que os pacientes não podem expressar o quanto de dor estão sentindo. Esses observadores/avaliadores, de preferência, devem ser formados em medicina veterinária, capacitados e experientes. Tais escalas utilizam sistemas de pontuação por score, que devem ser subjetivos, podendo ter margem de erro (HOLTON et al., 2001; HANSEN, 2003; BRONDANI et al., 2013; MORAN; HOFMEISTER, 2013; HELLYER et al., 2014). Em cada escala, o avaliador atribui pontuações específicas a cada item avaliado, e com o somatório destes se avalia a presença ou não de dor de forma subjetiva (FIRTH; HALDANE, 1999; MORAN; HOFMEISTER, 2013).

Na maioria dos estudos que avaliam a dor pós-operatória nos animais, as avaliações são de forma “cega”, assim os avaliadores não são influenciados, não sabendo a qual grupo o paciente pertence. Além disso, essa avaliação dos pacientes pode ser realizada utilizando apenas um avaliador treinado (DZIKITI et al., 2006; AGHIGHI et al., 2012; MINTO et al. 2013; GUERRERO et al., 2015) ou com dois ou mais avaliadores (MORGAZ et al., 2014; CARREGARO et al., 2014), o que seria o mais correto devido ao fato das avaliações serem de forma subjetiva, podendo causar divergências entre os avaliadores (HANSEN, 2003).

3 OBJETIVOS

3.1 Gerais

Avaliar os efeitos cardiorrespiratórios no transoperatório e o potencial analgésico no trans e pós-operatório da IC de dipirona em cadelas submetidas à OH eletiva, como adjuvante à analgesia.

3.2 Específicos

- Avaliar e comparar os parâmetros cardiorrespiratórios (PAS, PAM, PAD, FC, f_i , saturação da oxihemoglobina e capnometria), no transoperatório de cadelas submetidas à OH eletiva, do grupo controle (GC) e do grupo dipirona (GD), assim como entre os grupos GC e GD.

- Avaliar e comparar a Etiso, Concentração Alveolar Mínima (CAM) e vaporização de isoflurano (V%) utilizados em cadelas submetidas à OH eletiva, do GC e do GD, assim como entre os grupos GC e GD.

- Avaliar e comparar o tempo de extubação de cadelas submetidas à OH eletiva, do GC e do GD, assim como entre os grupos GC e GD.

- Avaliar parâmetros laboratoriais (hematócrito, proteína plasmática, razão neutrófilos: linfócitos, glicemia e lactato), no pré, pós-operatório imediato e 24 horas após OH eletiva em cadelas, do GC e GD, assim como entre os grupos GC e GD.

- Avaliar e comparar entre os GC e GD a necessidade de resgate analgésico no período pós-operatório, utilizando as escalas “Composta de Dor de Glasgow” e da “Universidade de Melbourne” em cadelas submetidas à OH eletiva.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Local

Este estudo foi realizado no bloco cirúrgico do Hospital Universitário Veterinário da Universidade Federal do Pampa (HUVet-UNIPAMPA), campus Uruguaiana-RS, mediante aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), da referida instituição, protocolado sob o nº 007/2016.

4.2 Animais e grupos experimentais

Para o estudo, 26 cadelas de diferentes raças, providas da rotina do HUVet-UNIPAMPA, foram submetidas ao procedimento de OH eletiva. Todos os animais ficaram sob observação e avaliação pós-operatória na internação veterinária durante 24 horas, recebendo alta hospitalar após esse período. Porém, seis desses animais foram excluídos do estudo por intercorrências cirúrgicas no transoperatório.

A participação dos cães foi condicionada à autorização assinada pelo proprietário, via termo de consentimento (ANEXO I), o qual era devidamente esclarecido a respeito do projeto.

O estudo clínico experimental foi randomizado, prospectivo e de tipo “cego”.

Os animais foram divididos, aleatoriamente, via sorteio, em dois grupos: GD (n=10) e GC (n=10). Os animais do GD recebiam *bolus* de dipirona¹ (25mg/kg) via IV, diluída em 3ml de NaCl 0,9% e vedado para evitar diferenciação entre GD e GC. Após 15 minutos iniciava a IC do fármaco na taxa de 10 mg/kg/hora, diluída em NaCl 0,9%, por meio de bomba de infusão de seringa² (Figura 1), até o término do procedimento. Os animais do GC recebiam o *bolus* e IC de solução de NaCl 0,9% nos mesmos volumes dos animais do GD, ambos na velocidade de 5 mL/kg/hora.

¹ Dипirona, Laboratório IBASA LTDA, Porto Alegre-RS.

² Injetta, Fresenius Kabi Brasil, Barueri-SP.



Figura 1: Bomba de infusão de seringa.

Os avaliadores responsáveis, sempre os mesmos, pelo controle anestésico no transoperatório e da avaliação da analgesia pós-operatória não estavam cientes de qual grupo o paciente pertencia, dessa forma, caracterizando o estudo como experimento do tipo “cego” ao protocolo utilizado.

Todos os animais incluídos no estudo foram avaliados como hígidos (ASA I) e aptos à realização do procedimento cirúrgico, perante uma triagem constituída por exames clínico geral e complementares, compreendido por avaliação do perfil hematológico (hemograma completo e bioquímico sérico, composto por alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, creatinina e ureia), além de eletrocardiograma³ (Figura 2) e pressão arterial não invasiva⁴ (PANI). Os pacientes submetidos ao procedimento de OH eletiva apresentavam idade entre nove meses e seis anos, com média de peso de $16,5\text{kg} \pm 9,1\text{kg}$, desses, 15 eram sem raça definida (SRD), um Beagle, um Border Collie, um Buldogue Francês, um Labrador e um Poodle. Os procedimentos foram realizados no período de 27 de junho a 29 de julho do ano de 2016.

³ ECGPC Veterinário, TEB (Tecnologia Eletrônica Brasileira), São Paulo-SP.

⁴ PANI Delta Map DL1100 Vet, São José dos Campos- SP



Figura 2: Realização do exame de eletrocardiograma pré-operatório.

Para realização do procedimento anestésico-cirúrgico, todos os cães foram internados 12 horas prévio ao procedimento para ambientação, submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de duas horas, e avaliação pré-anestésica completa, no período da manhã, para, na sequência, receberem a MPA composta pela associação de morfina⁵ (0,3 mg/kg) e acepromazina⁶ (0,05 mg/kg), pela via IM. Passados 15 minutos da MPA, era realizada a tricotomia para o procedimento cirúrgico e venóclise da cefálica direita ou esquerda, que era utilizada para a administração da IC (dipirona ou NaCl 0,9%, de acordo com sorteio). Após, os animais eram encaminhados ao bloco cirúrgico, onde recebiam cefalotina⁷ (30 mg/kg) IV, como antibioticoprofilaxia.

Os cães foram induzidos à anestesia geral pela administração IV de propofol⁸, na dose média de 3,95 mg/kg, administrada lentamente, até a perda do reflexo palpebral medial, permitindo a intubação. Ato contínuo, os animais foram intubados com traqueotubo de Murphy calibre apropriado, sendo o mesmo conectado à um circuito circular com reinalação parcial de gases. Na sequência, foi iniciando o fornecimento de isoflurano⁹, com a média CAM mantida em 0,99 para a espécie, aferido por meio de analisador de gases, no monitor multiparamétrico¹⁰, diluído em oxigênio a 100% em circuito anestésico dotado de vaporizador calibrado para o agente, e os pacientes foram mantidos com respiração espontânea durante todo o procedimento. Com o paciente estável, foi posicionado um cateter percutâneo na

⁵ Sulfato de morfina, Hipolabor, Belo horizonte-MG.

⁶ Apromazin 0,2%, Syntec do Brasil LTDA, Cotia-SP.

⁷ Cefalotina Sódica, ABL Antibióticos do Brasil, Cosmópolis-SP.

⁸ Propofol 1%, Dongkook Pharm. Co. LTD, Coréia do Sul.

⁹ Isoflurano, Instituto Biochimico Ind. Farm. LTDA, Rio de Janeiro-RJ.

¹⁰ Monitor LW 6000, Digicare Animal Health, Rio de Janeiro-RJ.

artéria femoral para mensuração da PA invasiva, sendo o calibre do cateter definido de acordo com o tamanho do paciente.

No momento em que o paciente se encontrava no 2º plano do 3º estágio conforme os planos de Guedel, com os reflexos palpebrais ausentes, foi instituída a IC de dipirona ou NaCl 0,9%, de acordo com o grupo sorteado.

Decorridos 15 minutos do início dos tratamentos, iniciava-se o procedimento cirúrgico, constituído de OH eletiva, utilizando a técnica das três pinças modificada. Os procedimentos foram sempre realizados pela mesma equipe cirúrgica, para padronizar os estímulos dolorosos e o tempo cirúrgico. Caso os pacientes apresentassem resposta simpática exacerbada, como o aumento de 20% da FC, PA e *f*, isoladamente ou em conjunto, comparado com o T1 dos animais, era realizado o resgate analgésico transoperatório, esse utilizando fentanil¹¹ (2 µg/kg), IV. Ao término do procedimento cirúrgico, todos os animais receberam 0,2 mg/kg de meloxicam¹² IM e, posteriormente, a cada 24h por mais dois dias, na dose de 0,1 mg/kg, pela via oral.

Ao final do procedimento cirúrgico era entregue um questionário objetivo ao cirurgião, que desconhecia do protocolo previamente utilizado, visando identificar se o paciente encontrava-se, ao ponto de vista do cirurgião, bem relaxado: sim ou não.

4.2.1 Tempos de análises

Foi realizada a avaliação dos parâmetros cardiovasculares e respiratórios em tempos distintos, sendo eles no pré e transoperatório:

¹¹ Fentaneste, CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira - SP

¹² Maxicam 0,2%, Ourofino Saúde Animal LTDA, Cravinhos-SP.

- T0: antes da MPA (basal);
- T1: após a indução;
- T2: imediatamente após o início do procedimento;
- T3: exposição e ligadura do pedículo ovariano esquerdo;
- T4: exposição e ligadura do pedículo ovariano direito;
- T5: exposição e ligadura do coto uterino;
- T6: início da sutura da musculatura;
- T7: início da sutura do subcutâneo;
- T8: início da sutura de pele;
- T9: extubação.

As avaliações de dor foram efetuadas utilizando-se as escalas “Composta de Dor de Glasgow” e da “Universidade de Melbourne” em momentos distintos, no pós-operatório:

- M1: Uma hora após procedimento cirúrgico;
- M2: Duas horas após procedimento cirúrgico;
- M3: Três horas após procedimento cirúrgico;
- M4: Quatro horas após procedimento cirúrgico;
- M5: Cinco horas após procedimento cirúrgico;
- M6: Seis horas após procedimento cirúrgico;
- M12: 12 horas após procedimento cirúrgico;
- M18: 18 horas após procedimento cirúrgico;
- M24: 24 horas após procedimento cirúrgico.

4.2.2 Variáveis avaliadas

4.2.2.1 Frequência Cardíaca (FC)

Obtida nos momentos pré-anestésicos pela ausculta cardíaca com estetoscópio e nos momentos transoperatórios utilizando eletrocardiógrafo

computadorizado (Figura 3), por meio da aferição do intervalo R-R, sendo derivação DII a utilizada para leitura, e o valor dado em batimentos por minuto (bpm).



Figura 3: Monitor multiparamétrico veterinário com leitura dos parâmetros de FC, PAS, PAD, PAM, f, SpO2, PETCO₂, EtIso e CAM.

4.2.2.2 Pressões Arteriais Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Média (PAM) (mmHg)

No período pré-operatório, os valores foram determinados pelo método oscilométrico (Figura 4) e no transoperatório, pelo monitor multiparamétrico veterinário (Figura 3), cujo transdutor fixado na altura do coração do paciente, era conectado ao cateter previamente introduzido na artéria femoral do animal, durante a anestesia.

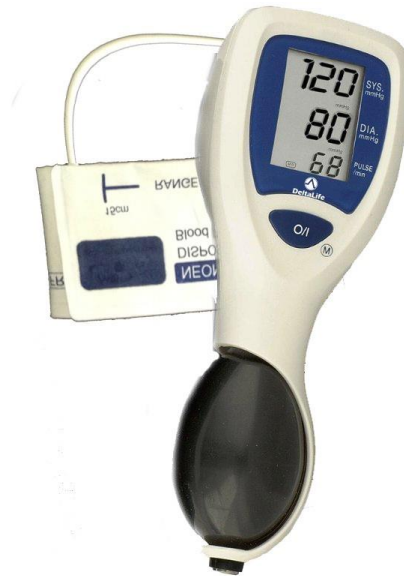


Figura 4: Aparelho PANI Delta Map DL1100 Vet.

4.2.2.3 Frequência Respiratória (f)

Obtida por leitura direta do capnógrafo tipo *side stream* conectado ao monitor multiparamétrico (Figura 3), sendo o sensor para leitura posicionado na extremidade do tubo endotraqueal, ou por visualização direta dos movimentos respiratórios, no caso do período pré-anestésico. Em cada momento, a observação foi efetuada durante 60 segundos obtendo dessa forma o número de movimentos por minuto (mov/min).

4.2.2.4 Saturação de oxigênio da hemoglobina (SpO₂)

Determinada por leitura direta do sensor do oxímetro conectado ao monitor multiparamétrico (Figura 3) durante o período anestésico, sendo o sensor para leitura posicionado na extremidade da língua dos pacientes anestesiados.

4.2.2.5 Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO₂)

As amostras foram obtidas na extremidade distal do tubo endotraqueal e lidas por sensor de capnometria do tipo *side stream*, durante o período anestésico, diretamente no monitor multiparamétrico (Figura 3).

4.2.2.6 Concentração expirada de isofluorano (Etlso) e Concentração Alveolar Mínima (CAM)

Semelhante a leitura do PEtCO₂, as amostras foram obtidas na extremidade distal do tubo endotraqueal e mensurada no módulo do analisador de gases do monitor multiparamétrico (Figura 3).

4.2.2.7 Vaporização de isofluorano (V%)

Obtido diretamente do vaporizador calibrado para isofluorano utilizado durante o período anestésico.

4.2.2.8 Temperatura (°C)

Aferida por termômetro esofágico digital (Figura 5), o qual era introduzido pelo esôfago até o nível do coração do animal após o mesmo estar intubado. Durante o procedimento cirúrgico, foi utilizado colchão térmico ativo para, assim, manter a temperatura dos pacientes o mais próximo dos valores considerados fisiológicos para a espécie. Já nos períodos pré e pós-operatórios, a temperatura foi aferida por termômetro digital via retal.



Figura 5: Visor do termômetro esofágico digital (indicado pela flecha amarela).

4.2.2.9 Tempo de recuperação

Cronometrado em todos os animais, sendo esse momento iniciado com a interrupção do fornecimento de anestésico inalatório e dos tratamentos até o momento em que o paciente apresentou reflexos de deglutição, ou seja, extubação orotraqueal.

4.2.2.10 Exames laboratoriais

Nos períodos pré-anestésico imediato {Coleta 1 (C1)}, imediatamente ao final do procedimento {Coleta 2 (C2)} e 24 horas após o término do procedimento {Coleta 3 (C3)}, foi coletado sangue para análise de hematócrito mediante micro-hematócrito, proteína plasmática mediante refratometria, razão neutrófilos:linfócitos mediante esfregaço sanguíneo corado com panótico rápido, glicemia mediante colorimetria (GOD-oxidase) e lactato mediante colorimetria.

4.2.3 Analgesia pós-operatória

Foram realizadas as avaliações com intervalo de uma hora nas primeiras seis horas (M1-M6) e, posteriormente, a cada seis horas até completar 24 horas (M12, M18 e M24) após o procedimento, a qual era executada por dois avaliadores, os quais haviam recebido o mesmo treinamento para executar as avaliações, utilizavam a Escala de dor de Melbourne (ANEXO II) e a Escala de Dor de Medida Composta de Glasgow modificada (ANEXO III). A pontuação obtida em cada avaliação e em cada escala foi anotada, e animais que obtiveram soma de pontos maior ou igual a nove na Escala de Melbourne, ou igual ou maior que sete na escala de Glasgow, recebiam resgate analgésico com cloridrato de tramadol¹³, na dose de 4 mg/kg, IM. As avaliações pós-operatórias foram realizadas sempre pelos mesmos avaliadores treinados, sem conhecimento do tratamento analgésico realizado nos pacientes, individualmente.

4.3 Análise Estatística

Todos os valores obtidos foram submetidos ao teste de normalidade de D'Agostino-Person.

Para a avaliação dos valores das variáveis cardiorrespiratórias, hematológicas e dos tempos cirúrgicos, foi utilizada a Análise de Variância de uma via para medidas repetidas (RM one-way ANOVA) seguido pelo teste de comparações múltiplas de Tukey, quando necessário, para a análise entre os momentos dentro dos grupos. Para a avaliação dos momentos entre os grupos, foi utilizado pontualmente o teste-t não pareado.

A necessidade de resgate analgésico ao decorrer do tempo tanto no período transoperatório quanto no pós-operatório, foi avaliada pelo método de sobrevivência, sendo as frações de sobrevivência calculadas pelo método de Kaplan-Meier. As

¹³ Cloridrato de tramadol, , Hipolabor, Belo horizonte-MG.

curvas de sobrevivência dos grupos foram comparadas pelo método de log-rank (Mantel-Cox).

Em ambas as escalas de dor de ambos avaliadores, a análise dos valores entre os momentos dentro dos grupos foi realizada pelo teste de Friedman, seguido pelo teste de comparação múltipla de Dunn's quando necessário. A análise dos momentos entre os grupos em ambas as escalas e avaliadores foi realizada utilizando-se o teste de Mann-Whitney.

Para todas as análises realizadas, o nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$). As análises foram realizadas com auxílio do software GraphPad Prisma® 6.0 para Mac.

5 RESULTADOS

As cadelas submetidas ao procedimento de OH eletiva apresentavam idade entre nove meses e seis anos, pesando entre 10 e 23 kg ($16,5\text{kg} \pm 9,1\text{kg}$), desses cães, 15 (75%) eram SRD, um (5%) buldogue francês, um (5%) beagle, um (5%) border collie, um (5%) labrador e um (5%) poodle.

5.1 Frequência cardíaca (FC)

Foi observado que a FC, no GD, foi significativamente maior no T0 que no T3, T4, T5 e T6, enquanto que, no GC, foi significativamente maior no T0 que no T4, T5, T6, T7 e T8 (Tabela 1, Figura 6). Além disso, os valores da FC não apresentaram diferenças em nenhum dos momentos entre os grupos.

Tabela 1. Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca (FC em bpm) durante o transoperatório de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguiana, 2017.

	FC	
	GD	GC
T0	$132 \pm 14,4^a$	$139,8 \pm 15,5^a$
T1	$112,1 \pm 18^{ab}$	$121,3 \pm 25,8^{ab}$
T2	$111,6 \pm 19,7^{ab}$	$124,2 \pm 27,5^{ab}$
T3	$100,5 \pm 12,6^b$	$107,5 \pm 30,1^{ab}$
T4	$98,6 \pm 8,2^b$	$101,2 \pm 20^b$
T5	$100,9 \pm 9^b$	$98,6 \pm 16,4^b$
T6	$104,8 \pm 13,1^b$	$100,7 \pm 22,4^b$
T7	$111,4 \pm 17,1^{ab}$	$105,9 \pm 18,6^b$
T8	$110,1 \pm 17,7^{ab}$	$107,4 \pm 17,7^b$

Letras minúsculas diferentes entre as linhas representam diferenças entre os momentos dentro dos grupos (Teste de Tukey, $p < 0,05$).

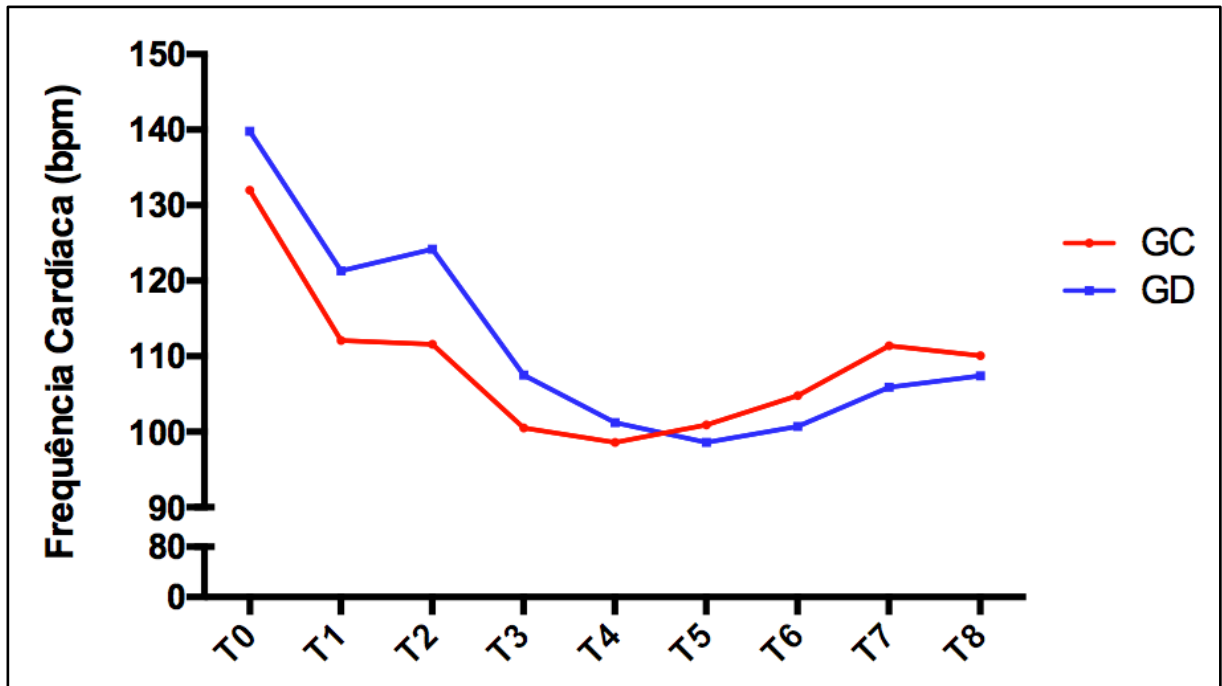


Figura 6: Imagem gráfica demonstrando a variação média da frequência cardíaca ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirone (GD). Uruguaiana, 2017.

5.2 Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD)

Em relação à PAS, no GD, o T0 foi maior que em T1, assim como foi maior em T3 quando comparado ao T0, T2, T6, T7 e em T4 comparado aos valores T2, T6 e T7. Já no GC o T0 foi maior que em T1 e T6, já o T1 foi menor quando comparado T2, T3, T4, T5, T7, T8, porém T3 se mostrou maior quando comparado aos valores T5, T6, T7, como T4 comparado a T6 (Tabela 2, Figura 7)

No tocante à PAM, no GD, o T0 foi maior que T1, no entanto o T1 obteve redução de valores quando comparado ao T3 e T4, e o T3 permaneceu maior que T6, T7 e T8, assim como T4 permaneceu maior que T5, T6, T7 e T8. Além disso, no GC o T0 foi maior que T1 e T8, assim como T3 foi maior que T5, T6, T7 e T8, porém T1 foi menor T3, T4 e T7, como T2 foi menor que T3. Já entre os grupos, a PAM se mostrou maior no GD que o GC no T0 (Tabela 2, Figura 7)

A PAD, no GD, o T1 apresentou-se menor que o T0, porém maior que T3, T4 e T5, enquanto que o T3 permaneceu maior que T5, T6 e T7, e o T4 maior que T6 e T7. Já no GC o T0 foi maior que T1, T2 e T8, além de T1 menor que T3, T4 e T5, e T2 menor que T3, porém maior que T5, T6 e T8 (Tabela 2, Figura 7).

Ademais, os valores da PAS e da PAD não apresentaram diferenças em nenhum dos momentos entre os grupos.

Tabela 2. Valores médios e desvios padrão das pressões sistólica, média e diastólica no período transoperatório de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguiana, 2017.

	PAS		PAM		PAD	
	GD	GC	GD	GC	GD	GC
T0	142,9±29,1 ^{aef}	132±28,3 ^{ac}	111,6±23,2 ^{adeA}	102,6±17,4 ^{acdB}	96±22,4 ^{ad}	87,9±16,3 ^{ad}
T1	89,9±18,1 ^{bd}	85,2±12,1 ^b	64,4±17,3 ^b	63,5±11,1 ^b	51,8±18,3 ^{bc}	51,4±11,1 ^b
T2	95,9±19,7 ^{ab}	102,2±13 ^{acd}	74,8±16,9	74,5±14,2 ^{bc}	62,6±15,5	63,9±13,3 ^{bc}
T3	119,7±19,7 ^c	126,2±22,2 ^a	98,6±19,8 ^{cd}	99,3±18,4 ^{de}	85,9±20,7 ^d	86,6±17,4 ^d
T4	114,9±19,7 ^{cde}	112,1±20,6 ^{ac}	91±16,9 ^d	87,7±18,8 ^{ce}	76,8±19,5 ^d	76,1±18,9 ^{acd}
T5	108,8±21,7	105,5±16,4 ^{cd}	85,2±19,7 ^{bce}	82,3±13,1 ^{bc}	72,1±20 ^{ad}	70,9±11,3 ^{ac}
T6	102,8±18,5 ^{bf}	95,5±18,1 ^{bd}	80,5±17,4 ^{be}	75,2±14,3 ^{bc}	68,3±17,7 ^{ab}	63,4±15,7 ^{ab}
T7	99,4±20 ^{ab}	102,3±10 ^{cd}	79,4±17,1 ^{be}	78±11 ^c	67,3±17 ^{ab}	68,5±11,2
T8	105,6±21,5	105,1±11,3 ^{acd}	83,2±17,5 ^{be}	76±9,7 ^b	70,4±17,3	64,7±11 ^b

Letras minúsculas diferentes entre as linhas representam diferenças entre os momentos dentro dos grupos (Teste de Tukey, $p<0,05$). Letras maiúsculas diferentes entre as colunas representam diferenças entre os grupos em cada momento (teste t não pareado, $p<0,05$).

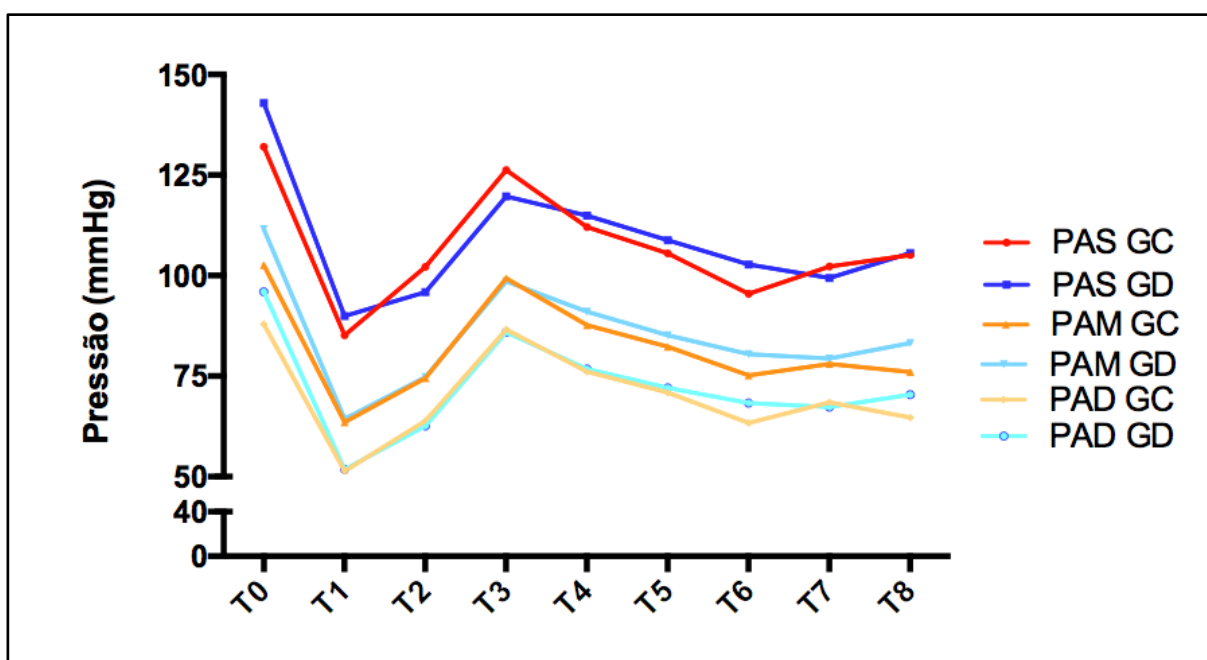


Figura 7: Imagem gráfica demonstrando a variação média das pressões sistólica, média e diastólica ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguiana, 2017.

5.3 Frequência respiratória (f), Saturação de oxigênio da hemoglobina (SpO_2), Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração ($PEtCO_2$), Concentração expirada de isoflurano ($Etlso$) e Concentração Alveolar Mínima (CAM)

Em relação f , no GD, o T0 foi relativamente maior que no T1, T3, T5, T6, T7, T8, ademais, no GC, os valores de T0 também foram maiores em T1, T2, T4, T5, T6 (Tabela 3, Figura 8).

Os valores de SpO₂, PEtCO₂, EtIso e CAM não apresentaram diferenças entre os momentos dentro dos grupos (Tabela 3, Tabela 4, Figura 9, Figura 10, Figura 11, Figura 12). Além disso, os valores de f , SpO₂, PEtCO₂, EtIso, CAM e V% não apresentaram diferenças em nenhum dos momentos entre os grupos ($p>0,05$).

Tabela 3. Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (f), saturação da oxihemoglobina (SpO₂) e pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO₂), no transoperatório de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. $n=20$ (GD=10, GC=10). Uruguiana, 2017.

	f		SpO ₂		PEtCO ₂	
	GD	GC	GD	GC	GD	GC
T0	32,8±16,1 ^a	37,6±19,8 ^a	-	-	-	-
T1	10,4±5,6 ^b	7,5±4,9 ^b	97,5±1,5	96,2±2,8	40,7±9,4	38,4±8,5
T2	21,3±22	12,1±6,7 ^b	97,1±1,6	97±2,2	39,2±6,6	40,7±7,5
T3	15,1±11,9 ^b	24,2±24,8	95,9±1,9	95,7±2,1	36±7,6	39,3±7
T4	21,1±17,7	10,4±4 ^b	96,1±2,1	96±2	38,5±8,3	42,4±8,9
T5	16,5±12,5 ^b	8,4±2,5 ^b	97±1,9	96,4±1,5	39,2±8,7	44,4±5,1
T6	15±10,9 ^b	9,3±4,4 ^b	96,6±1,7	97,1±2,1	43,5±4,9	43,6±6,4
T7	16,3±10,2 ^b	13,9±8,6	97±2	96,7±1,8	39,4±7,3	39,1±5,8
T8	18,5±13,5 ^b	13,8±7	96,9±1,9	96,5±2	38,8±6,6	40,6±5,2

Letras minúsculas diferentes entre as linhas representam diferenças entre os momentos dentro dos grupos (Teste de Tukey, $p<0,05$).

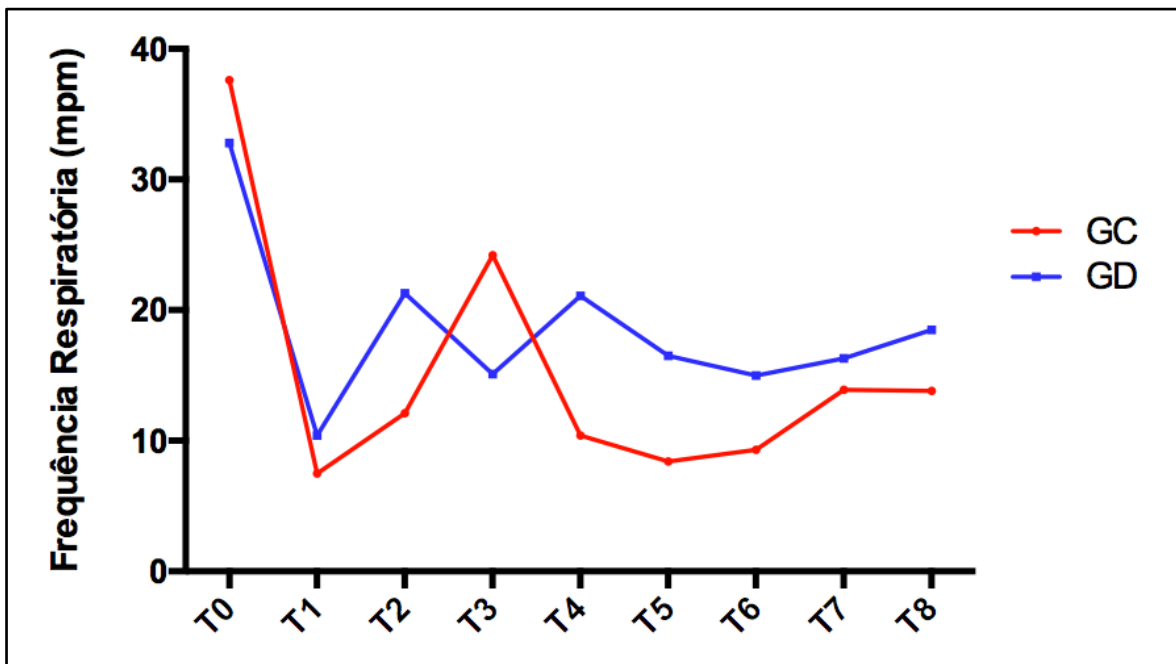


Figura 8: Imagem gráfica demonstrando a variação média da frequência respiratória ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguiana, 2017.

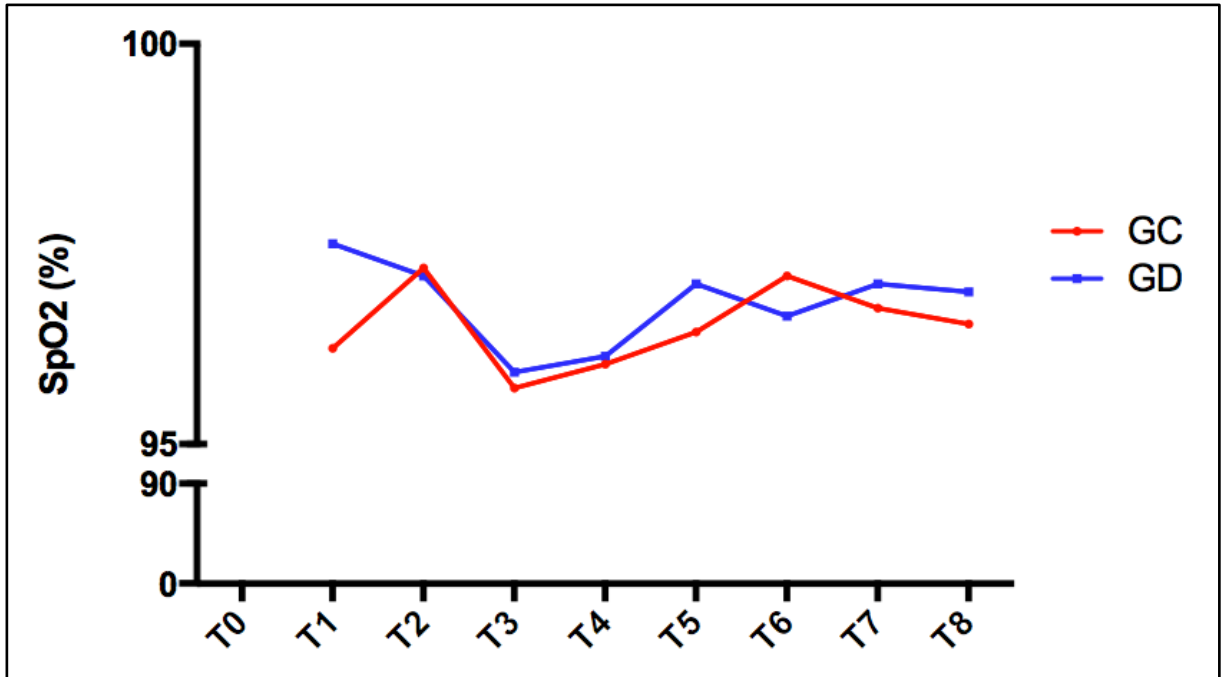


Figura 9: Imagem gráfica demonstrando a variação média da saturação da oxihemoglobina ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguiana, 2017.

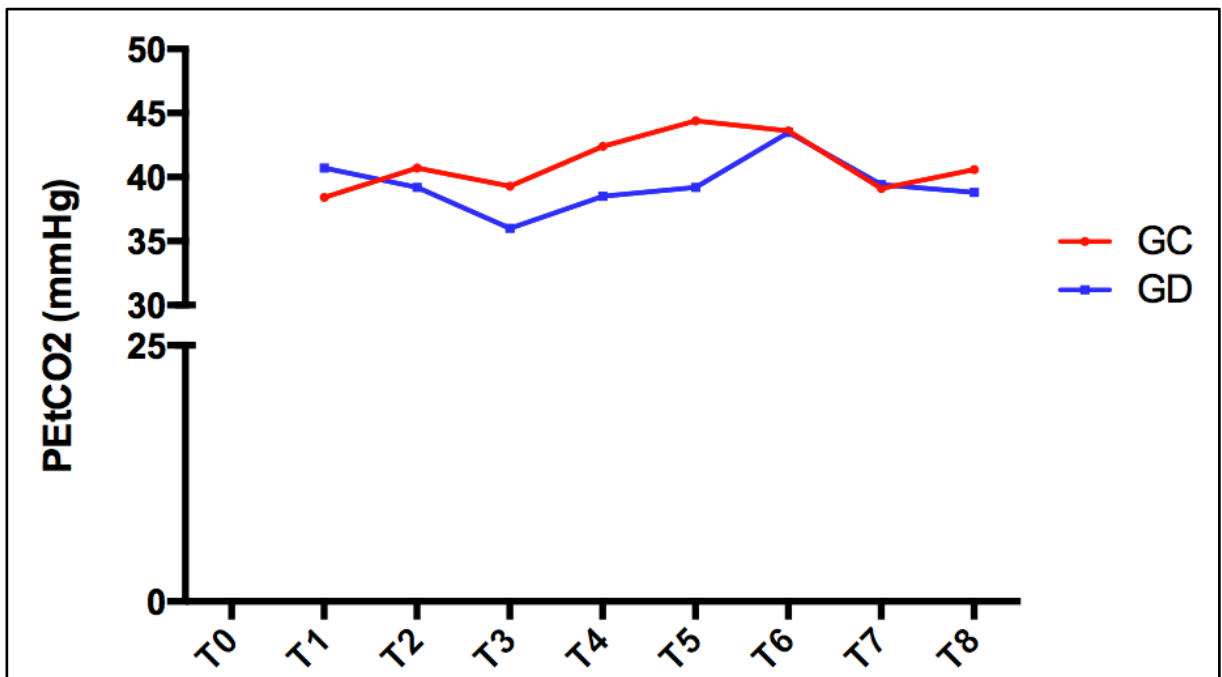


Figura 10: Imagem gráfica demonstrando a variação média da Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguiana, 2017.

Tabela 4. Valores médios e desvios padrão da concentração alveolar mínima e concentração expirada de isoflurano do transoperatório de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguiana, 2017.

	CAM		EtIso	
	GD	GC	GD	GC
T1	1,1 ±0,3	1 ±0,28	1,36 ±0,2	1,31 ±0,23
T2	1 ±0,21	1,1 ±0,24	1,37 ±0,21	1,36 ±0,24
T3	1 ±0,16	1 ±0,21	1,28 ±0,25	1,31 ±0,22
T4	0,9 ±0,18	1 ±0,12	1,24 ±0,23	1,29 ±0,17
T5	0,9 ±0,12	0,9 ±0,12	1,19 ±0,15	1,22 ±0,15
T6	0,9 ±0,11	0,9 ±0,2	1,17 ±0,14	1,23 ±0,18
T7	0,9 ±0,22	0,8 ±0,11	1,25 ±0,27	1,15 ±0,08
T8	0,9 ±0,17	0,9 ±0,11	1,21 ±0,22	1,19 ±0,11

Letras minúsculas diferentes entre as linhas representam diferenças entre os momentos dentro dos grupos (Teste de Tukey, $p<0,05$).

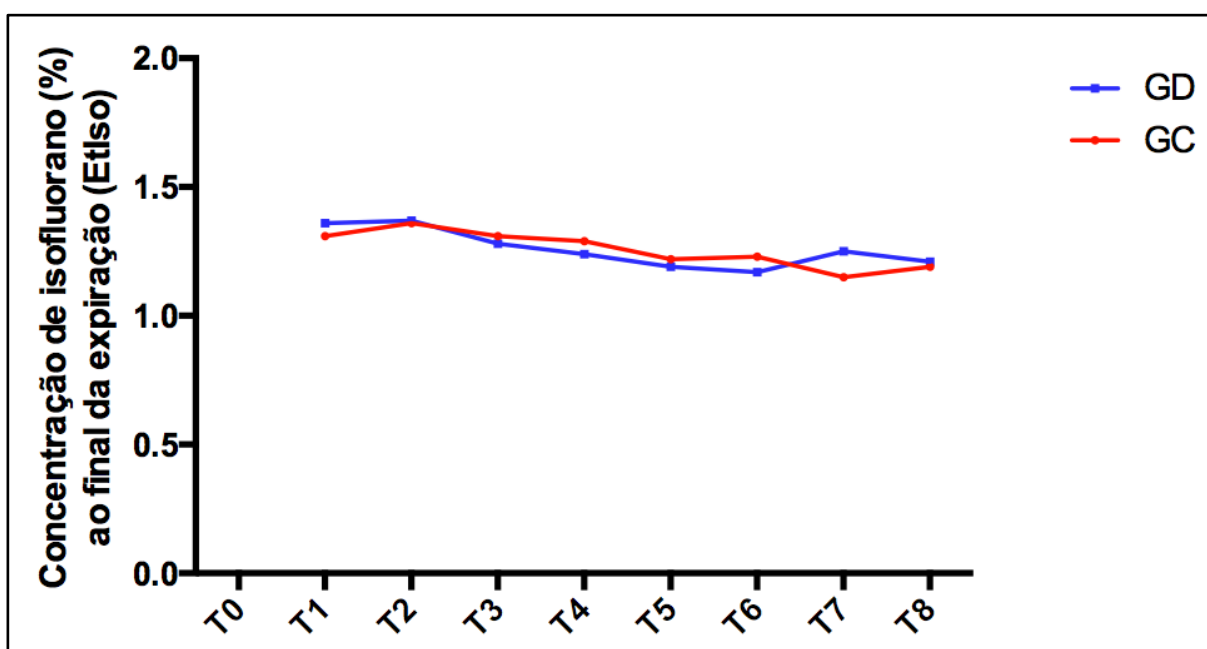


Figura 11: Imagem gráfica demonstrando a variação média da Concentração de isoflurano ao final da expiração longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguiana, 2017.

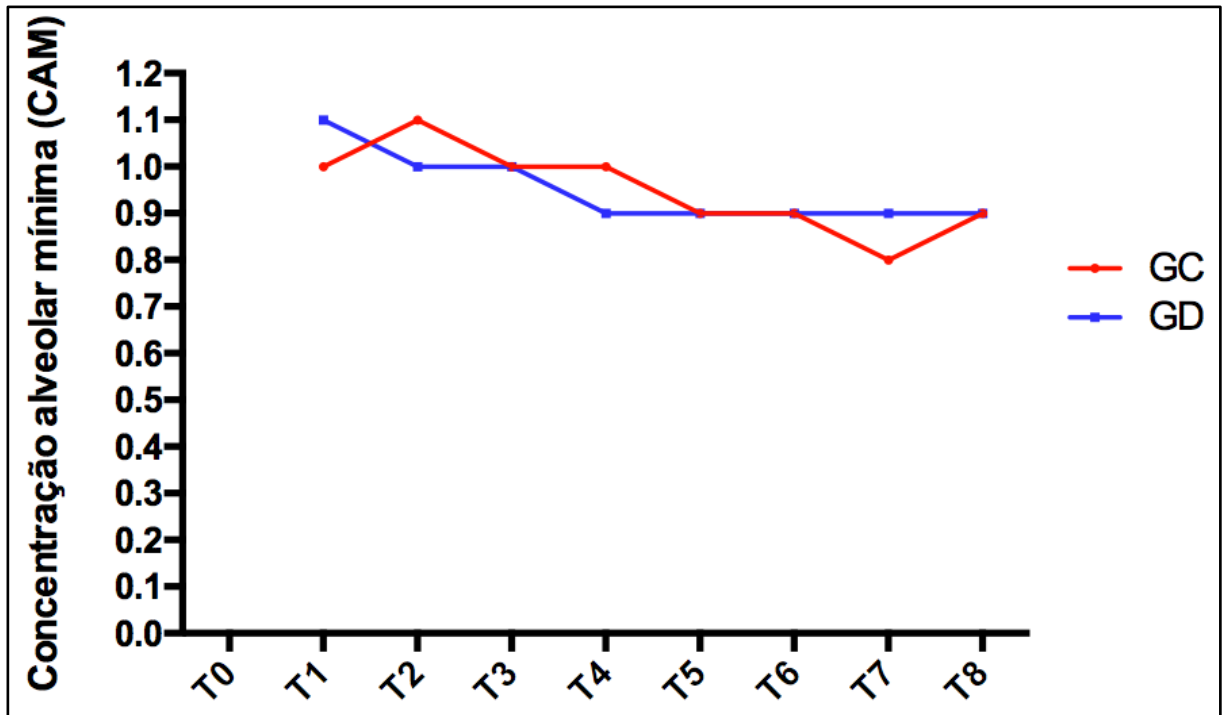


Figura 12: Imagem gráfica demonstrando a variação média da Concentração alveolar mínima, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirone (GD). Uruguaiana, 2017.

A V% de isoflurano somente apresentou diferença no GC onde T1 ficou mais elevado que T7 e T8, assim como T2 comparado a T6 e T7, e T3 a T7 ($p < 0,05$).

5. 4 Temperatura

A temperatura demonstrou variações significativas na maioria dos momentos dentro dos grupos. No entanto, não ocorreram diferenças estatísticas no GD apenas entre os momentos T4, T3 e T5; entre T5 e T6; e entre T7 e T8. Já no GC, não ocorreram diferenças entre T3 e T4; e entre T7 e T8. Também não foram observadas diferenças nos momentos entre os grupos (Tabela 5, Figura 13).

Tabela 5. Valores médios e desvios padrão da temperatura corporal do transoperatório de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguaiana, 2017.

	Temperatura	
	GD	GC
T0	38,4 ±0,7 ^d	38,4 ±0,3 ^c
T1	36,4 ±0,6 ^e	36,1 ±0,5 ^d
T2	35,5 ±0,6 ^f	36 ±0,8 ^e
T3	35,2 ±0,6 ^a	35,7 ±0,7 ^a
T4	35,1 ±0,7 ^a	35,4 ±0,7 ^a
T5	35 ±0,7 ^{ab}	35,3 ±0,7 ^f
T6	34,8 ±0,7 ^b	35,1 ±0,7 ^g
T7	34,6 ±0,7 ^c	34,9 ±0,8 ^b
T8	34,5 ±0,7 ^c	34,7 ±0,7 ^b

Letras minúsculas diferentes entre as linhas representam diferenças entre os momentos dentro dos grupos (Teste de Tukey, p<0,05).

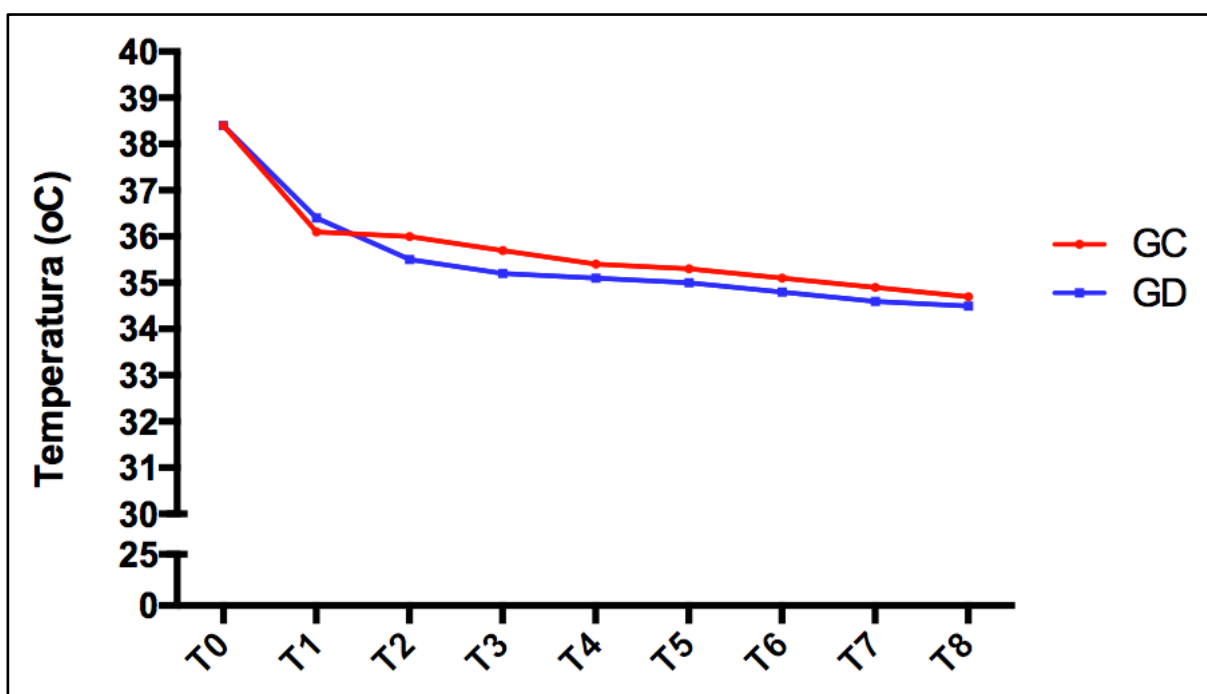


Figura 13: Imagem gráfica demonstrando a variação média da Temperatura ao longo do tempo, no transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.

5. 5 Exames Laboratoriais

Nos exames laboratoriais, em ambos grupos, a Glicose permaneceu em C2 maior que C1 e C3 (Figura 14). Já o hematócrito em C1 ficou maior que C2 e C3 nos dois grupos, e, ainda, no GC também se observou que C3 foi maior que C2. A PPT em C2 foi menor que em C1 e C3, em ambos grupos. Já os segmentados, no C3 foi maior que C1 e C2, nos grupos e entre os grupos C3 permaneceu maior no GD que

no GC. E, ainda, os linfócitos que C3 ficaram menores que C1 e C2 no GD, e no GC somente menor que C2 ($p<0,05$).

Em relação ao Lactato, os Eosinófilos e os Monócitos não houveram diferenças entre os momentos dentro dos grupos (Tabela 6). Porém os eosinófilos no GD ficaram maiores que no GC no C3. Além disso, os valores de Lactato (Figura 15), Glicose, Hematócrito, PPT, Linfócitos e Monócitos, não apresentaram diferenças em nenhum dos momentos entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6. Valores médios e desvios padrão do Lactato e Glicose, previamente ao procedimento (C1), imediatamente ao final do procedimento (C2) e 24 horas após o procedimento (C3), de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. $n=20$ (GD=10, GC=10). Uruguiana, 2017.

	Lactato (mmol/L)		Glicose (mg/dL)	
	GD	GC	GD	GC
C1	$1,76 \pm 0,59$	$1,68 \pm 0,4$	$91,6 \pm 10,1^a$	$90,3 \pm 10,4^a$
C2	$1,47 \pm 0,52$	$1,35 \pm 0,4$	$117,3 \pm 17^b$	$129,5 \pm 25,9^b$
C3	$1,2 \pm 0,26$	$1,67 \pm 0,67$	$95,3 \pm 9,11^a$	$96 \pm 16,2^a$

Letras minúsculas diferentes entre as linhas representam diferenças entre os momentos dentro dos grupos (Teste de Tukey, $p<0,05$).

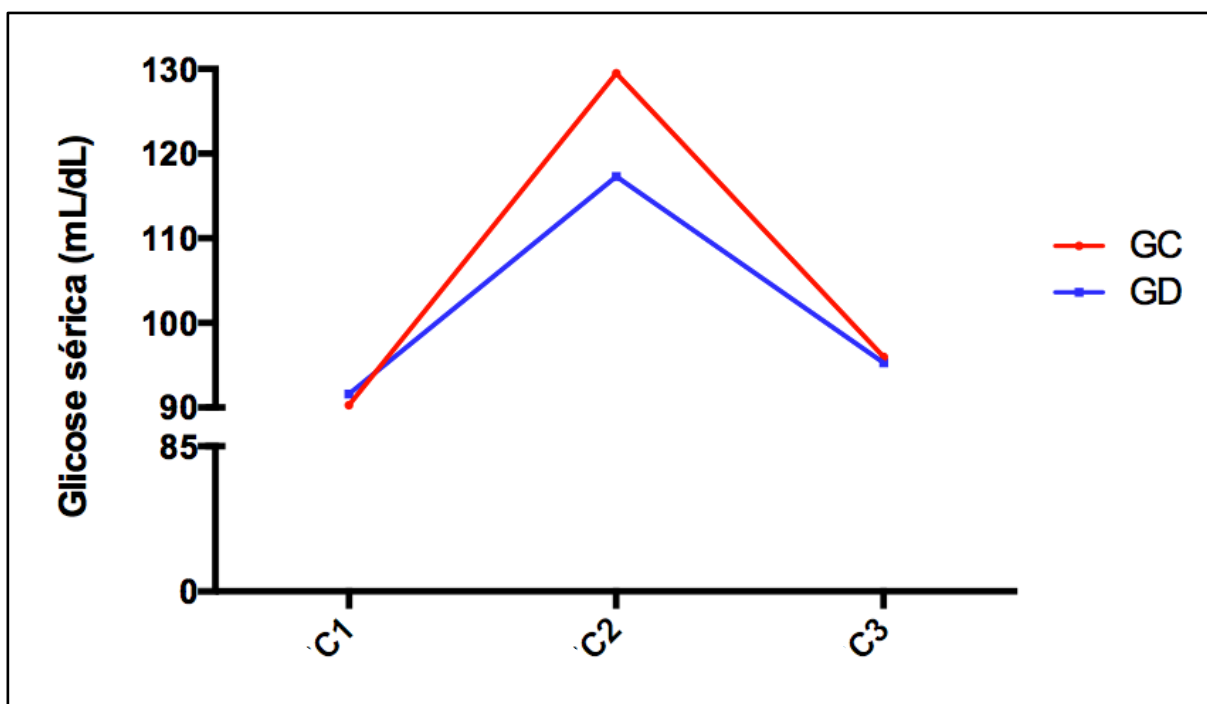


Figura 14: Imagem gráfica demonstrando a variação média da Glicose, previamente ao procedimento (C1), imediatamente ao final do procedimento (C2) e 24 horas após o procedimento (C3), nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguiana, 2017.

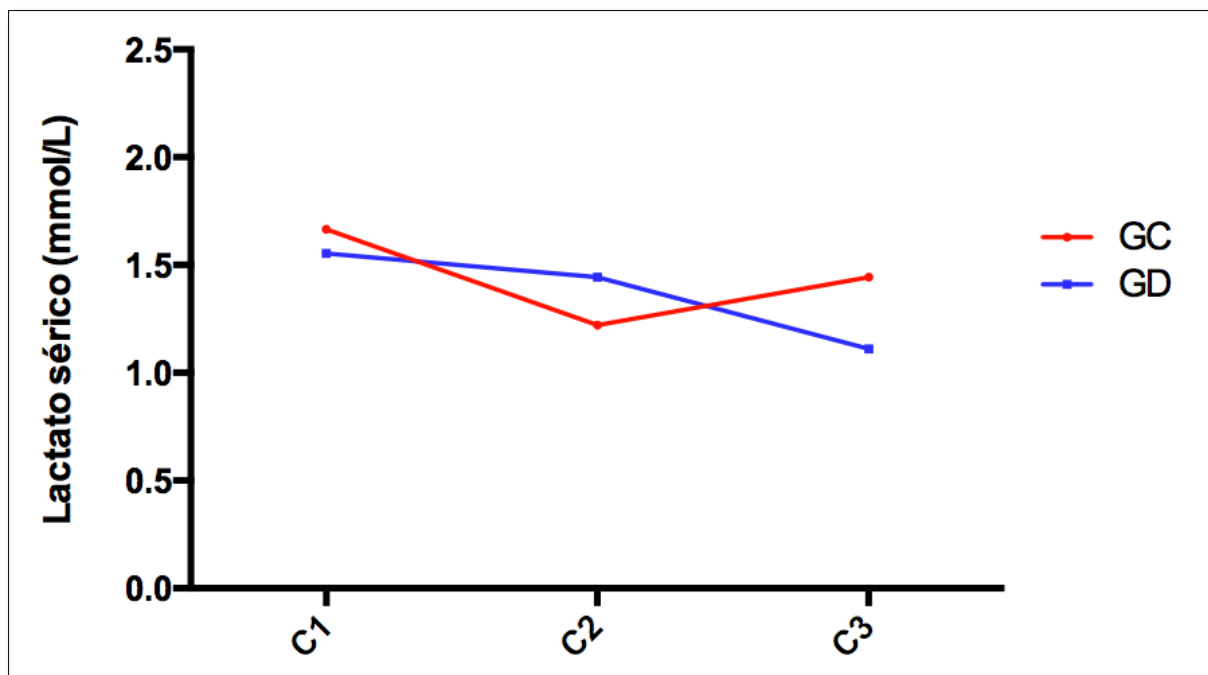


Figura 15: Imagem gráfica demonstrando a variação média do Lactato, previamente ao procedimento (C1), imediatamente ao final do procedimento (C2) e 24 horas após o procedimento (C3), nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguiana, 2017.

Tabela 7. Valores médios e desvios padrão de Hematócrito, PPT, Neutrófilos Segmentados, Linfócitos, Eosinófilos e Monócitos, previamente ao procedimento (C1), imediatamente ao final do procedimento (C2) e 24 horas após o procedimento (C3), de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguiana, 2017.

		Htc (%)	PPT (g/dL)	Segmentados (%)	Linfócitos (%)	Eosinófilos (%)	Monócitos (%)
C1	GC	38,3±3,1	6,63±0,5	60,5±13,4	29,6±13,1	7,9±4,3	1,3±1,5
	GD	38,8±6,2	6,39±0,7	66,3±14,8	27,6±14	4,8±3,9	1,2±1,4
C2	GC	28,7±2,8	5,85±0,6	54,8±10,6	35,5±11,8	8,1±6,1	1,6±1,1
	GD	30,2±4,8	5,76±0,6	64,5±13,7	28,6±13,7	4,6±3,7	1,3±1,7
C3	GC	34,3±1,9	6,56±0,5	73,4±11,8	18,5±10,1	7,3±5,2	0,8±0,8
	GD	33,4±4,9	6,48±0,5	83,1±7,8	13,1±7,9	2,2±2,7	1,5±2

Teste de Tukey ($p < 0,05$).

5. 6 Tempos Anestésicos

Quando comparado os tempos anestésicos entre os grupos, o GD foi maior que GC em T1 e T3 (Tabela 8).

Tabela 8. Valores médios e desvios padrão dos tempos transoperatórios de cadelas submetidas a infusão contínua de dipirona. n=20 (GD=10, GC=10). Uruguaiana, 2017.

Tempo Anestésicos	GC (min)	GD (min)
T1	14,3 ±5,2 ^A	25,5 ±13,5 ^B
<i>Bolus</i>	28 ±6,9	40,9 ±18,4
Início da IC	43 ±6,9	55,9 ±18,4
T2	46,9 ±7,5	59,6 ±19,3
T3	51,1 ±7 ^A	66,4 ±19,5 ^B
T4	57,5 ±7,9	71,6 ±21,1
T5	62,2 ±9,3	76 ±22,6
T6	66,5 ±8,9	79,9 ±22,8
T7	74,2 ±9,9	88,1 ±24,4
T8	79,7 ±10,2	95,5 ±26,7
Extubação	88,4 ±10,2	103,7 ±27,1

Letras maiúsculas diferentes entre as colunas representam diferenças entre os grupos a cada momento (teste t não pareado, p<0,05).

5. 7 Analgesia

Durante o período transoperatório (Figura 16) foi efetuado resgate analgésico com 2µg/kg de fentanil IV em 6 animais (30%), sendo 4 cães (20%) do GC. Já no período pós-operatório (Figura 17), 2 animais (10%) obtiveram soma de pontos maior ou igual a nove na Escala de Melbourne, ou igual ou maior que 7 na escala de Glasgow (Figura 18), um de cada grupo, sendo assim efetuado resgate analgésico com cloridrato de tramadol, na dose de 4 mg/kg, IM. Não foi observada diferença estatísticas nas avaliações de analgesia nem no transoperatório como no pós-operatório.

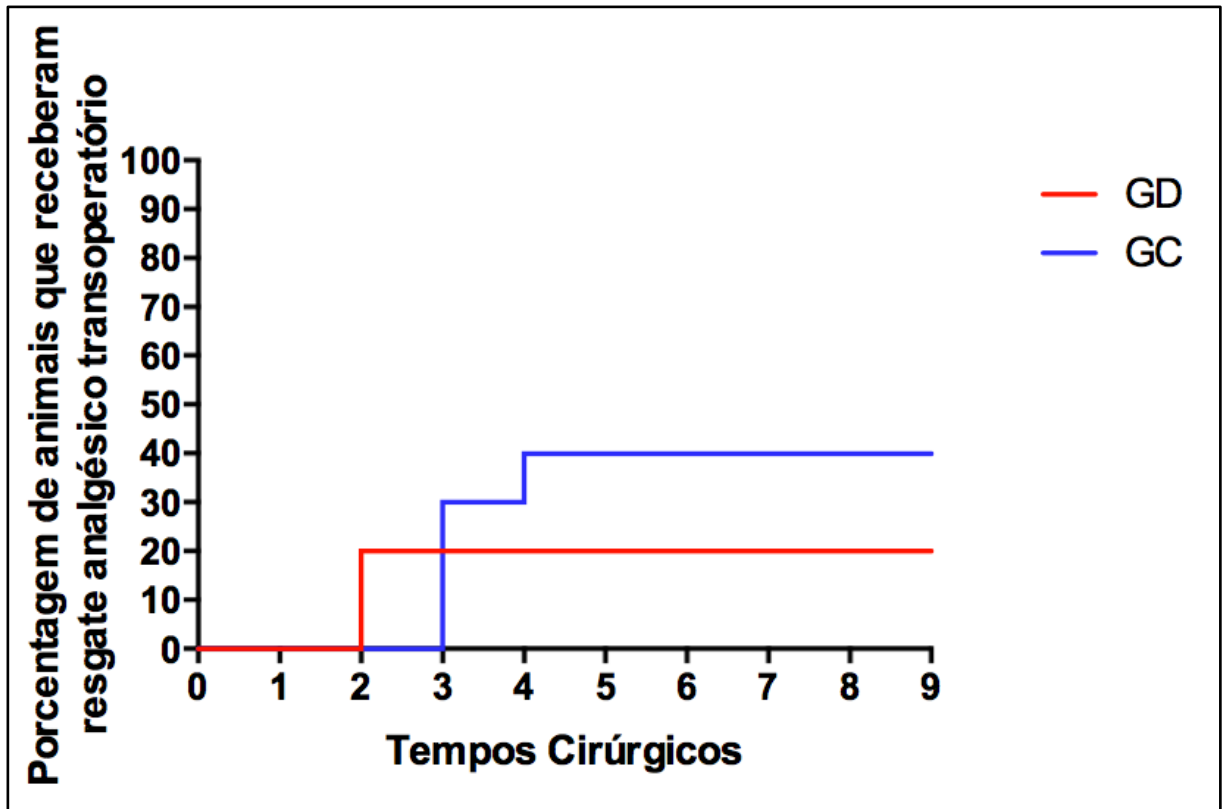


Figura 16: Imagem gráfica demonstrando o resgate analgésico realizado durante o período transoperatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.

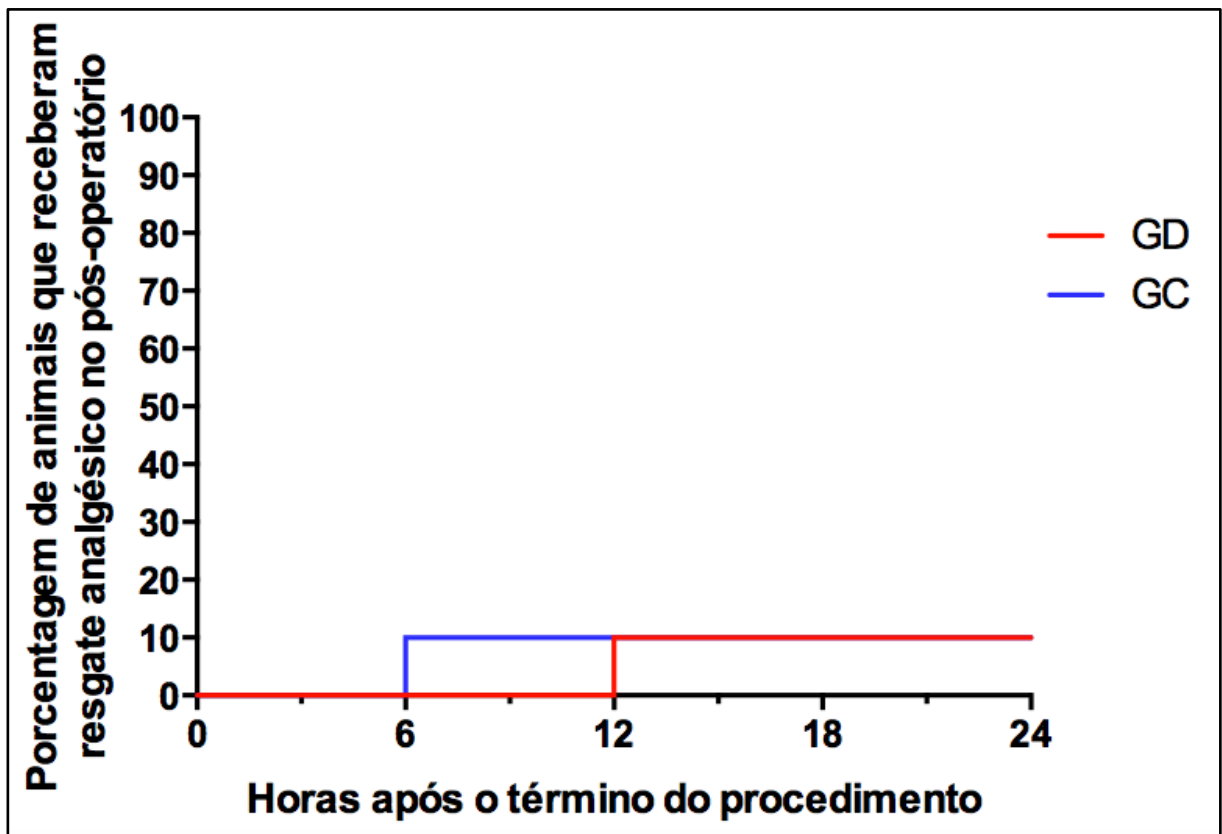


Figura 17: Imagem gráfica demonstrando o resgate analgésico realizado durante o período pós-operatório, nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirona (GD). Uruguaiana, 2017.

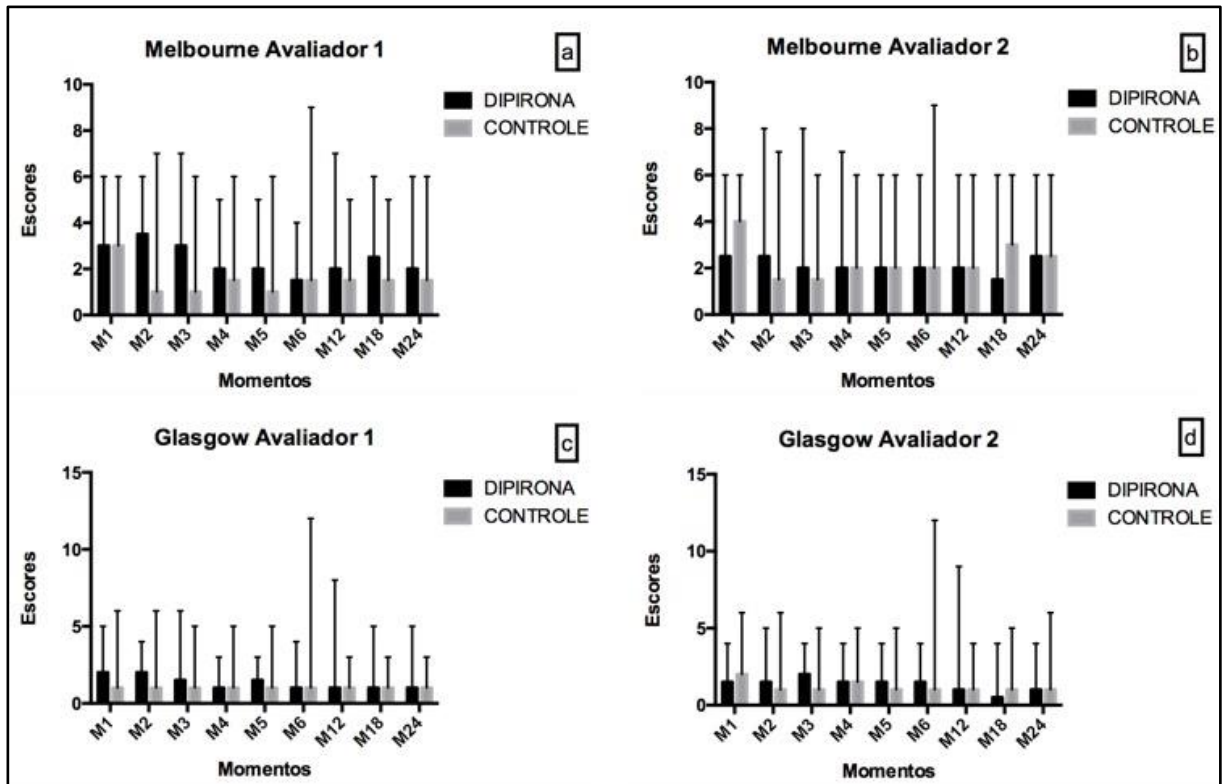


Figura 18: Imagem gráfica demonstrando as avaliações de dor no período pós-operatório por dois avaliadores, utilizando a Escala de Melbourne e a escala de Glasgow nos animais do Grupo Controle (GC) e do Grupo Dipirone (GD). Uruguaiana, 2017.

6 DISCUSSÃO

Vários pesquisadores têm investigado a eficácia da dipirona como analgésico em cães, especialmente no período pós-operatório imediato (SOLTESZ et al., 2008; DERRY et al., 2010; IMAGAWA et al., 2011; ZANUZZO et al., 2015). As ações que este fármaco pode causar em diferentes sistemas também tem sido objeto de estudo. (SOLTESZ et al., 2008; ZUKOWSKI; KOTFIS, 2009; ZANUZZO et al., 2015). Neste particular, a adição da IC de dipirona no transoperatório e a avaliação da estabilidade anestésica e de sua contribuição para a analgesia do paciente ainda não havia sido praticada, de acordo com a literatura compulsada.

Independente de não terem sido utilizados os mesmos animais em ambos os grupos, o estudo continha animais de peso e idade semelhantes. Com isso, obteve-se uma uniformidade dos grupos, fazendo com que as variáveis avaliadas propiciem uma melhor análise e interpretação dos resultados (DAS, 2002).

Todos os pacientes foram classificados como ASA I, segundo a American Society of Anesthesiologists, sendo considerados animais hígidos podendo ser submetidos a cirurgia eletiva. Como indicado por Shmon (2007) e Brodbelt et al. (2015), foram realizados exames pré-anestésicos para avaliação do perfil hematológico com hemograma completo, além do bioquímico sérico, composto por ALT, FA, creatinina e ureia. Quanto ao hematócrito, indicador da concentração de hemoglobina, marcador diretamente relacionado com a capacidade do sangue de transportar oxigênio para os tecidos, e não deve ser inferior a 20% (BEDNARSKI, 2015), permaneceu, em todos os tempos de avaliação no estudo, dentro dos valores normais para a espécie, não sendo, portanto, afetado pelo procedimento realizado e pelos fármacos utilizados.

Para MPA optou-se pelo uso da acepromazina, por ser um sedativo bastante utilizado na medicina veterinária, de fácil acesso, além de produzir bastante relaxamento muscular sem gerar analgesia, embora produza impactos hemodinâmicos variados (RANKIN, 2015). Este fármaco foi associado à morfina como analgésico preemptivo com a finalidade de promover adequada analgesia ao paciente, assim como o sugerido por Ascoli et al. (2009). O autor relata que o uso desse analgésico previamente ao procedimento de OH é o suficiente para suprir a dor transoperatória, porém o uso de outros analgésicos associados é indicado para

diminuir a dose do único opioide e diminuir os efeitos colaterais (KUKANICH; WIESE, 2015).

Na indução da anestesia geral, optou-se pela utilização do propofol, por sua característica de início rápido, curta duração e recuperação tranquila (BERRY, 2015). No presente estudo a dose utilizada como agente indutor foi similar para os dois grupos (4 mg/kg) e, de acordo com Pawson & Forsyth (2010), recomendada para cães pré-medicados.

Já para a manutenção anestésica, foi utilizado, em ambos grupos, o agente inalatório isoflurano. De modo geral, os anestésicos inalatórios produzem anestesia geral para o paciente podendo deprimir o sistema cardiovascular e respiratório de maneira dose dependente (STEFFEY et al., 2015). Esse fármaco é um éter halogenado, que apresenta uma taxa de biotransformação bastante baixa, sendo menor que 0,2%. Dessa maneira, todo o isoflurano inalado é exalado inalterado, sendo indicado para uso em animais hepatopatas, cardiopatas, bem como para pacientes hígidos (PAWSON; FORSYTH, 2010).

A administração contínua da dipirona como adjuvante na anestesia durante o período cirúrgico nesse trabalho, foi baseada no estudo de Otero (2005), que utilizou a dipirona por meio de IC no manejo da dor pós-operatória em caninos hospitalizados (10 mg/kg/hora), registrando diminuição dos valores nas escalas de dor, sem a ocorrência de efeitos colaterais.

Um estudo envolvendo 17 caninos submetidos a anestesia para OH e com a utilização de dipirona pré-anestésica, concluiu que o uso de tal fármaco como analgésico único não é recomendado. Todavia, a pesquisa indicou interligação entre os mecanismos de ação da dipirona e de opioides, indicando, assim, possíveis efeitos sinérgicos entre estes fármacos em cães, sendo indicada sua associação na MPA (SCHÜTTER et al., 2015). Soltesz et al. (2008) e Flôr et al. (2013) também ressaltam que uso de opioides com dipirona potencializa o efeito analgésico do primeiro fármaco. A mesma associação entre opioide, no caso a morfina, e a dipirona foi eficaz em um estudo experimental para avaliar o potencial antinociceptivo em ratos, onde foi comparada a administração dos fármacos isoladamente ou associados (LÓPEZ-MUÑOZ et al., 2008). Este ponto, frente aos resultados obtidos no presente estudo quanto à analgesia, justifica a não observância de diferenças nas avaliações, já que, no presente trabalho, utilizou-se a morfina isoladamente no GC, a qual fornece analgesia para o procedimento realizado (ASCOLI et al., 2009) e associada à dipirona

no GD, gerando analgesia satisfatória para o procedimento realizado em ambos os grupos. A associação não demonstrou potencializar o efeito analgésico do opioide utilizado.

No entanto, esta falta de diferença, tanto no período transoperatório quanto do pós-operatório do presente estudo, diferente do estudo de Zanuzzo et al. (2015), que comparou a dipirona (25 mg/kg) e meloxicam (0,2 mg/kg), utilizados pela via IV, logo após a indução anestésica para OH em cadelas, e obteve como resultado que a dipirona sozinha e a combinada com o meloxicam, apresentaram mais analgesia e menos necessidade de resgate analgésico no pós-operatório que o grupo que utilizava meloxicam sozinho e o grupo placebo.

Outros estudos envolvendo a utilização da dipirona em caninos como agente analgésico também demonstraram o potencial que essa droga possui, como o desenvolvido por Guerrero e colaboradores (2015) que compararam a analgesia pós-operatória de cadelas submetidas a OH que receberam dipirona ou carprofeno. No estudo, a dipirona foi administrada pela via oral, na dose de 50 mg/kg, uma hora antes do procedimento e repetida 24 e 48 horas após o procedimento. O fármaco foi considerado bem absorvido, tendo picos de concentração plasmática entre quatro e 16 horas, fornecendo ótima analgesia e com boa duração. No entanto, foi observado em 45% dos animais que receberam a dipirona, episódios de vômito ou vômito intenso, divergindo com o observado nesse trabalho onde não foram observados nenhum desses sinais clínicos relatados.

Além disso, reações adversas como nefrite intersticial crônica e distúrbios gastrointestinais podem estar associadas ao uso de dipirona (ZUKOWSKI, 2009), bem como reações alérgicas/idiossincráticas como anafilaxia e broncospasmo (ARELLANO; SACRISTÁN, 1990), efeitos estes também não observados e estudados nos pacientes desse estudo durante o período avaliado.

Já em humanos, Soltesz et al. (2008) realizaram um estudo avaliando o alívio da dor pós-operatória em mulheres submetidas a histerectomia, utilizando para esse fim a dipirona 30 minutos prévio ao procedimento, seis horas após a cirurgia e diariamente por 48 horas, afirmando, assim, que o fármaco é um analgésico muito eficaz para o tratamento da dor pós-operatória, que pode ser administrada por via IV, além de possuir efeito espasmolítico adicional. Extrapolando para a espécie canina, no presente estudo, a mesma droga foi administrada, com o intuito de promover analgesia trans e pós-operatória, embora não tenha havido divergências entre os

grupos que receberam dipirona e o controle, não se pode afirmar que esse fármaco foi totalmente eficaz no controle da dor causada pelo procedimento. Ainda, no presente estudo, não foi avaliada a ação espasmolítica do fármaco nos animais estudados.

Tendo em vista a analgesia pós-operatória, Imagawa et al. (2011), realizaram estudo com diferentes doses de dipirona, aplicando dez minutos antes do término do procedimento de OH em cadelas e a cada oito horas após a cirurgia. Os autores relataram que 15 mg/kg desse fármaco não foram suficientes para o controle da dor pós-operatória, sendo que os animais desse grupo obtiveram escores de dor mais elevados e maior exigência de analgesia adicional, quando comparados aos animais do segundo e terceiro grupos, os quais receberam 25 e 35 mg/kg de dipirona, respectivamente. Nesse mesmo estudo, não foram observadas diferenças nos parâmetros hematológicos, perfil renal e hepático sérico, ou na condição clínica dos animais, observadas após dois dias de tratamento. No estudo aqui relatado, os animais do GD, receberam *bolus* inicial com 25 mg/kg e posteriormente 10 mg/kg/hora por meio de IC do fármaco, e, do mesmo modo que o encontrado pelos autores supracitados, os parâmetros laboratoriais se mantiveram dentro dos fisiológicos para a espécie.

Um estudo demonstrou que os valores do hematócrito, teor de hemoglobina, número de hemácias e de leucócitos, em catetos, elevaram consideravelmente no momento da contenção física (BATISTA et al., 2009), podendo essa ser uma justificativa para o hematócrito em C1 permanecer maior que C2 e C3 nos dois grupos. Além disso, a diminuição dos valores após procedimento pode ser devido ao uso de fármacos como o propofol e a acepromazina, os quais causam sequestro sanguíneo por causa da hipotensão e vasodilatação esplênica (HOKA et al., 1998). No entanto, outro estudo utilizando acepromazina ou propofol, não notou alterações esplênicas quanto ao uso do propofol, somente com o uso da acepromazina (O'BRIEN et al., 2004). E ainda, a contagem de células como hemácias, linfócitos e neutrófilos podem ser alteradas devido a apoptose causada por reações oxidativas devido ao uso de alguns anestésicos (DELOGU et al., 2004).

Por sua vez, a glicemia permaneceu no limite superior em C2, diferente de C1 e C3 que permaneceram dentro da normalidade, essa alteração no índice glicêmico é provavelmente devido ao uso de agentes inalatórios que podem causar hiperglicemia (HORBER et al., 1990), como ambos grupos foram mantidos com o agente isoflurano

o nível glicêmico imediatamente ao termino do procedimento encontrou-se um pouco elevado, comparado com os outros tempos. Além disso, o maior nível de estresse provocado pelo maior estímulo nociceptivo cirúrgico, tem como resposta a hiperglicemia em alguns animais (FOX et al., 1994), devido a secreção de catecolaminas (NELSON, 2010).

Outro parâmetro laboratorial avaliado nesse estudo foi o lactato, amplamente utilizado, inclusive para prognósticos de animais críticos. Mesmo não sendo um marcador específico, é considerado um indicador de metabolismo anaeróbico, sendo utilizado para identificação de isquemia e lesões teciduais e inflamatórias (HASKINS, 2015) e se manteve dentro do fisiológico para a espécie em todos os períodos avaliados.

Durante o procedimento anestésico, deve ser realizado o monitoramento do paciente avaliando a profundidade anestésica, associado ao controle cardiovascular, pulmonar e a temperatura (HASKINS, 2015), tais variáveis foram avaliadas no presente estudo. Nenhum parâmetro fisiológico é confiável isoladamente para indicar a dor com precisão, pois muitos fatores podem afetá-los, como medo e estresse, podendo assim alterar a avaliação da dor em escalas multifatoriais (MCKUNE et al., 2015). Porém, sinais fisiológicos frequentemente associados à dor como taquipneia, taquicardia, pupilas dilatadas e hipertensão (MUIR III; GAYNOR, 2009; MCKUNE et al., 2015), não foram observados na média realizada com os parâmetros do transoperatório dos pacientes avaliados.

No estudo realizado, a variável FC se apresentou mais elevada na avaliação basal dos pacientes, uma vez que os animais nesse momento se encontravam acordados e submetidos ao estresse. A redução nos parâmetros cardiovasculares é considerada um efeito normal devido a depressão ocasionada de modo geral pelos anestésicos gerais utilizados. Contudo, os valores médios se mantiveram dentro dos considerados fisiológicos para a espécie, os quais variam entre 60 a 120 e 100 a 160 batimentos por minuto, para grandes e pequenos caninos, respectivamente (MASSONE, 2011; HASKINS, 2015). Além disso, não houve diferença entre grupos, corroborando Zanuzzo et al. (2015), os quais utilizaram a dipirona previamente ao procedimento.

Em relação a mensuração da PA dos pacientes, Massone & Nunes (2011) relatam que a aferição pelo meio invasivo é mais fidedigna, como realizado no período transoperatório do presente estudo, porém não é indicada com o paciente acordado,

pelo grande risco de hematoma e necessidade de manter o paciente imóvel. Neste sentido, se indica realizar a aferição por meio não invasivo, tendo sido realizado desta maneira no momento das coletas dos parâmetros pré-anestésicos basais (T0) do presente estudo. Os valores das medidas das pressões sistólica, diastólica e média podem se alterar conforme nível de stress, posição do paciente além da técnica utilizada para aferição. No estudo em questão, os valores de PAS, PAD e PAM permaneceram dentro dos considerados fisiológicos para espécie, sendo eles aproximadamente 100-160, 60-100 e 80-120 mmHg, respectivamente (MIYAZAKI et al., 2002; HASKINS, 2015). A exceção ocorreu no momento T1 e T2, logo após a indução, onde foi observada discreta hipotensão, devido, provavelmente, ao efeito decorrente dos fármacos administrados previamente que conhecidamente causam vasodilatação, como o propofol (PAWSON; FORSYTH, 2010; BERRY, 2015) e a acepromazina (PAWSON, 2010; RANKIN, 2015). Em um procedimento anestésico, a PAM é fisiologicamente a considerada mais importante, pois representa a média de pressão para a perfusão tecidual e a pós-carga média ao coração, sendo indicado manter seus valores acima de 80 mmHg (BERRY, 2015), o que somente não ocorreu em T1 e T2.

A frequência respiratória não diferiu entre os grupos, somente entre os momentos dentro de cada grupo, onde o T0 permaneceu mais elevado que os outros tempos, momento onde os pacientes encontravam-se alertas e acordados. Apesar disso, todos os valores permaneceram dentro da faixa de referência para a espécie (REECE, 2006). A explicação pode residir na grande variabilidade desse parâmetro, testada pelos elevados coeficientes de variação encontrados. Os valores basais (T0) apresentavam-se dentro da normalidade de um paciente acordado e submetido ao estresse (BRAGG et al., 2015). Ainda, a redução dos valores da variável em ambos grupos, comprova o efeito depressor sobre a função respiratória do agente inalatório, onde, com a entrada em um plano anestésico, aumenta amplitude respiratória e diminui a frequência, mantendo assim, o mesmo volume-minuto (MASSONE, 2011).

Quanto as demais variáveis do sistema respiratório SpO₂, PEtCO₂ e EtIso se mantiveram dentro do intervalo esperado para espécie com o paciente anestesiado. Porém a CAM, para manutenção anestésica dos pacientes, se manteve, em ambos grupos, menor do que o citado na literatura, devido, provavelmente, ao uso da neuroleptoanalgesia prévia (STEFFEY et al., 2015). Mesmo assim, os animais permaneceram em plano cirúrgico, sendo esse considerado o 2º plano do 3º estágio

dos planos de Guedel (HASKINS, 2015). Todas essas variáveis não tiveram variação entre os momentos e grupos. Ademais, a V% no estudo se apresentou mais elevada em T1, devido a maior necessidade de anestésico geral para estabilizar o paciente ao início do procedimento e manteve-se dentro da normalidade (1-3%) durante o procedimento (BEDNARSKI, 2015).

Acerca da temperatura retal, os valores observados após o início do procedimento anestésico foram abaixo dos considerados normais para espécie (MIYAZAKI et al., 2002; MASSONE, 2011; BRAGG et al., 2015). A temperatura diminuiu aproximadamente 3,5°C, que pode ser justificada pela redução da taxa de metabolismo basal, pela vasodilatação arterial e venosa causada pelos fármacos administrados, sendo a hipotermia uma complicação particularmente comum em animais submetidos a procedimentos cirúrgicos. Devido à queda de temperatura do paciente, muitas vezes a recuperação dos mesmos se torna deficiente, com prolongado retorno à consciência, alguns animais podem, inclusive, apresentar excitação na recuperação, colapso, hipotermia prolongada, redução da consciência após uma recuperação aparentemente normal e insuficiência renal (BRODBELT et al., 2015; HASKINS, 2015) sinais não apresentados pelos animais do estudo, embora tenham apresentado diminuição na temperatura corporal.

Ao final do procedimento, os animais de ambos os grupos receberam o AINE meloxicam na dose de 0,2 mg/kg IM e posteriormente, a cada 24h por mais dois dias, na dose de 0,1 mg/kg, pela via oral, conforma o indicado por Natalini (2007b), Busberg (2009), Hanson & Maddison (2010) e Papich & Messenger (2015) com o intuito de controlar a dor pós-operatória inflamatória.

Como parâmetro de avaliação da analgesia pós-operatória, a medicina veterinária vem utilizando a Escala de Dor de Melbourne, que avalia alterações comportamentais e atribui escores para os diversos descritores, além de avaliar mudanças comportamentais e na conduta do animal, aumentando a sensibilidade dessa escala, contemplando parâmetros fisiológicos e comportamentais específicos (FIRTH; HALDANE, 1999).

Outra escala utilizada com o mesmo propósito, é a escala de Glasgow, que compreende diversos comportamentos do paciente e apresenta vantagem pela precisão, assim diminuindo risco de erro dos avaliadores, essa escala foi empregada nos trabalhos de Zanuzzo et al. (2015) e Tallant et al. (2016), onde foram avaliadas cadelas no período pós-operatório utilizando essa escala após 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 e 24

h, comprovando ser bastante eficiente. Porém diversos autores afirmam ser mais fidedignos os resultados quando utilizada mais de uma escala de dor para avaliação. Dessa forma, na busca por suavizar a imprecisão dos testes isolados, optou-se por empregar a escala de pontuação de dor multidimensional de Melbourne associada à escala de Glasgow, idêntica ao publicada por McKune et al. (2015), no qual foi verificado que a soma das variáveis fisiológicas e as respostas comportamentais atenuava erros de interpretação.

O tempo de avaliação do paciente é importante, onde exames curtos, esporádicos e superficiais podem levar o avaliador a perder comportamentos de dor. Não existem normas para de quanto tempo um animal deve ser observado, mas se indica quanto mais avaliações, melhor (MCKUNE et al., 2015). Dessa forma, no presente estudo, foram realizadas avaliações com intervalo de uma hora nas primeiras seis horas (M1-M6) e, posteriormente, a cada seis horas até completar 24 horas (M12, M18 e MT24) após o procedimento, utilizando duas escalas e dois avaliadores.

O resgate analgésico é a estratégia realizada quando se identifica maior necessidade analgésica para o paciente, e deve ser realizado se, no decorrer do procedimento ou da avaliação pós-operatória, o animal apresentar dor. Para essa analgesia podem ser utilizados diferentes fármacos, os principais são os opioides, dependendo do procedimento e qual objetivo de analgesia. Dentre eles pode-se optar pelo fentanil, agonista opioide que possui potência muito mais alta que a morfina e de curta duração de efeito, cerca de 30 minutos, quando administrado IV (*bolus*), IM ou SC. Por esse efeito bastante rápido o fármaco é indicado para estudos onde se realiza avaliação analgésica (KUKANICH; WIESE, 2015), por esse motivo foi o medicamento de eleição administrado nos animais que careciam de resgate analgésico transoperatório. Também pode ser utilizado o tramadol, que tem sido descrito como um opioide atípico devido ao potencial de analgesia por meio de mecanismos opioides e não opioides. Esse possui tempo de ação de 5 a 6 horas, podendo ser utilizado pelas diferentes vias, além disso também foi indicado para analgesia na MPA, pós-operatório ou resgate analgésico de OH (PANG, 2015). Este foi o analgésico aplicado nos animais em que houve necessidade de resgate analgésico no período pós-operatório.

Os resultados obtidos nas avaliações realizadas indicam que a utilização da dipirona em IC não alterou parâmetros laboratoriais nos animais, assim como o descrito por Imagawa et al. (2011) e não foi capaz de promover analgesia superior ao

grupo controle, divergindo com os estudos de Soltesz et al. (2008), Flôr et al. (2013) e Guerrero et al. (2015).

Apesar de não ter sido objeto desse estudo, o relaxamento muscular e visceral também foi avaliado e comparado entre os grupos, mediante questionário feito ao cirurgião, o qual o respondia logo após o término do procedimento sem ter conhecimento do protocolo experimental utilizado. As respostas obtidas foram avaliadas e demonstraram uma tendência de maior relaxamento nos animais do GD, onde 80% dos animais apresentaram mais relaxamento, comparado ao GC, onde somente 40% apresentou.

As principais limitações do estudo foram o reduzido número de animais incluídos no trabalho, o número de avaliadores, além da impossibilidade de realizar mais exames específicos. E ainda, a não avaliação da qualidade da recuperação anestésica dos pacientes.

7 CONCLUSÃO

Baseado nos achados do presente estudo, foi possível concluir que manteve-se similar tanto no GD e GC, como entre os grupos:

- Os parâmetros cardiorrespiratórios, no transoperatório.
- As concentrações de EtIso, CAM e V%.
- O tempo de extubação.
- As avaliações laboratoriais realizadas no pré, pós-operatório imediato e 24 horas após procedimento cirúrgico.
- Nas avaliações de analgesia tanto no período trans quanto pós-operatório.

Apesar de não observada diferença nas avaliações de analgesia, nem no transoperatório como no pós-operatório, a utilização do fármaco como adjuvante para potencializar analgesia não alterou os parâmetros cardiorrespiratórios, nem exames hematológicos realizados e possibilitou uma possível potencialização no relaxamento muscular dos pacientes. Possibilitando assim ser uma nova opção de associação para protocolo transoperatório de OH eletiva.

8 REFERÊNCIAS

AGHIGHI, S.A.; TIPOLD, A.; PIECHOTTA, M.; LEWCZUK, P.; KA`STNER, S.B.R. Assessment of the effects of adjunctive gabapentin on postoperative pain after intervertebral disc surgery in dogs. **Journal of Veterinary Anaesthesia**. v.39, p.636-646, 2012.

ARELLANO, F.; SACRISTÁN, J.A.; Metamizole: reassessment of its therapeutic role. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v.38, n.6, p.617-9, 1990.

ASCOLI, F.O.; GREMIÃO, I.D.F.; SOARES, J.H.N.; MARSICO, F.; GOMEZ DE SEGURA, I.A. La administración preoperatoria de morfina mejora la analgesia postoperatoria frente a la administración intraoperatoria en perras ovariectomizadas. **Clinica Veterinaria de Pequenos Animais**. v.29, n.2, p.97-102, 2009.

BASSANEZI, B.S.B; FILHO, A.G.O. Analgesia pós-operatória. **Colégio Brasileiro de Cirurgia**. v.33, n.2, p.116-122, 2006.

BATISTA, J.S.; BEZERRA, F. S. B.; ANGRA, E. J. D.; CALADO, E. B.; GODÓI, R. M.; RODRIGUES, C. M. F.; NUNES, F. C. R.; BLANCO, B. S. Efeitos da contenção física e química sobre os parâmetros indicadores de estresse em catetos (Tayassu tajacu). **Acta Veterinaria Brasilica**. v.3, n.2, p.92-97, 2009.

BEDNARSKI, R.M. Dogs and Cats. IN: GRIMM, K.A., LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A., ROBERTSON, S.A. **LUMB & JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th ed. Ames, Iowa: Wiley blackwell, p.819-826, 2015

BERRY, S.H. Injectable Anesthetic. IN: GRIMM, K.A., LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A., ROBERTSON, S.A. **LUMB & JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th ed. Ames, Iowa: Wiley blackwell, p.277-296, 2015

BIEBUYCK, J.F. The metabolic response to stress: an overview and update. **Anesthesiology**. v.73, p.308-327, 1990.

BRAGG, R.F.; BENNETT, J.S.; CUMMINGS, A.; QUIMBY, J.M. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic variables in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. p.246:212-215, 2015.

BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.L.; MINTO, B.W.; SANTOS, B.P.R.; BEIER, S.L.; MATSUBARA, L.M.; PADOVANI, C.R. Confiabilidade e pontuação mínima relacionada à intervenção analgésica de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.65, n.1, p.153-162, 2013.

BRODBELT, D.C.; FLAHERTY, D.; PETTIFER, G.R. Anesthetic Risk and Informed Consent. IN: GRIMM, K.A., LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A., ROBERTSON, S.A. **LUMB & JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th ed. Ames, Iowa: Wiley blackwell, p.11-22, 2015.

BUSBERG, S. Drogas Anti-Inflamatórias Não-Esteroides. IN: Muir III, W.W. & GAYNOR, J.S. **Manual do controle da dor em Medicina Veterinária**. 2ed. São Paulo: Editora MedVet, p.183-209, 2009.

CAMPOS, C. et al. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. **European Journal of Pharmacology**. v.378, n.3, p.339-347, 1999.

CARREGARO, A.B.; FREITAS, G.C.; LOPES, C.; LUKARSEWSKI, R.; TAMIOZZO, F.S.; SANTOS, R.R. Evaluation of analgesic and physiologic effects of epidural morphine administered at a thoracic or lumbar level in dogs undergoing thoracotomy. **Journal of Veterinary Anaesthesia**. v.41, p.205-211, 2014.

DAS, R. E. G. Role of ancillary variables in the design, analysis, and interpretation of animal experiments. **Institute of Laboratory Animal Research Journal**. Whashington D.C. v. 43, n. 4, p. 214-222, 2002.

DELOGU, G. ANTONUCCI, A.; MORETTI, S.; MARANDOLA, M.; TELLAN, G.; SIGNORE, M.; FAMULARO, G. Oxidative stress and mitochondrial glutathione in human lymphocytes exposed to clinically relevant anesthetic drug concentrations. **Journal of Clinical Anesthesia**. United States, v. 16, p. 189 -194, 2004.

DERRY, S.; FAURA, C.; EDWARDS, J.; MCQUAY, H.J. MOORE, R.A. Single dose dipyrone for acute postoperative pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Wiley & Sons Ltd. Issue 5, 2010.

DUARTE, L. T. D.; SARAIVA, R. S. Imobilidade: Uma ação essencial dos anestésicos inalatórios. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Rio de Janeiro, v.55, n.1, p.100-117, 2005.

DZIKITI, T.B.; JOUBERT, K.E.; VENTER, L.J.; DZIKITI, L.N. Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Journal of the South African Veterinary Association**. v.77, n.3, p.120-126, 2006.

FANTONI, D.; MARTINS, A. Analgesia para Cirurgia Geral. IN: FANTONI, D. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p.261-275, 2011.

FIRTH, A.M.; HALDANE, S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. Chicago, v.214, p.651-659, 1999.

FOX, S.M.; MELLOR, D.J.; HODGE, H.; FIRFTH, E.C.; LAWOKO, C.R. O. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anesthesia and anesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. **Research in Veterinary Science**. Londres, v.57, p.110-8, 1994.

FLÔR, P.B.; MARTINS, T.L.; YAZBEK, K.V.B. Avaliação da Dor. IN: FANTONI, D.T. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p.84, 2011.

FLÔR, 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. Definições de Termos Descrevendo a Dor. IN: MUIR III, W.W.; GAYNOR, J.S. **Manual do controle da dor em Medicina Veterinária**. 2ed. São Paulo: Editora MedVet, p.57-59, 2009.

GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. Controle da Dor Aguda: Casos Clínicos. IN: MUIR III, W.W.; GAYNOR, J.S. **Manual do controle da dor em Medicina Veterinária**. 2ed. São Paulo: Editora MedVet, p.353-377, 2009.

GORCZAK, R.; VALANDRO, M. A. ; MARTINS, R. ; ABATTI, M. ; RODRIGUES, G. I. J. ; SOARES, A. V. . INFUSÃO CONTINUA DE DIPIRONA EM UM CÃO SUBMETIDO À CISTOTOMIA E NEFROTOMIA- RELATO DE CASO. In: **37º Congresso Brasileiro da Anclivepa**. Goiânia, 2016.

GUERRERO, K.S.K.; SCHWARZ, A.; WUHRMANN, R.; FELDMANN, S.; HARTNACK, S.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. Comparison of a new metamizole formulation and carprofen for extended post-operative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**. v.204, p.99-104, 2015.

HAMILL, R.J. The physiologic and metabolic response to pain and stress. IN: HAMILL, R. J.; ROWLINGSON, J. C. **Handbook of critical care pain management**. New York: Mc Graw-Hill, 1984, p.39-53.

HANSEN, B.D. Assessment of Pain in Dogs: Veterinary Clinical Studies. **ILAR Journal**. v.44, n.3, p.197-205, 2003.

HANSON, P.D.; MADDISON, J.E. Anti-inflamatórios não esteroidais e agentes condroprotetores. In: MADDISON, J. E.; PAGE, S. W.; CHURCH, D. B. **Farmacologia Clínica de Pequenos Animais**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.282-305, 2010.

HASKINS, S.C. Monitoring Anesthetized Patients. IN: GRIMM, K.A., LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A., ROBERTSON, S.A. **LUMB & JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th ed. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, p.86-113, 2015.

HELLYER, P.W. Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In: GAYNOR, M. **Handbook of veterinary pain management**. New York: Mosby, p.83-106, 2002.

HELLYER, P.W.; ROBERTSON, S.A.; FAILS, A.D. Dor: Conceitos e Manejo. IN: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C; GRIMM, K.A. **LUMB & JONES: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4ª. Ed. São Paulo: Roca, p.38-66, 2014.

HOKA, S.; YAMAURA, K.; TAKENAKA, T.; TAKAHASHI, S. Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasosntrictive activity. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 89, n. 4, p.1495-1500, 1998.

HOLTON, L.; REID, J.; SCOTT, E.M.; PAWSON, P.; NOLAN, A. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. **Veterinary Record**. v.148, p.525-531, 2001.

HORBER, F. F.; KRAYER, S.; MILES, J.; CRYER, P.; REHDER, K.; HAYMOND, M. W. Isoflurane and whole body leucine, glucose, and fatty acid metabolism in dogs. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 73, p. 82-92, 1990.

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. **Journal of Veterinary Anaesthesia**. v.38, p.385-393, 2011.

JASIECKA, A.; MAŚLANKA, T.; JAROSZEWSKI, J.J. Pharmacological characteristics of metamizole. **Polish Journal of Veterinary Sciences**. v.17, n.1 p. 207-214, 2014.

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

KUKANICH, B.; WIESE, A.J. Opioids. IN: GRIMM, K.A., LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A., ROBERTSON, S.A. **LUMB & JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th ed. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, p.207-226, 2015.

LAMONT, L.A. Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. **Veterinary clinics of north america: small animal practice**. Philadelphia. v.38, p.1187-1203, 2008.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. Opioides, anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos adjuvantes. IN: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C; GRIMM, K.A. **LUMB & JONES: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4ª. Ed. São Paulo: Roca, p.270-304, 2014.

LÓPEZ-MUÑOZ, F.J.; GODÍNEZ-CHAPARRO, B.; HUERTA-CRUZ, J.C.; GUEVARA-LÓPEZ, U.; DOMÍNGUEZ-RAMÍREZ, A.M.; CORTÉS-ARROYO, A.R. The antinociceptive efficacy of morphine, metamizol, or their combination in na experimental rat model with different levels of inflammatory pain. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**. v.91, p.196-201, 2008.

MASSONE, F. Planos Anestésicos. IN: **Anestesiologia Veterinária Farmacologia e Técnicas Texto e Atlas**. Guanabara Koogan. 6ed. p.33-36, 2011.

MASSONE, F.; NUNES, N. Aparelhos, Circuitos Anestésicos e Monitoramentos. IN: **Anestesiologia Veterinária Farmacologia e Técnicas Texto e Atlas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 6ed. p.47-63, 2011.

MCKUNE, C.M.; MURRELL, J.C.; NOLAN, A.M.; WHITE, K.L.; WRIGHT, B.D. Nociception and Pain. IN: GRIMM, K.A., LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A., ROBERTSON, S.A. **LUMB & JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th ed. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, p.584-623, 2015.

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, n.60, 2013.

MIYAZAKI, H.; YOSHIDA, M.; SAMURA, K.; MATSUMOTO, H.; IKEMOTO, F.; TAGAWA, M. Ranges of Diurnal Variations and the Pattern of Body Temperature, Blood Pressure and Heart Rate in Laboratory Beagle Dogs. **Experimental Animals**. v.1, n.51, p.95-98, 2002.

MOINICHE, S.; KEHLET, H.; DAHL J.B. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. **Anesthesiology**. Belle Mead, v.96, p.725-741, 2002.

MORAN, C.E.; HOFMEISTER, E.H. Prevalence of pain in a university veterinary intensive care unit. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. London, v.23, n.1, p.29-36, 2013.

MORGAN, J.N.; IMAGAWA, V.H. Analgésicos Antipiréticos: Dipirona e Paracetamol. IN: FANTONI, D. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p.137-149, 2011.

MORGAZ, J.; MUNOZ-RASCON, P.; SERRANO-RODRIGUEZ, J.M.; NAVARRETE R.; DOMINGUEZ J.M.; FERNANDEZ-SARMIENTO, J.A.; GOMEZ-VILLAMANDOS, R.J.; SERRANO, J.M.; MAR GRANADOS, M. Effectiveness of pre-peritoneal continuous wound infusion with lidocaine for pain control following ovariohysterectomy in dogs. **The Veterinary Journal**. v.202, p.522-526, 2014.

MUIR III, W.W.; GAYNOR, J.S. Comportamento da dor. IN: MUIR III, W.W.; GAYNOR, J.S. **Manual do controle da dor em Medicina Veterinária**. 2ed. São Paulo: Editora MedVet, p.62-77, 2009.

MURRELL, J.C.; PSATHA, E.P.; SCOTT, E.M.; REID, J.; HELLEBREKERS, L.J. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. **Veterinary Record**. v.162, p.403-408, 2008.

NATALINI, C.C. Introdução à Anestesiologia Veterinária. IN: NATALINI, C.C. **Teoria e Técnicas em Anestesiologia Veterinária**. Porto Alegre: Artmed, p.11- 28, 2007a.

NATALINI, C.C. Terapêutica e controle da dor em animais. IN: NATALINI, C.C. **Teoria e Técnicas em Anestesiologia Veterinária**. Artmed: Porto Alegre, p.243-246, 2007b.

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

OLIVEIRA, L.F. Fisiopatologia da Dor Crônica. IN: FANTONI, D. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p.49-58, 2011.

O'BRIEN, R. T. WALLER III, K. R.; OSGOOD, T. L. Sonographic features of drug-induced splenic congestion. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. Raleigh, v. 45, n. 3, p. 225-227, 2004.

PANG, D.S.J. Anesthetic and Analgesic Adjunctive Drugs. IN: GRIMM, K.A., LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A., ROBERTSON, S.A. **LUMB & JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th ed. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, p.244-259, 2015.

PAPICH, M.G.; MESSENGER, K. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. IN: GRIMM, K.A., LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A., ROBERTSON, S.A. **LUMB & JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th ed. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, p.227-243, 2015.

PAWSON, P.; FORSYTH, S. Agentes anestésicos. IN: MADDISON, J.E.; PAGE, S.W.; CHURCH, D.B. **Farmacologia Clínica de Pequenos Animais**. 2ªed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, p.83-112, 2010.

PAWSON, P. Sedativos. IN: MADDISON, J.E.; PAGE, S.W.; CHURCH, D.B. **Farmacologia Clínica de Pequenos Animais**. 2ªed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, p.113-124, 2010.

RANKIN, D.C. Sedatives and Tranquilizers. IN: GRIMM, K.A., LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A., ROBERTSON, S.A. **LUMB & JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th ed. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, p.196-206, 2015.

REECE, W.O. Respiração nos Mamíferos. IN: REECE, W.O. **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos**. 12ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.103-134, 2006.

ROBERTSON, S.A. Controle da Dor em Gatos. IN: MUIR III, W.W.; GAYNOR, J.S. **Manual do controle da dor em Medicina Veterinária**. 2ed. São Paulo: Editora MedVet, p.415-436, 2009.

ROGOSCH, T.; SINNING, S.; PODLEWSKI, A.; WATZER, B.; SCHLOSBERG, J.; LICHTMAN, A. H.; CASCIO, M. G.; BISOGNO, T.; MARZO, V. D.; NÜSING, R. & IMMING, P. Novel bioactive metabolites of dipyron (metamizol). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v.20, p.101-107, 2012.

SCHÜTTER, A. F.; TÜNSMEYER, J. & KEASTNER, S. B. Influence of metamizole on 1) minimal alveolar concentration of sevoflurane in dogs and 2) on thermal and mechanical nociception in conscious dogs. **Journal of Veterinary Anaesthesia**. 2015.

SHMOON, C. Avaliação e preparação do paciente e da equipe cirúrgica. IN: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 3ed. V1. Barueri, SP: Manole, p.162-178, 2007.

SOLTESZ, S.; GERBERSHAGEN, M.U.; PANTKE, B.; EICHLER, F.; MOLTER, G. Parecoxib versus Dipyron (Metamizole) for Postoperative Pain Relief after Hysterectomy. **Clinical Drug Investigation**. v.28, n.7, p.421-428, 2008.

SPACEK, A.; GORAJ, E.; NEIGER, F.X.; JAROSZ, J.; KRESS, H.G. Superior postoperative analgesic efficacy of a continuous infusion of tramadol and dipyron (metamizol) versus tramadol alone. **Acute Pain**. v.5, p.3-9, 2003.

STEFFEY, E.P.; MAMA, K.R.; BROSNAN, R.J. Inhalation Anesthetics. IN: GRIMM, K.A., LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A., ROBERTSON, S.A. **LUMB & JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th ed. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, p.297-331, 2015.

TALLANT, A.; AMBROS, B.; FREIRE, C.; SAKALS, S. Comparison of intraoperative and postoperative pain during canine ovariohysterectomy and ovariectomy. **The Canadian Veterinary Journal**. n.57, v.7, p.741-746, 2016.

TASAKA, A.C. Antiinflamatórios não-esteroidais. IN: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.256-271, 2006.

USCATEGUI, R.A.R. Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, 2012.

VALE, N. Desmistificando o Uso da Dipirona. In: CAVALCANTI, I.L.; CANTINHO, F.A.F.; ASSAD, A. **Medicina Perioperatória**. Rio de Janeiro: SAERJ, p.1107-1124, 2006.

WAGNER, A.E.; WALTON, J.A.; HELLYER, P.W.; GAYNOR, J.S.; MAMA, K.R. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. v.221, p.72–75, 2002.

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

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

ZANUZZO, F.S.; TEIXEIRA-NETO, F.J.; TEIXEIRA, L.R.; DINIZ, M.S.; SOUZA, V.L.; THOMAZINI, C.M.; STEAGALL, P.V.M. Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrone, meloxicam or a dipyrone–meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**. v.205, p.33-37, 2015.

ZUKOWSKI, M; KOTFIS, K. Safety of metamizole and paracetamol for acute pain treatment. **Anestezjologia Intensywna Terapia**. v.41, n. 3, p.170-5, 2009.

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação

Título do Projeto: Analgesia trans e pós-operatória da Infusão contínua de dipirona em cadelas submetidas à Ovariohisterectomia eletiva.

Pesquisador Responsável: Roberto Thiesen. Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Unipampa-Uruguaiana.

Telefone para contato: (55) 34218445

Nome do animal: _____

Espécie: _____ Raça: _____ Idade: _____
anos

Proprietário: _____ R.G.

Telefone para contato: _____

Eu, _____, declaro que estou permitindo a participação do meu animal em um estudo denominado “**Analgesia trans e pós-operatória da Infusão contínua de dipirona em cadelas submetidas à Ovariohisterectomia eletiva.**”, cujos objetivos são: **Avaliar o potencial analgésico no trans e pós-operatório de cadelas submetidas à ovariohisterectomia eletiva, recebendo dipirona em infusão contínua durante o procedimento como adjuvante à analgesia.**

A participação do meu animal no referido estudo será no sentido de **participar do grupo controle ou do grupo tratado.**

Recebi os esclarecimentos necessários sobre os possíveis desconfortos e riscos decorrentes do estudo, levando-se em conta que é uma pesquisa, e os resultados positivos ou negativos somente serão obtidos após a sua realização.

Também fui informado de que posso recusar a participação do meu animal no estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que está recebendo o meu animal.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da participação da pesquisa com o meu animal.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em permitir a participação do mesmo. Os cuidados pós-operatórios, ficarão sobre minha responsabilidade mediante o que for prescrito pelo pesquisador responsável.

Uruguaiana, ____ de ____ de ____

Assinatura do proprietário

Assinatura do pesquisador responsável

ANEXO II

ESCALA DE MELBOURNE			M1	M2	M4	M8	M12	M16	M20	M24
	Pupilas dilatadas	2								
FC	FC + 20%	1								
	FC + 50%	2								
	FC + 100%	3								
FR	FR + 20%	1								
	FR + 50%	2								
	FR + 100%	3								
	Temp. > 39,5°C	1								
	Salivação	2								
Palpação	Sem mudança	0								
	Reação ao toque	2								
	Reação antes toque	3								
Atividade	Dormindo ou semiconsciente	0								
	Acordado	1								
	Comendo	0								
	Inquieto (levanta/deita, anda lado para outro)	2								
	Rolando	3								
Status mental	Submisso	0								
	Carente	1								
	Desconfiado	2								
	Agressivo	3								
Postura	Protege ferida cirúrgica	2								
	Decúbito lateral	0								
	Decúbito esternal	1								
	Sentado ou estação / cabeça levantada	1								
	Estação / cabeça para baixo	2								
	Movimentando-se	1								
	Postura anormal (curvatura coluna.)	2								
Vocalização	Não vocaliza	0								
	Vocalização quando toca	2								
	Vocalização intermitente	2								
	Vocalização contínua	3								
TOTAL										
%										
RESGATE										

ANEXO III

ESCALA DE GLASGOW			M1	M2	M4	M8	M12	M16	M20	M24
Comportamento	Quieto	0								
	Chorando	1								
	Gemendo	2								
	Gritando	3								
Comportamento	Ignora ferida	0								
	Olhando ferida	1								
	Lambendo ferida	2								
	Coçando ferida	3								
Comportamento	Mordendo ferida	4								
Estação/Andando	Normal	0								
	Cambaleando	1								
	Devagar / Relutante	2								
	Tenso	3								
	Se recusa a mover	4								
Palpação	Nada	0								
	Olha	1								
	Encolhe	2								
	Rosna / Protege área	3								
	Morde	4								
Comportamento	Chora	5								
	Contente, ativo	0								
	Quieto	2								
	Indiferente	2								
	Nervoso / Ansioso	3								
Comportamento	Depressivo / Não responde estímulo	4								
	Confortável	0								
	Inquieto	1								
	Agitado	2								
	Arqueado	3								
Comportamento	Tenso	4								
TOTAL										
%										
RESGATE										