

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE
MESQUITA FILHO” FACULDADE DE CIÊNCIAS
AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS CÂMPUS DE
JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO DA METADONA E DO TRAMADOL SOBRE
ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA E PARÂMETROS
CLÍNICOS DE CADELAS SUBMETIDAS A
OVÁRIOISTERECTOMIAS E MASTECTOMIAS**

Ricardo Andres Ramirez Uscategui

Orientador: Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária.

JABOTICABAL – SP – BRASIL
Julho de 2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE JABOTICABAL
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS DE JABOTICABAL

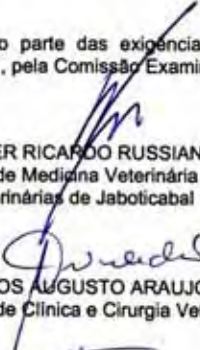
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

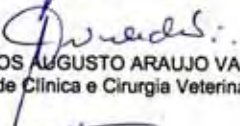
TÍTULO: AVALIAÇÃO DA METADONA E DO TRAMADOL SOBRE ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA E PARÂMETROS CLÍNICOS DE CADELAS SUBMETIDAS A OVÁRIOISTERECTOMIAS E MASTECTOMIAS


AUTOR: RICARDO ANDRES RAMIREZ USCATEGUI

ORIENTADOR: Prof. Dr. WILTER RICARDO RUSSIANO VICENTE

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRE EM CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. WILTER RICARDO RUSSIANO VICENTE
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal


Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO ARAUJO VALADAO
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal


Prof. Dr. ROBERTO THIESEN
Universidade Federal do Pampa / Uruguaina/RS

Data da realização: 19 de julho de 2012.

DADOS CURRICURALES DO AUTOR

RICARDO ANDRES RAMIREZ USCATEGUI – filho de Roberto Ramirez Caro e Blanca Margarita Uscategui Rodriguez, nasceu em Bogotá D.C. - Colômbia, no dia 6 de agosto de 1984. Em fevereiro de 2007, graduou-se em Medicina Veterinária na Universidad de la Salle, Faculdade de Medicina Veterinária, Bogotá, Colômbia. Nessa mesma faculdade fez residência em clínica e cirurgia veterinária durante seis meses e trabalhou como monitor de anatomia por três semestres. Em março de 2011 ingressou na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, FCAV - Universidade Estadual Paulista (UNESP), campus Jaboticabal, no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, curso de Mestrado, sob a orientação do Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente.

EPÍGRAFE

“Aquilo que se faz por amor está sempre além do bem e do mal”

Friedrich Nietzsche

“Somos donos do nosso silêncio e escravos das nossas palavras”

Anonimo

“Uma mente que tenha sido estirada por novas ideias nunca poderá recobrar sua forma original”

Albert Einstein

“Um homem pode equivocar-se muitas vezes, mas não se converte em um fracasso até que comece a culpar uma terceira pessoa de seus próprios erros”

John Burroughs

“Sentir dor é inevitável. Sofrer é opcional”

M. Kathleen Casey

“Um pequeno tropeço pode impedir uma grande queda”

Provérbio inglês

“Se recolhes um cachorro faminto e lhe deres conforto ele não te morderá. Eis a diferença entre o cachorro e o homem”

Mark Twain

DEDICATORIA

Dedico este trabalho em primeiro lugar à memória da minha mãe Margarita Uscategui, de quem tenho saudades cada dia e quem me ensinou que o trabalho árduo permite alcançar as metas propostas. E a meu queridíssimo velho Miguel Ramirez quem faz pouco tempo foi a descansar e de quem só posso falar que adoraria ser a metade de ser humano que ele foi.

A meu pai, Roberto Ramirez, quem sempre tem sido peça fundamental do meu desenvolvimento e quem, com amor e carinho, forjou no meu coração o desejo de ser uma melhor pessoa.

A minha velha Yudy Caro mulher poderosa, amor incondicional de mãe e exemplo de organização.

Às minhas irmãs Gina, Vale e Mayra e meu irmão Camilo, os quais fazem parte dos meus objetivos e para quem quero ser um modelo.

Às minhas tias, Carmenza, Chavela, Martha, Luz e Amanda, que se tornaram mais uma das minhas mães.

A todos aqueles que tiveram a ver com minha formação acadêmica e compartilharam seus conhecimentos comigo.

A cada um dos animais e proprietários que colaboraram com este trabalho e que receberam frutos com seu tratamento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a essa força divina que alguns chamam Deus e que nos ajuda a realizar os nossos sonhos.

Ao grande chefe e orientador Prof. Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente, quem me acolheu num momento de dificuldade, deu um empurrão para fazer as coisas realidade e cada dia aporta um grão de sua sabedoria para nossas novas e inexperientes almas.

Aos integrantes e superamigos da nossa seita secreta de pesquisa que entregou horas de trabalho, noites sem descanso, finais de semana, a paciência de Jó, a entrega de Noé, sangue e lágrimas; sem os quais este trabalho não teria sido executado. Eles são: meu grande amigo e parceiro Caio Tiosso (príncipe), quem me brindou sua mão amiga no momento que mais necessitava e fez até impossíveis para conseguir nosso sonho; e meu amor Juliana Vitti Moro, de quem ainda hoje não sei como, mas me enamorei perdidamente, e quem com sua doçura infinita soube abrandar milhares de dificuldades, estando aí em todo momento que precisei dela.

À equipe da obstetrícia veterinária, meus novos e queridíssimos amigos, que aportaram trabalho, conhecimento e esforço para este trabalho, Giuliano Mostachio, Marina Brito, Leandro Nassar, Fabiana Voorwald, Aracelle Alves, Luciana Padilha, Felipe Barros, Paulinha Pennacchi, Tathiana Ferguson Motheo, Raquel Ribeiro Gutierrez, Beatrice Macente e Ana Paula Simões. Ao Marcus Feliciano que compartilhou parte de seus materiais e recursos para este trabalho. Aos agregados da obstetrícia Roberta Martins Crivelaro (tititi), Adriana Rossi e Alexandre Sobrinho (Antonio), pela sua ajuda.

A nosso grande enfermeiro Arnildo, quem realmente sofreu as consequências do trabalho árduo e Dona Isilda que mantém tudo limpinho para nosso trabalho.

Ao Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV-UNESP, por facilitar a infraestrutura e equipamentos necessários.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pela bolsa concedida.

Agradeço aos membros da banca do exame geral de qualificação e defesa Prof. Andrigo, Valadão, Thiesen e Giuliano pelas suas importantes correções e apreciações.

SUMARIO

	Página
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
RESUMO.....	xiv
SUMMARY	xv
1. CAPITULO 1- CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
1.1 Hipótese.....	9
1.2 Objetivo.....	9
2. CAPITULO 2- EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS E SOBRE O CONSUMO ANESTÉSICO USANDO METADONA OU TRAMADOL, EM DIFERENTES MOMENTOS DURANTE A MASTECTOMIA UNILATERAL EM FÊMEAS CANINAS	10
2.1 Resumo.....	10
2.2 Abstract.....	11
2.3 Introdução.....	11
2.4 Material e Métodos.....	14
2.4.1 Aspectos Éticos	14
2.4.2 Animais	14
2.4.3 Protocolo Experimental.....	15
2.4.4 Parâmetros Avaliados.....	17
2.4.5 Análise Estatística.....	17
2.5 Resultados e Discussão.....	18
2.5.1 Parâmetros Cardiovasculares.....	20
2.5.2 Parâmetros Respiratórios	23
2.5.3 Requerimento Anestésico.....	25

3. CAPITULO 3- AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA, USANDO METADONA OU TRAMADOL, EM DIFERENTES MOMENTOS DURANTE A MASTECTOMIA UNILATERAL EM FÊMEAS CANINAS	28
3.1 Resumo	28
3.2 Abstract	29
3.3 Introdução	29
3.4 Material e Métodos.....	32
3.4.1 Aspectos Éticos	32
3.4.2 Animais	33
3.4.3 Protocolo Experimental.....	33
3.4.4 Parâmetros Avaliados.....	34
3.4.5 Análise Estatística.....	35
3.5 Resultados	35
3.6 Discussão.....	36
4. CAPITULO 4- AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATORIA, INDUZIDA PELA METADONA OU TRAMADOL NA MASTECTOMIA UNILATERAL EM FÊMEAS CANINAS.....	40
4.1 Resumo	40
4.2 Abstract	40
4.3 Introdução	41
4.4 Material e Métodos.....	44
4.4.1 Aspectos Éticos	44
4.4.2 Animais	44
4.4.3 Protocolo Experimental.....	45
4.4.4 Parâmetros Avaliados.....	46

4.4.5 Análise Estatística.....	46
4.5 Resultados	47
4.6 Discussão.....	47
5. CAPITULO 5- IMPLICAÇÕES.....	51
REFERÊNCIAS.....	52
APÊNDICE A – Ficha Anestésica	66
APÊNDICE B – Escala de dor da Universidade de Melbourne	67

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Idade, peso corpóreo, tempo cirúrgico, tempo de extubação e complicações anestésicas, relacionados aos tratamentos.	18

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 2.1. Fluxograma protocolo experimental.	16
Figura 2.2. Representação gráfica das variações da temperatura corporal média em graus Célsius, durante a mastectomia em cadelas anestesiadas com isofluorano, para os tratamentos analgésicos avaliados.	19
Figura 2.3. Representação gráfica das variações na frequência cardíaca (FC) média em batimentos por minuto, no período trans-cirúrgico da mastectomia em cadelas anestesiadas com isofluorano, para os tratamentos analgésicos avaliados.	20
Figura 2.4. Representação gráfica das variações nas médias da pressão arterial média em mmHg, no período trans-cirúrgico da mastectomia em cadelas anestesiadas com isofluorano, para os tratamentos analgésicos avaliados.	21
Figura 2.5. Representação gráfica das variações nas médias da frequência respiratória (<i>f</i>), em respirações por minuto, no período trans-cirúrgico da mastectomia em cadelas anestesiadas com isofluorano, para os tratamentos analgésicos avaliados.	24
Figura 2.6. Representação gráfica das variações nas médias da pressão parcial de CO ₂ ao final da expiração (EtCO ₂), em mmHg, no período trans-cirúrgico da mastectomia em cadelas anestesiadas com isofluorano, para os tratamentos analgésicos avaliados.	24
Figura 2.7. Representação gráfica das doses de propofol (mg/kg) necessárias para permitir a intubação oro-traqueal em cada grupo de tratamento.	26
Figura 2.8. Representação gráfica das variações nas medianas da concentração expirada de isofluorano (IsoExp) em %, no período trans-cirúrgico da mastectomia em cadelas anestesiadas com isofluorano, para os tratamentos analgésicos avaliados.	27

Figura 3.1. Curvas de sobrevivência para análise da necessidade de resgate analgésico nas primeiras 4 horas, após mastectomia unilateral em fêmeas caninas, segundo o grupo de tratamento analgésico aplicado.....	35
Figura 3.2. Representação gráfica das variações nas medianas do escore da escala de dor da Universidade de Melbourne, nas primeiras 4 horas, após mastectomia unilateral em fêmeas caninas, segundo o grupo de tratamento analgésico aplicado.....	36
Figura 4.1. Curvas de sobrevivência para análise da necessidade de resgate analgésico nas 12 horas subsequentes à mastectomia unilateral em fêmeas caninas, segundo o grupo de tratamento analgésico aplicado.....	47
Figura 4.2. Representação gráfica das variações nas medianas do escore da escala de dor Universidade de Melbourne, nas 12 horas subsequentes à mastectomia unilateral em fêmeas caninas, segundo o grupo de tratamento analgésico aplicado.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

bat/min – batimentos por minuto

CAM – concentração alveolar mínima

ETCO₂ – tensão de dióxido de carbono no final da expiração

f – frequência respiratória

FC – frequência cardíaca

resp/min – respirações por minuto

PA – pressão arterial

PAD – pressão arterial diastólica

PAM – pressão arterial média

PAS – pressão arterial sistólica

SpO₂ – saturação de oxiemoglobina

IM – via intramuscular

SC – via subcutânea

TPC – tempo de preenchimento capilar

Temp – temperatura corpórea

PaCO₂ – pressão parcial arterial de dióxido de carbono

PaO₂ – pressão parcial arterial de oxigênio

AVALIAÇÃO DA METADONA E DO TRAMADOL SOBRE ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA E PARÂMETROS CLÍNICOS DE CADELAS SUBMETIDAS A OVÁRIOISTERECTOMIAS E MASTECTOMIAS

RESUMO - Com o objetivo de avaliar a analgesia pós-operatória, o consumo anestésico e os efeitos cardiorrespiratórios da analgesia pré, intra pós-operatória usando metadona e pré-operatória usando tramadol, durante a mastectomia, foram realizados dois estudos clínicos experimentais prospectivos de tipo cego em 88 cadelas, submetidas à mastectomia unilateral terapêutica, anestesiadas com propofol e isoflurano. O grupo TRAM (34 animais) recebeu 5 mg/kg de tramadol IM no período pré-operatório, o grupo MET1 (34 animais) recebeu 0,5 mg/kg de metadona IM no mesmo período e os grupos MET2 e MET3 (10 animais cada) receberam o mesmo tratamento nos períodos intra e pós-operatórios, respectivamente. Foram avaliados: os requerimentos de propofol, isoflurano e os parâmetros cardiorrespiratórios (FC, f , PAM, PAD PAS, EtCO₂, SpO₂, Temp) no período transoperatório; e a analgesia pós-operatória durante as 4 e 12 horas, usando a Escala de dor da Universidade de Melbourne. Os requerimentos de propofol e isoflurano, a FC, SpO₂, PAS e f foram similares para todos os grupos. A PAM e PAD foram menores no grupo TRAM que no MET1 durante a indução anestésica, a EtCO₂ foi significativamente maior nos grupos MET1 e MET2 que no grupo TRAM no trans-cirúrgico. Os requerimentos de suplementação analgésica (resgate) e o consumo de analgésicos foram menores no grupo MET1 que no TRAM. A intensidade da dor foi menor no MET1 e MET2. O uso da analgesia pré ou intra-operatória com metadona é efetivo no controle da dor pós-operatória, permite um plano anestésico mais estável e menor depressão cardiovascular.

Palavras-Chave: Analgesia preemptiva, dor, opióides, sensibilização central, anestesia

EVALUATION OF METHADONE AND TRAMADOL ON POSTOPERATIVE ANALGESIA AND CLINICAL PARAMETERS OF BITCHES SUBMITTED TO OVARYHYSTERECTOMY AND MASTECTOMY

SUMMARY - In order to evaluate the postoperative analgesic, anesthetic consumption and cardiorespiratory effects of pre, intra and post-operative analgesia, using methadone and pre-operative using tramadol, two prospective blind studies clinical trial were conducted, in 88 bitches, submitted to therapeutic unilateral mastectomy, anesthetized with propofol and isoflurane. The TRAM group (34 animals) received 5 mg/kg of Tramadol IM in the pre-operative time, the MET1 group (34 animals) received 0.5 mg / kg IM methadone in the same period and MET2 and MET3 groups (10 animals each) received the same treatment in intra and post-operative times respectively. Were evaluated: the propofol and isoflurane requirements, cardiorespiratory parameters (HR, f , MAP, DAP, PAS, EtCO₂, SpO₂, Temp) during the perioperative time. The post operatory analgesia was assessed during the 4 and 12 hours, using the University of Melbourne pain scale. The propofol and isoflurane requirements, HR, SpO₂, SAP and f were similar in all groups. MAP and DAP were lower in the TRAM that MET1 during anesthetic induction, the EtCO₂ was significantly greater in MET1 and MET2 groups than in the TRAM for trans-surgery time. The requirements of supplemental analgesia (rescue), and analgesic consumption were significantly lower in MET1 group, than in the TRAM. Pain intensity was lower in MET1 and MET2 groups. The use of pre or intra-operative analgesia with methadone is effective in controlling postoperative pain, allows a more stable anesthetic plane and less cardiovascular depression.

Keywords: Preemptive analgesia, postoperative pain, opioids, central sensitization, anesthesia

1. CAPITULO 1- CONSIDERAÇÕES GERAIS

As neoplasias mamárias são comuns nos caninos, constituindo cerca de 50% dos casos de tumores nesta espécie (MISDORP, 2002; RUTTEMAN & KIRPENSTEIJN, 2003; LANA et al. 2007). A incidência desta enfermidade tem diminuído nos últimos anos, devido ao controle reprodutivo consciente dos proprietários. Um estudo conduzido por DOBSON et al. (2002), no Reino Unido, reportou incidência anual de 2,05%. Na Suécia, EGENVALL et al. (2005) calcularam incidência de 1,1%. RUTTEMAN & KIRPENSTEIJN (2003) nos Estados Unidos relatam incidência de tumores mamários em cadelas entre 2,5 e 25%. Já no Brasil estes tumores da glândula mamária têm ocorrência de 40% (SOUZA et al. 2001).

A abordagem terapêutica de referência para os tumores mamários nos cães é a excisão cirúrgica, à exceção dos casos com neoplasias inoperáveis, tais como, carcinomas inflamatórios ou metastáticos (MISDORP, 2002; LANA et al., 2007). Devido à incerteza do grau de malignidade da neoplasia no momento da cirurgia, aconselha-se sempre a remoção dos nódulos e tecido mamário completo, com uma margem de segurança de 2 a 3 cm (RUTTEMAN & KIRPENSTEIJN, 2003), a mastectomia unilateral é indicada na presença de massas distribuídas pela cadeia mamária, tumores que revelem fixação aos tecidos adjacentes ou de grandes dimensões com sinais suspeitos de malignidade e ulceração. Este procedimento consiste na remoção cirúrgica ampla das glândulas, tecidos adjacentes e nódulos linfáticos, de um dos lados (OGILVIE & MOORE, 2002). Contudo um estudo mais recente (STRATMANN et al., 2008), recomenda este tipo de abordagem para qualquer neoplasia mamária.

Relaciona-se a exérese cirúrgica das cadeias mamárias e dos linfonodos acometidos com um pós-operatório acentuadamente doloroso (OGILVIE & MOORE, 2002). O processo algíco pós-operatório produz efeitos mórbidos nos pequenos animais, prolonga a recuperação de maneira significativa, retarda a cicatrização e deprime o perfil imunológico, predispondo o animal a sofrer complicações infecciosas (GAYNOR, 1999). A homeostasia corporal é prejudicada, pois o sistema ventilatório

promove uma troca inadequada dos gases sanguíneos e aumenta o metabolismo e catabolismo tecidual. Os indivíduos com dor apresentam níveis altos de catecolaminas circulantes, responsáveis por alterações hemodinâmicas (OTERO, 2005) e nos eixos neuroendócrinos, pelo aumento nos níveis de aldosterona e cortisol, que conduzem a um desequilíbrio hidroeletrolítico por retenção de sódio (HAMILL, 1994) e hiperglicemia (FOX et al., 1994). Estes pacientes demoram em alimentar-se corretamente, predispondo-os a perda de peso corpóreo, catabolismo proteico e automutilação (HASKINS, 1987; OTERO, 2005).

Os procedimentos cirúrgicos atuam como estímulos nocivos para os tecidos, devido à lesão que causam nestes (LAMONT, 2008), provocando dor decorrente da ação de mediadores químicos liberados pelos vasos sanguíneos, sistema imunológico e migração antidrômica das terminações nervosas. Alguns desses mediadores diminuem o limiar nociceptivo (LUNDEBERG 1995, SIDALL & COUSINS, 1995). O fluxo da informação algica no período peri-operatório possui característica bifásica: a primeira fase está diretamente relacionada com o ato cirúrgico; e a segunda fase, no período pós-operatório, resulta da resposta inflamatória e das alterações que a primeira fase ocasiona na medula espinhal (WORDLICZEK et al., 2002).

A injúria periférica ocasionada pela manipulação cirúrgica é deflagrada como estímulos que ativam os nociceptores (OLIVEIRA, 2001). Esta informação é conduzida ao sistema nervoso central e reconhecida como dor, por meio do processo nociceptivo. Este processo pode ser dividido em quatro etapas: transdução, transmissão, modulação e percepção. A transdução é a transformação do estímulo em atividade elétrica. A transmissão é a propagação deste sinal elétrico (impulso) dos receptores periféricos às fibras nervosas, gânglios nervosos, corno dorsal da medula espinhal, vias ascendentes, até as regiões supra espinhais. A modulação é a modificação destes impulsos mediante as vias inibitórias, que são os opiáceos endógenos, serotoninérgicas e noradrenérgicas; e as excitatórias como o sistema glutamato/receptor-N-metil-D-aspartato (NMDA), colecistocinina e óxido nítrico. Este processo ocorre no corno dorsal da medula espinhal. Finalmente, a percepção é a resposta subjetiva consciente ao estímulo inicial (LAMONT et al., 2000; TRANQUILLI et al., 2002).

Uma vez que a estimulação cirúrgica é continuada, no corno dorsal da medula espinhal se inicia a produção de neuropeptídios e aminoácidos, como glutamato e aspartato, os nervos periféricos estimulados (principalmente fibras tipo C), também liberam neuropeptídios, como a substância P, a neurotensina (LAMONT et al., 2000) e ativam os receptores NMDA (SIDALL & COUSINS, 1995). Este processo, conhecido como sensibilização central, altera a resposta normal dos neurônios e nociceptores, facilita a transmissão nociceptiva e diminui o limiar de resposta (REN et al., 1992; LAMONT et al., 2000). Também chamado fenômeno “wind-up”, é clinicamente expresso por hiperalgesia (aumento da sensibilidade a estímulos dolorosos) e alodinia (percepção dolorosa a estímulos não dolorosos) (LUNDEBERG 1995), comumente evidenciadas após mastectomia em cadelas. O receptor NMDA é suspeito de ser o principal fator de sensibilização central (SARRAU et al., 2007) e desempenha um papel na tolerância aos opiáceos (MAO et al., 1995).

O controle transoperatório da dor deve sua importância à evidência que a anestesia geral não elimina os processos neuronais periféricos e centrais responsáveis a dor (JOHNSTON, 2005), objetivando prevenir ou inibir a fase de sensibilização e, assim, proteger o sistema nervoso central do aumento na estimulação nociva durante a cirurgia (WORDLICZEK et al., 2002).

Os fármacos analgésicos usados para o tratamento da dor bloqueiam ou modulam o estímulo doloroso em diferentes locais da condução, incluindo a estimulação dos nociceptores, a transmissão do estímulo doloroso e a percepção consciente da dor (PAPICH, 2000).

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

receptores NMDA, possui ação inibitória na recaptção de norepinefrina e serotonina (CODD et al., 1995; GORMAN et al., 1997) e promove o bloqueio de receptores nicotínicos (XIAO et al., 2001).

Essa propriedade multimodal da metadona é uma de suas grandes vantagens sobre outros opióides. A ativação de receptores opióides isoladamente apenas retarda o início do fenômeno conhecido como “wind up”, mas não impede a sua ocorrência, enquanto que a combinação do antagonismo não-competitivo NMDA, demonstrada pelos dois isômeros, parece promover o seu bloqueio efetivo (GORMAN et al., 1997). A ação inibidora na recaptção de norepinefrina e serotonina (CODD et al., 1995) e o bloqueio de receptores nicotínicos promovidos pela metadona influenciam diretamente sobre as vias de condução da dor, desempenhando, portanto, um importante papel na analgesia gerada por esse fármaco (XIAO et al., 2001).

Em cães, pela via parenteral, nas doses de 0,25 a 1 mg/kg, este fármaco produziu analgesia de 2 a 6 horas. LEIBETSEDER et al. (2006) utilizaram uma dose de 0,3 mg/kg, pelas vias intravenosa e epidural, sendo obtidos efeitos analgésicos similares entre as duas vias de administração. De acordo com resultados de DOBROMYLSKYJ et al. (2000) e ROHRER BLEY et al. (2004), a metadona administrada pela via intramuscular em gatas conferiu analgesia entre 1,5 a 6,5 horas.

Ao contrário da morfina, que se acumula em pacientes com insuficiência renal (INTURRISI, 2002), a metadona não apresenta este efeito e sua concentração plasmática não se altera significativamente durante o processo de hemodiálise, podendo ser uma boa opção para estes casos (FISHMAN et al., 2002).

Em um estudo duplo-cego comparando morfina e metadona administradas pela via IV em seres humanos, esta última apresentou maior duração de analgesia pós-operatória, sendo necessária menor quantidade deste fármaco do que a morfina para o controle da dor no período avaliado (60 h) (GOURLAY et al., 1982). De forma similar, num estudo em cães a metadona IV produziu sedação acentuada em todos os animais, sem presença de êmese e disforia (KUKANICH et al., 2005), corroborando os resultados de HELLEBREKERS (2002), em contraste, foram observados casos de agitação e ansiedade (DOBROMYLSKYJ, 1993; MÖLLENHOFF et al., 2005). CREDIE

et al. (2010) reportam em cães, redução de 35% e 15% na CAM de isoflurano em 2,5 e 5 horas, respectivamente, após administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via IV.

PEREIRA (2010) sugere que a administração de metadona, na dose de 0,3 mg/kg, pelas vias intramuscular e intravenosa em cadelas submetidas à ovariectomia promoveu alterações cardiorrespiratórias discretas e poucos efeitos adversos. Em gatos, não foram observadas alterações de frequência cardíaca (FC), pressão arterial ou frequência respiratória (f), após a administração intramuscular ou subcutânea de metadona em doses variando de 0,3 a 0,6 mg/kg (ROHRER BLEY et al., 2004).

O cloridrato de tramadol é um análogo sintético da codeína com potência 10 vezes menor do que a morfina (10:1), derivado do metoxifenilciclohexanol, apresentado como uma mistura racêmica de seus enantiômeros (+) e (-) (BOZKURT, 2005). Sua ação analgésica é apenas parcialmente inibida pela naloxona, sugerindo a existência de outro mecanismo de ação, o qual é definido por dois modelos complementares. O primeiro resulta da ligação do enantiômero (+) aos receptores μ , porém sua afinidade é cerca de 6000 vezes menor que a da morfina (BOZKURT, 2005; FANTONI & MASTROCINQUE, 2002) e 10 vezes menor que a da codeína (WILLIAMS, 1997). O segundo mecanismo resulta da inibição da recaptação de noradrenalina pelo enantiômero (-) e aumento da liberação e inibição da recaptação da serotonina (5-HT) pelo enantiômero (+) (GÓRNIAK, 2002). Conseqüentemente, ocorre aumento da concentração desses neurotransmissores no sistema nervoso central (SHIPTON, 2000), contribuindo significativamente com a analgesia por meio do bloqueio de impulsos nociceptivos espinhais (DAYER et al., 1997). O mecanismo de ação complementar e sinérgico desses dois enantiômeros, tanto opioidérgico quanto monoaminérgico, amplia o efeito analgésico do fármaco. Esse sinergismo resulta em significativa redução dos efeitos adversos deste agente, além de aumentar sua segurança.

O tramadol tem alta afinidade pelos tecidos, incluindo pulmões, baço, fígado, rins e cérebro e ligação às proteínas plasmáticas de 20% (WILLIAMS, 1997), sendo rapidamente distribuído pelo organismo (MASSONE, 2003). Este opióide é metabolizado pelo fígado, por O- e N- desmetilação e por reações de conjugação. Seu

principal metabólito ativo, O-desmetiltramadol (M1), é um analgésico 6 vezes mais potente que o tramadol e possui afinidade 200 vezes maior pelos receptores μ , sendo o principal responsável pelo efeito analgésico do fármaco (PYPENDOP & ILKIW, 2007). A analgesia produzida pelo tramadol ocorre em aproximadamente 10 minutos após a sua administração pela via intramuscular, com duração de 4 a 6 horas (DAYER et al., 1994).

Apesar de estudos clínicos terem demonstrado ausência de depressão respiratória mediada pelo tramadol, TEPPEMA et al. (2003) relataram aumento do limiar apnéico e diminuição da sensibilidade ao dióxido de carbono em gatos anestesiados. Além disso, os autores supracitados mostraram que esses efeitos são, em grande parte, relacionados à ação nos receptores opióides. Já VICKERS et al. (1992) não observaram alterações na pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração ($EtCO_2$) e na saturação de oxiemoglobina (SpO_2) quando o tramadol foi administrado em humanos, porém, depressão respiratória transitória foi observada.

Quanto aos efeitos hemodinâmicos, MILDH (2007) não observou alteração na PA e na FC de humanos submetidos à administração intravenosa de tramadol, demonstrando a estabilidade proporcionada pelo fármaco (MILDH, 2007). Contudo, há relatos de que o tramadol possa aumentar a frequência cardíaca e as pressões arteriais, sistólica e diastólica, em virtude de seu mecanismo simpatomimético (WILLIAMS, 1997). Em cães e gatos, doses acima de 10 mg/kg não causaram alterações cardiovasculares significativas (OSTERLOH et al., 1978).

A analgesia cirúrgica tem se convertido em alvo de pesquisa médica, especialmente nas últimas décadas, quando se verificou que estava sendo feita de maneira inadequada (GARCIA et al., 2001). O momento ou tempo para a administração dos fármacos analgésicos, com relação ao estímulo nocivo cirúrgico, atrai muito interesse no âmbito clínico e científico, devido a observações feitas em estudos experimentais que sugerem a importância deste critério na redução dos fenômenos de dor e hipersensibilidade pós-cirúrgica (MOINICHE et al., 2002). Nesta mesma linha de pensamento, vários conceitos sobre o tempo analgésico têm sido formulados e são causas comuns de discussão na experimentação analgésica, sendo hoje aceitos os

momentos: analgesia preemptiva ou pré-operatória, analgesia preventiva ou intra-operatória e analgesia pós-operatória (WORDLICZEK et al., 2002).

A analgesia preemptiva foi descrita no início do século XX por Crile e retomada por Woolf e Wall na década de 80 (CRILE, 1913; WOOLF, 1983; KISSIN, 1996). É definida como a administração de fármacos analgésicos antes do início da cirurgia (WORDLICZEK et al., 2002) e objetiva prevenir ou inibir a estimulação nociceptiva que acompanha os danos induzidos pelos procedimentos cirúrgicos (WORDLICZEK et al., 2002), sendo uma estratégia para se obter analgesia pós-cirúrgica eficiente (MOINICHE et al., 2002).

A analgesia preventiva é uma variação da preemptiva e consiste na aplicação de analgésicos após iniciado o procedimento cirúrgico, porém antes deste ser findado (WORDLICZEK et al., 2002). Procura os mesmos resultados que a modalidade anterior, tentando abolir os possíveis efeitos adversos dos analgésicos narcóticos no procedimento anestésico.

Já os fármacos aplicados após a lesão se definem como analgesia pós-operatória (MOINICHE et al., 2002), procurando altas concentrações sanguíneas de analgésicos sem efeitos na anestesia.

Os tratamentos analgésicos pré e intra operatórios minimizam o fenômeno de "Wind-up", diminuem os requerimentos analgésicos pós-cirúrgicos, além de reduzirem a dose dos anestésicos requeridos para indução e manutenção, permitindo que o animal seja mantido em um plano anestésico balanceado, minimizando o grau de depressão cardiorrespiratória induzida por estes (DYSON, 2008).

Em vista destas vantagens, diversos dados experimentais demonstraram que as técnicas antinociceptivas aplicadas antes da injúria foram mais efetivas em reduzir o fenômeno de sensibilização central pós-operatória, quando comparadas com administração após a lesão. Todavia, revisões clínicas apresentaram resultados divergentes quanto ao sucesso da analgesia preemptiva (MOINICHE et al., 2002).

Os veterinários do século XXI têm a responsabilidade ética com os pacientes e seus proprietários de evitar ou pelo menos reduzir significativamente a dor nos animais que tratamos (DYSON, 2008). Esta tarefa se converte num desafio quando a agressão

aos tecidos é significativa e os indivíduos são acometidos por neoplasias mamárias geralmente após os seis anos de idade, limitando as opções terapêuticas (JOHNSTON, 1998; PAPICH, 2000). A escolha do protocolo analgésico deve basear-se na natureza, severidade e localização da dor, nos efeitos farmacológicos e adversos dos medicamentos e nas características próprias do paciente alvo. Neste sentido, a metadona e o cloridrato de tramadol podem ser considerados alternativas de interesse na terapêutica proposta pelos diversos sítios de ação e suas propriedades farmacológicas.

Diversos estudos clínicos avaliaram o controle da dor pós-operatória, na mastectomia de fêmeas caninas, com resultados satisfatórios empregando: morfina, infusão contínua intravenosa de cetamina, lidocaína e fentanila, assim como eletroacupuntura (STEAGALL et al., 2006; SARRAU et al., 2007; SILVA, 2011; GAKIYA et al., 2011). Todavia, nenhum estudo foi encontrado avaliando a analgesia pós-operatória, os efeitos cardiorrespiratórios e sobre as doses anestésicas da metadona ou tramadol neste tipo de procedimento.

Em vista do exposto, foi desenvolvido um delineamento experimental objetivando demonstrar as vantagens da analgesia pré-operatória usando metadona, que por suas características opióides e o antagonismo dos receptores NMDA, deve minimizar o fenômeno de sensibilização central, comparando-a ao cloridrato de tramadol, que produz analgesia por outras vias menos envolvidas neste fenômeno. Dois estudos prospectivos, de tipo cego, foram aplicados em fêmeas caninas submetidas a mastectomia unilateral terapêutica, sob anestesia geral com propofol e isoflurano. Avaliaram-se os efeitos sobre os parâmetros cardiorrespiratórios, os requerimentos anestésicos e a analgesia pós-operatória dos tratamentos analgésicos pré, intra e pós-operatório com metadona, comparativamente ao tratamento pré-operatório com tramadol, usado como controle positivo em doses equipotentes.

1.1 Hipótese

A analgesia pré-operatória diminui os requerimentos anestésicos, propicia anestesia balanceada, minimiza a depressão cardiorrespiratória e controla da dor pós-operatória, presume-se que, com a aplicação de metadona ou tramadol no período pré-operatório, a estabilidade anestésica e a analgesia pós-operatória seja superior. Todavia, assume-se que pelo bloqueio dos receptores NMDA mediado pela metadona, este fármaco seja mais efetivo no controle da dor pós-cirúrgica.

1.2 Objetivo

Avaliar a analgesia pós-operatória, os efeitos cardiorrespiratórios e o consumo anestésico, da aplicação de metadona ou tramadol, em diferentes momentos durante a mastectomia e ovário histerectomia em fêmeas caninas.

2. CAPITULO 2- EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS E SOBRE O CONSUMO ANESTÉSICO USANDO METADONA OU TRAMADOL, EM DIFERENTES MOMENTOS DURANTE A MASTECTOMIA UNILATERAL EM FÊMEAS CANINAS

2.1 Resumo

Com o objetivo de avaliar os efeitos cardiovasculares, respiratórios e sobre o consumo anestésico da terapêutica analgésica pré, intra e pós-operatória com metadona e pré-operatória com cloridrato de tramadol, foi realizado estudo clínico prospectivo, de tipo cego, em 40 cadelas submetidas à mastectomia unilateral terapêutica, anestesiadas com propofol e isoflurano. Os grupos TRAM e MET1 (10 animais cada) receberam, respectivamente, 5 mg/kg de tramadol e 0,5 mg/kg de metadona, pela via IM, no período pré-anestésico. Os grupos MET2 e MET3 (10 animais cada) receberam o mesmo tratamento que MET1 nos períodos trans e pós-cirúrgicos, respectivamente. Os valores dos requerimentos de propofol e isoflurano, assim como os principais parâmetros cardiorrespiratórios (FC, f , PAM, PAD PAS, EtCO₂, SpO₂, Temp) foram avaliados durante o período anestésico-cirúrgico. O requerimento de propofol para indução anestésica, FC, SpO₂, PAS e f foram similares para todos os grupos. A PAM e PAD foram significativamente menores no grupo TRAM que nos grupos MET1 e MET3 durante o momento da indução anestésica. A EtCO₂ foi significativamente maior nos grupos MET1 e MET2 que no grupo TRAM durante o período trans-cirúrgico. Os requerimentos de isoflurano foram similares em todos os grupos, embora os grupos MET1 e MET2 apresentaram diminuição paulatina deste parâmetro no transoperatório. Com a analgesia pré e intra-operatória usando metadona se obtém um plano anestésico mais estável e menor depressão cardiovascular, porém ocasiona hipercapnia significativa.

Palavras-Chave: Analgesia pré-operatória, dor pós-operatória, opióides, requerimentos anestésicos, depressão cardiorrespiratória, anestesia

2.2 Abstract

In order to evaluate the effects on cardiovascular, respiratory and anesthetic consumption, of pre, intra and post operative analgesic therapeutics with methadone or preoperative tramadol hydrochloride, A blind prospective clinical trial was performed and for that, 40 bitches were submitted to unilateral mastectomy therapy. Animals were anesthetized with propofol and isoflurane. Groups TRAM and MET1 (10 animals each) received 5 mg/kg of tramadol and 0.5 mg / kg of methadone IK respectively, at pre-anesthetic period. Groups MET2 and MET3 (10 animals each) received the same treatment of MET1 but at trans and post-surgical periods respectively. Propofol and isoflurane requirements and cardiorespiratory parameters (HR, f , MAP, DAP, PAS, EtCO₂, SpO₂, Temp) were evaluated during the anesthetic-surgical period. Propofol and isoflurane requirements, HR, SpO₂, SAP and f were similar in all groups. MAP and DAP were lower in TRAM compared with MET1 and MET3 groups during anesthetic induction, EtCO₂ was significantly greater in MET1 and MET2 groups compared with TRAM for the period trans-operative. Isoflurane requirements of isoflurane were similar in all groups, although MET1 and MET2 groups evidenced a gentle diminution of this parameter on Trans operative period. With pre and intra operative methadone analgesia more stable anesthetic plane and less cardiovascular depression was achieved, but significant hypercapnia happened.

Keywords: Preemptive analgesia, postoperative pain, opioids, central sensitization, anesthetic requirements, cardiorespiratory depression anesthesia

2.3 Introdução

Os tumores mamários são as neoplasias mais comuns nos caninos e representam aproximadamente 50% do total de neoplasias nesta espécie (DONNAY et al., 1989; MISDORP, 2002; SOUZA et al., 2001; RUTTEMAN & KIRPENSTEIJN, 2003; LANA et al. 2007). A abordagem terapêutica de escolha para estes tumores é a excisão

cirúrgica (LANA et al., 2007; MISDORP, 2002), sendo a mastectomia unilateral o tratamento mais adequado (STRATMANN et al., 2008). Esta cirurgia consiste na remoção cirúrgica ampla das glândulas, tecidos adjacentes e nódulos linfáticos, de um dos lados, o que resulta em um período pós-operatório acentuadamente doloroso (OGILVIE & MOORE, 2002; MISDORP 2002; RUTTEMAN & KIRPENSTEIJN, 2003; LANA et al., 2007).

Prover analgesia em pacientes submetidos à mastectomia pode ser um desafio, devido à agressão significativa aos tecidos e à idade avançada dos indivíduos que geralmente encontram-se acometidos por neoplasias mamárias (JOHNSTON, 1998; PAPICH, 2000)

Este fenômeno álgico pós-operatório, quando não controlado, apresenta efeitos mórbidos (GAYNOR, 1999) e pode comprometer a recuperação dos pacientes, incrementando significativamente as complicações da cirurgia (SARRAU et al., 2007). A injúria periférica ocasionada provoca dor decorrente da ação de mediadores químicos que ativam e/ou sensibilizam os nociceptores, levando à hiperalgesia e sensibilização central (KISSIN, 2000). O controle da dor transoperatória deve sua importância à evidência de que a anestesia geral não elimina estes processos neuronais periféricos e centrais responsivos à dor (JOHNSTON, 2005; DUARTE & SARAIVA, 2005) e, por tal motivo, o tratamento analgésico preventivo objetiva prevenir ou inibir essa fase de sensibilização (WORDLICZEK et al., 2002).

O momento ou tempo para a administração do tratamento antinociceptivo, com relação à aplicação do estímulo cirúrgico, parece ser importante devido a estudos experimentais sugerirem redução da hipersensibilidade pós-cirúrgica quando utilizado tratamento analgésico preemptivo ou preventivo (MOINICHE et al., 2002; WORDLICZEK et al., 2002). Estas modalidades terapêuticas também possibilitam diminuir significativamente as doses dos anestésicos requeridos para a manutenção do plano cirúrgico, minimizando a depressão cardiorrespiratória induzida por estes fármacos e permite que os pacientes sejam mantidos num plano anestésico balanceado (DYSON, 2008).

A metadona é um analgésico opioide com potência similar à da morfina (1:1), agonista dos receptores opioides mu (μ), delta (δ) e kappa (κ), antagonista do receptor NMDA e bloqueador da recaptção de serotonina e noradrenalina (COOD et al., 1995; KRISTENSEN et al., 1996; PEREIRA et al., 2001; PEREIRA, 2010). Dentre suas qualidades cabe citar que não se acumula em pacientes com insuficiência renal (INTURRISI, 2002), é rara a incidência de êmese, (HELLEBREKERS, 2002) e produz sedação (MONTEIRO et al., 2009), porém casos de agitação podem ser observados (DOBROMYLSKYJ, 1993; MÖLLENHOFF et al., 2005). Promove redução na concentração alveolar mínima (CAM) do isofluorano (CREDIE et al., 2010; FERREIRA, 2010) e causa alterações cardiorrespiratórias discretas, com poucos efeitos adversos nos pequenos animais (ROHRER BLEY et al., 2004; PEREIRA, 2010).

Por outro lado, o cloridrato de tramadol é um analgésico central com potência 10 vezes menor que a da morfina (10:1), que produz analgesia em parte pelos efeitos em receptores opióides μ e pela inibição da recaptção de noradrenalina e 5-hidroxitriptamina (RAFFA et al., 1992; KAYSER et al., 1992; DESMEULES et al., 1996). É adequado para o controle da dor pós-operatória em várias espécies (HOUMES et al., 1992; CAGNARDI et al., 2011; MASTROCINQUE & FANTONI, 2003; SOUZA & COX, 2011), não promove liberação de histamina (CLOSE, 2005), não demonstra efeito imunossupressor (SACERDOTE et al., 2000), reduz a CAM do isofluorano e sevofluorano (WOLFF et al., 1999; KO et al., 2008; EGGER et al., 2009), além de alterar minimamente os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios (RADBRUCH et al., 1996).

Diversos estudos clínicos avaliaram técnicas analgésicas para o controle da dor pós-operatória, em cadelas submetidas à mastectomia, com resultados satisfatórios, entre elas a utilização de morfina pelas vias intravenosa e epidural, infusão contínua de cetamina, lidocaína e fentanila, assim como eletroacupuntura (STEAGALL et al., 2006; SARRAU et al., 2007; SILVA, 2011; GAKIYA et al., 2011). Todavia, nenhum estudo foi encontrado avaliando os efeitos cardiorrespiratórios e sobre as doses anestésicas da metadona ou tramadol, em diferentes momentos, durante este tipo de procedimento.

A analgesia intra-operatória permitira diminuir os requerimentos anestésicos, e com a administração pré-operatória de metadona ou tramadol será possível reduzir a depressão cardiorrespiratória induzida pelo isofluorano.

Objetivou-se avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e sobre os requerimentos anestésicos da analgesia pré-operatória com metadona ou tramadol, comparativamente à analgesia intra ou pós-operatória com metadona, em fêmeas caninas submetidas à ovariário histerectomia e mastectomia lateral terapêutica, sob anestesia com propofol e isofluorano.

2.4 Material e Métodos

2.4.1 Aspectos Éticos

Este estudo seguiu as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e foi aprovado pela comissão de ética para experimentação em animais vivos (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita filho” (FCAV-UNESP), protocolo nº 9189/2012.

2.4.2 Animais

Foram utilizadas 40 cadelas de diferentes raças e peso corpóreo, encaminhadas aos serviços de Obstetrícia e Oncologia do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FCAV-UNESP), Jaboticabal-SP, Brasil, para a realização de mastectomia unilateral como forma de tratamento dos tumores mamários, quando estes acometiam pelo menos duas glândulas da mesma cadeia. Os critérios de inclusão foram: estado físico III ou inferior para a classificação da “American Society of Anesthesiology” (ASA), valores normais para hemograma completo, alanina amino transferase (ALT), uréia sanguínea (BUN), creatinina e proteínas plasmáticas totais, ausência de hipertensão arterial, cardiopatia arritmogênica, dilatada ou insuficiência cardíaca congestiva, endocrinopatias não reguladas ou tratamento analgésico e anti-

inflamatório duas semanas antes do procedimento. Os proprietários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e se comprometeram a fornecer os cuidados pós-operatórios solicitados pelos responsáveis do experimento. Os pacientes admitidos foram acompanhados ambulatoriamente por no mínimo 10 dias, até receber alta pós-cirúrgica.

2.4.3 Protocolo Experimental

Estudo clínico, prospectivo, experimental, de tipo cego.

Os pacientes foram distribuídos, aleatoriamente, em 4 grupos experimentais, constituídos de 10 cadelas cada (n=40) e denominados: grupo tramadol (TRAM), grupo metadona pré-operatória (MET1), grupo metadona transoperatória (MET2) e grupo metadona pós-operatória ou controle (MET3).

Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas. Como medicação pré-anestésica (primeira injeção), os animais do grupo MET1 e TRAM receberam, respectivamente, 0,5 mg/kg de metadona e 5 mg/kg de tramadol pela via intramuscular (IM), dose analgésicas equipotentes, diluídos em solução de cloreto de sódio a 0,9% (NaCl) a fim de perfazer um volume total de 1mL para cada 10 kg de peso corpóreo. Nos demais grupos (MET2 e MET 3) foi aplicado 0,1 ml/kg de NaCl 0,9% como tratamento placebo. Após a primeira injeção, a veia cefálica direita foi canulada com cateter venoso sobre a agulha e os animais começaram a receber fluidoterapia com solução de NaCl 0,9%, na taxa de 10 ml/kg/hora.

Quinze minutos após medicação pré-anestésica, foi efetuada a indução anestésica com propofol, pela via intravenosa (IV), na dose necessária para perda do reflexo palpebral. Ato contínuo, os animais foram intubados com sonda de Magill de calibre apropriado para cada paciente e se iniciou o fornecimento de isoflurano diluído em 1L de oxigênio a 100%, por meio de circuito anestésico com reinalação parcial de gases, reajustando o vaporizador anestésico para manter um plano cirúrgico adequado com a menor concentração do anestésico que permita manutenção no estágio III, plano III, segundo a classificação clássica de Guedel. Em seguida, a artéria auricular caudal

esquerda foi cateterizada por punção transcutânea, para mensuração invasiva da pressão arterial.

Após a paramentação e estabilização da anestesia geral definida pelo plano indicado e a proximidade entre as porcentagens de Isoflurano expirado e inspirado, iniciou-se a ovário-histerectomia e a mastectomia unilateral, através da técnica padrão, sendo realizadas sempre pela mesma equipe cirúrgica. Quinze minutos depois do início da incisão cirúrgica, os animais do grupo MET2 receberam 0,5 mg/kg de metadona IM, na diluição indicada (segunda injeção) e os grupos TRAM, MET1 e MET3 receberam tratamento placebo.

Imediatamente findado o procedimento cirúrgico, os animais do grupo MET3 receberam 0,5 mg/kg de metadona IM na diluição indicada (terceira injeção) e os demais grupos tratamento placebo (Figura 2.1). Os anestesiologistas recebiam 3 seringas de igual volume marcadas com números 1, 2 e 3, para cada injeção, sem terem conhecimento do tratamento aplicado.

Decorridos 10 minutos da terceira injeção foi encerrado o fornecimento do gás anestésico e aplicados 30 mg/kg de cefalotina IV e 0,2 mg/kg de meloxicam pela via subcutânea (SC). Ao término do procedimento anestésico, os animais foram conduzidos à sala de recuperação pós-anestésica.

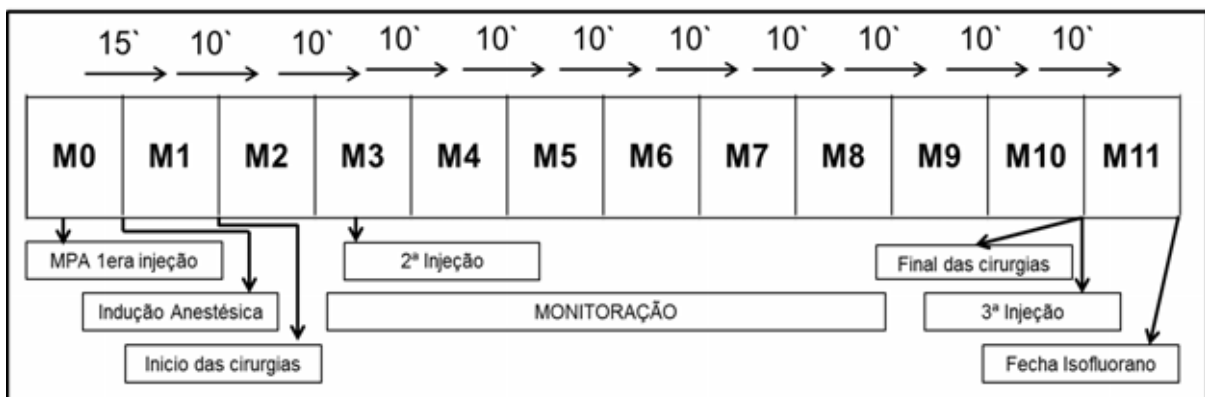


Figura 2.1. Fluxograma protocolo experimental.

2.4.4 Parâmetros Avaliados

A raça, idade, peso corpóreo, tempo de preenchimento capilar (TPC), coloração das mucosas e cada um dos momentos descritos foi marcado na ficha anestésica (Apêndice A). O requerimento de propofol em ml para perda do reflexo palpebral e tempo para recuperação do reflexo laríngeo-traqueal (tempo de extubação) foram avaliados ao início e ao final do experimento, respectivamente,

As variáveis frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f) e temperatura corpórea (Temp) foram avaliadas antes da primeira injeção (M0), após a estabilização anestésica (M1) e a cada 10 minutos até o término do procedimento anestésico (M2 a M11). A tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂), porcentagem de isoflurano expirado (IsoExp), saturação da oxihemoglobina (SpO₂), pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram avaliadas de M1 até M11, por meio de monitor multiparamétrico¹. Durante todo o período experimental, as complicações anestésicas foram anotadas na ficha dos pacientes (Apêndice A) e, quando estas comprometeram a avaliação analgésica pós-operatória ou a vida dos pacientes, estes foram retirados do protocolo experimental e tratados de acordo com as necessidades de cada caso.

2.4.5 Análise Estatística

Os dados paramétricos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) no software Minitab 16®, utilizando o delineamento de parcelas subdivididas e médias repetidas no tempo, testando o fator tratamento (4 níveis) nas parcelas e o fator momento-tempo (11 e 12 níveis) nas subparcelas, com 10 repetições (blocos-animal, n=40) e as comparações foram feitas usando o teste de Tukey (P<0,05). Para os dados não paramétricos foi utilizada a análise de variância não paramétrica de Kruskal-Wallis, Wilcoxon e Friedman e as comparações realizadas pelo teste de Dunns (p<0,05).

1 DX2023®, Dixtal biomédica indústria e comércio Ltda, São Paulo, Brasil

2.5 Resultados e Discussão

Não foram encontradas variações entre os diferentes grupos de tratamento em relação à idade, peso corpóreo e tempo cirúrgico (Tabela 1), variáveis que foram controladas efetivamente pelo delineamento experimental. Do mesmo modo, os tempos para extubação foram similares para todos os tratamentos (Tabela 1).

Tabela 1. Idade, peso corpóreo, tempo cirúrgico, tempo de extubação e complicações anestésicas, relacionados aos tratamentos. Valores apresentados como a média \pm Desvio padrão.

VARIÁVEL	TRATAMENTO			
	MET1	MET2	MET3	TRAM
Idade (anos)	9,8 \pm 1,1	9,9 \pm 0,4	10,4 \pm 1,0	9,9 \pm 0,9
Peso corpóreo (kg)	18,6 \pm 4,1	17,4 \pm 3,4	17,1 \pm 4,5	14,5 \pm 3,5
Tempo Cirúrgico (minutos)	77,7 \pm 2,4	77,2 \pm 2,1	81,3 \pm 3,2	77,3 \pm 3,4
Tempo de extubação (minutos)	7,8 \pm 0,7	7,1 \pm 0,5	7,8 \pm 0,8	5,9 \pm 0,9
Complicações Anestésicas (Nº animais)	2	4	4	4

Dos animais admitidos para o procedimento, 43% não tinham raça definida, 13% eram da raça Teckel, 10% Poodle, 10% Pinscher, 8% Pittbull e 18% pertencentes a outras raças, corroborando as assertivas de MISDORP (2002), nas quais as raças puras apresentam maior ocorrência de tumores mamários. Associações entre o tumor mamário e as raças teckel e poodle, que ocuparam os primeiros lugares dentre as raças puras no nosso experimento, já foram feitas, porém os estudos de prevalência não encontraram correlação significativa (MEUTEN, 2002; RUTTEMAN & KIRPENSTEIJN, 2003; LANA et al., 2007).

Foram encontradas complicações anestésicas que requereram tratamento em 35% dos pacientes estudados, destas as mais comumente observadas foram hipercapnia (12%) e hipotensão arterial (10%), evidenciando também bradicardia (5,5%), contrações ventriculares prematuras (2,5%), sensibilização de receptores torácicos (2,5%) e coma pós-anestésico responsivo à naloxona (2,5%). As complicações não foram relacionadas estatisticamente com o tratamento aplicado (Tabela 1).

Os diferentes fármacos utilizados e o momento no qual são administrados não se correlacionam com a aparição de complicações anestésicas. A depressão respiratória é um efeito adverso comum dos opióides (PAPICH, 2000), o que permitiria explicar a hipercapnia. MAIANTE et al (2008) e CREDIE et al (2010) reportam depressão cardiovascular, bradicardia, “sinus arrest” e escape ventricular induzidos pela metadona, corroborando parcialmente nossos resultados. Porém, os trabalhos encontrados usando tramadol não relatam complicações clinicamente significativas (OSTERLOH et al., 1978; MASTROCINQUE & FANTONI, 2003; MONTEIRO et al., 2009).

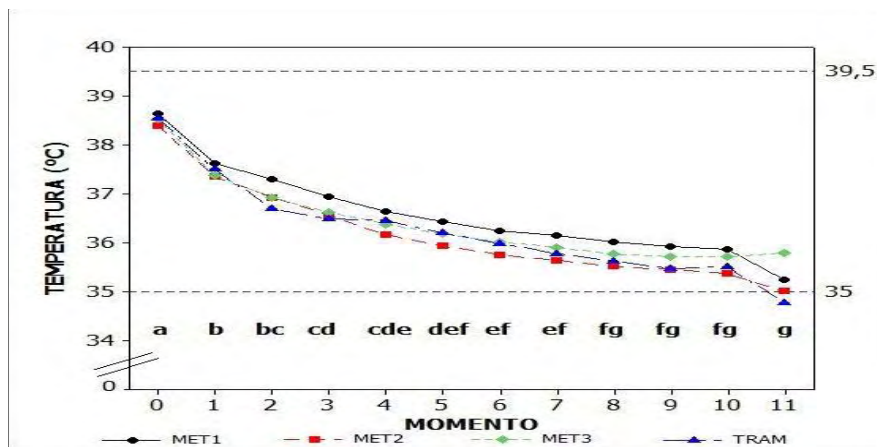


Figura 2.2. Representação gráfica das variações da temperatura corporal média em graus Célcius, durante a mastectomia em cadelas anestesiadas com isoflurano, para os tratamentos analgésicos avaliados. Pelo menos uma letra em comum, os momentos não diferem significativamente ($p < 0,05$).

A temperatura corporal apresentou um comportamento similar para todos os tratamentos, decaindo significativamente no transcorrer do tempo, desde M1 até M11, quando comparados aos valores basais e as cadelas perderam, em média, $0,03\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ (Figura 2.2), corroborando os resultados de COSTA NETO et al (2011). A perda de temperatura progressiva durante cirurgia ocorre pela exposição térmica dos tecidos, redistribuição interna de calor por vasodilatação periférica e inibição central da termorregulação, associada à inexistência de atividade muscular e ao efeito dos medicamentos pré-anestésicos e anestésicos (BIAZZOTTO et al., 2006). Além disso, o sistema termorregulador hipotalâmico também é afetado pela administração de

opióides, sobretudo quando realizada no período pré-operatório (LAMONT & MATHEWS, 2007; MONTEIRO et al., 2009).

2.5.1 Parâmetros Cardiovasculares

A frequência cardíaca manteve-se dentro dos valores de referência durante o experimento, com exceção do momento M1, no qual foi evidenciada taquicardia nos grupos TRAM e MET2. Durante este mesmo momento, a FC no grupo MET1 foi significativamente menor ($p=0,03$) que nos outros grupos (Figura 2.3). Este resultado difere da maioria dos estudos realizados testando metadona na dose e espécie proposta (LEIBETSEDER et al., 2006; MAIANTE et al., 2008; CREDIE et al., 2010), nos quais é relatada queda significativa e permanente da FC, atribuída ao aumento na atividade vagal mediado centralmente pelo fármaco e como mecanismo compensatório ao efeito hipertensivo do mesmo (MAIANTE et al., 2008; CREDIE et al., 2010).

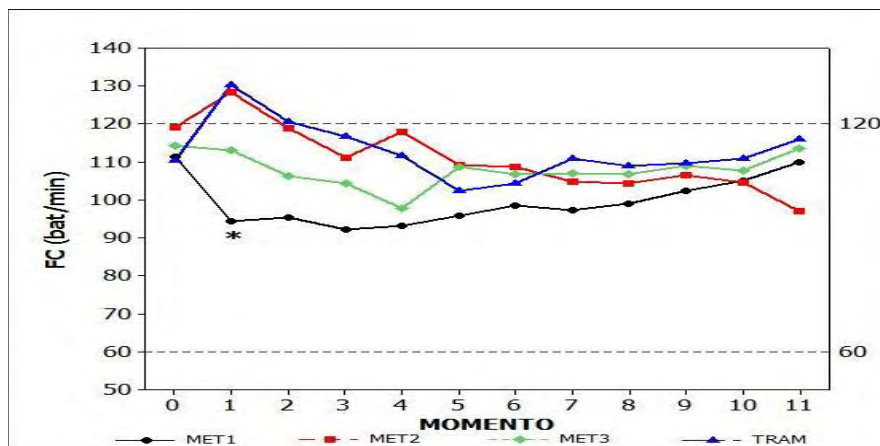


Figura 2.3. Representação gráfica das variações na frequência cardíaca (FC) média em batimentos por minuto, no período trans-cirúrgico da mastectomia em cadelas anestesiadas com isoflurano, para os tratamentos analgésicos avaliados. *significativamente diferente dos outros grupos ($p<0,05$).

A administração pré-operatória de metadona (MET1) pode ser responsável pela menor FC, demonstrada no primeiro momento com relação aos demais grupos, porém bradicardia não foi evidenciada ao longo do tempo nem após a administração de metadona no grupo MET2. Diferentemente dos estudos realizados por MAIANTE et al (2008) e CREDIE et al (2010), LEIBETSEDER et al (2006) realizou procedimentos

cirúrgicos nos pacientes estudados e descreveu aumento na FC durante tais estímulos, mesmo nos grupos com metadona, corroborando os resultados de OSTERLOH et al (1978), MASTROCINQUE & FANTONI (2003), PEREIRA (2010) e BERNARDI et al (2012) que não observaram efeitos da metadona e tramadol sobre a FC, de maneira similar com o nosso trabalho, em pacientes submetidos à cirurgia. A intensidade dos estímulos nocivos parece estar relacionada com as alterações cronotrópicas dos fármacos, fenômeno mediado pela ativação do sistema simpático (LEIBETSEDER et al., 2006).

A PAS foi similar para todos os tratamentos testados e momentos avaliados. Os valores encontraram-se dentro do esperado para cães anestesiados, com exceção do grupo TRAM no M1 que apresentou hipotensão clínica transitória.

A PAD e a PAM mostraram comportamentos similares entre si. Durante o momento M1, o grupo TRAM apresentou valores mais baixos ($p=0,04$) que o grupo MET1, MET2 e que os demais momentos avaliados dentro deste mesmo grupo (Figura 2.4). Hipotensão clínica transitória foi evidenciada no grupo TRAM no momento M1 e no grupo MET3 durante os momentos M3 a M7.

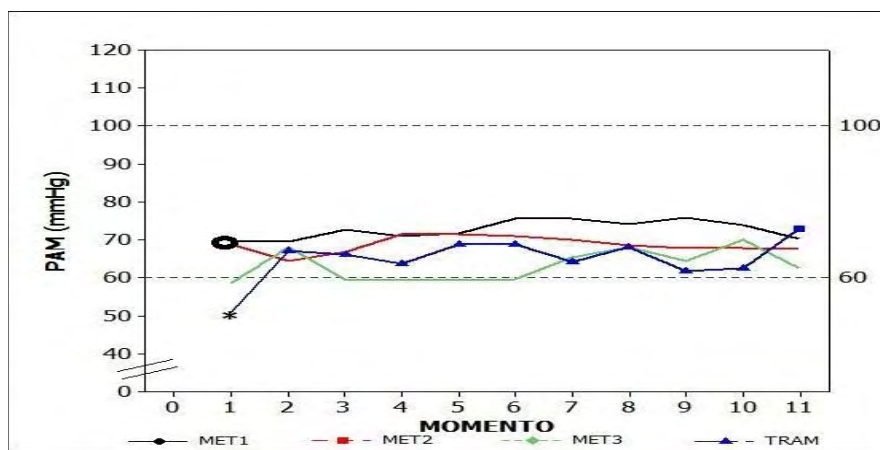


Figura 2.4. Representação gráfica das variações nas médias da pressão arterial média em mmHg, no período trans-cirúrgico da mastectomia em cadelas anestesiadas com isoflurano, para os tratamentos analgésicos avaliados. *significativamente diferente dos grupos com o e dos momentos com ▲ ($p<0,05$).

Embora estudos clínicos e experimentais tenham reportado que o tramadol não afeta a pressão arterial (PA) em varias espécies (OSTERLOH et al., 1978; TARKKILA et

al., 1998; MASTROCINQUE & FANTONI, 2003; MILDH, 2007), inclusive podendo aumentá-la (MÜLLER & WILSMANN, 1984; WILLIAMS, 1997; NAGAOKA et al., 2002) pelo efeito simpaticomimético mediado pelo enantiômero (-)-tramadol (NAGAOKA et al., 2002). RAIMUNDO et al (2006), EGGER et al (2009) e MONTEIRO et al (2009) relataram diminuição transitória da PA após administração de tramadol. Este fenômeno se deve ao efeito vasodilatador localizado, pela ação sobre a liberação do óxido nítrico no endotélio vascular do enantiômero (+)-tramadol e é dose dependente (≥ 5 mg/kg) (RAIMUNDO et al., 2006), o que pode explicar os resultados obtidos e as evidências dos autores supracitados, todavia a evidencia de uma maior dose necessária para indução anestésica com propofol pode ser responsável por esta hipotensão transitória. Este mecanismo pode explicar também o aumento na FC observado no momento M1, após administração do tramadol.

Estudos que avaliaram os efeitos cardiovasculares da aplicação de metadona demonstraram aumento significativo e duradouro na PAS e PAM, com relação aos valores basais ou controles em cães e gatos (MAIANTE et al., 2008; CREDIE et al., 2010; FERREIRA, 2010). Este efeito pode ser devido ao aumento na resistência vascular periférica, resultante da elevação da vasopressina causada pela metadona e que, provavelmente, diminui a FC por barorreflexo. Porém, MÖLLENHOFF et al (2005) e PEREIRA (2010) não observaram variação na PA após aplicação de metadona, em pacientes submetidos à cirurgia. Estes resultados são semelhantes aos que evidenciamos, em comparação com os valores do grupo controle negativo (MET3) e possivelmente ocorreram em função do estímulo cirúrgico doloroso, como explicado por LEIBETSEDER et al (2006) e CREDIE et al (2010).

Os anestésicos voláteis apresentam efeito hipotensor dose dependente (STEFFEY & MAMA, 2007) e, por este motivo, a correlação negativa encontrada ($p < 0,01$) entre IsoExp e PAM, somada aos efeitos hipertensores descritos para a metadona, poderiam explicar a hipotensão clínica evidenciada no grupo MET3, que não recebeu tratamento analgésico no período transoperatório. Sendo esta uma complicação clínica importante, pois pode levar a insuficiência multiorgânica (HALDANE & MARKS, 2004).

As médias gerais da FC foram significativamente menores ($p=0,005$) e da PAM significativamente maiores ($p<0,001$) no grupo MET1 (99,5 bat/min; 74,3 mmHg), quando comparadas com os demais grupos avaliados (110,9; 107,9; 112,7 bat/min e 68,7; 63,1; 65,0 mmHg para os grupos MET2, MET3 e TRAM, respectivamente), sendo estes efeitos provavelmente resultantes da analgesia pré-operatória com metadona, corroborando os resultados de MAIANTE et al (2008) e CREDIE et al (2010) no referente ao uso do fármaco; e as afirmações de DYSON (2008) sobre as vantagens da analgesia pré-operatória.

2.5.2 Parâmetros Respiratórios

A SpO_2 foi similar em todos os grupos e momentos avaliados. A f foi semelhante para os grupos de tratamento, embora o valor basal M0 tenha sido significativamente maior ($p=0,04$) que os valores subsequentes (figura 2.5). O grupo MET1 durante M4, M5 e M6, assim como o grupo MET2 durante M4 e M6, apresentaram valores maiores ($p=0,04$) de $EtCO_2$ que o grupo TRAM (Figura 2.6). Os grupos MET1 e MET2 apresentaram hipercapnia clínica durante a maior parte do período experimental.

A depressão respiratória e consequente aumento da $EtCO_2$ é um efeito adverso comum dos opióides (PAPICH, 2000), esta alteração é dose dependente, exacerbada com o uso concomitante de anestésicos e diretamente ligada aos receptores μ_2 , os quais interferem na função responsiva ao dióxido de carbono pelos centros respiratórios encefálicos (LAMONT & MATHEWS, 2007). Clínica e estatisticamente este evento foi evidenciado pelo aumento nos valores de $EtCO_2$, nos grupos que receberam tratamento com metadona, no entanto, a variação fisiológica esperada na f não foi observada. Resultados análogos já foram descritos por HELLEBREKERS et al (2002) e LEIBETSEDER et al (2006), este último reportou depressão respiratória severa requerendo ventilação controlada, com aumento discreto da $EtCO_2$ após administração IV de metadona. MAIANTE (2008) encontrou diminuição na pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), sem variação na pressão parcial arterial de CO_2 , em cães acordados. Entretanto PEREIRA (2010), DOBROMYLSKYJ (1993) e ROHRER BLEY et al (2004) não observaram alterações dos parâmetros respiratórios em cães e gatos que

receberam metadona, explicando este fenômeno pela espécie no caso dos gatos e a baixa dose (0,3 mg/kg) usada nos cães.

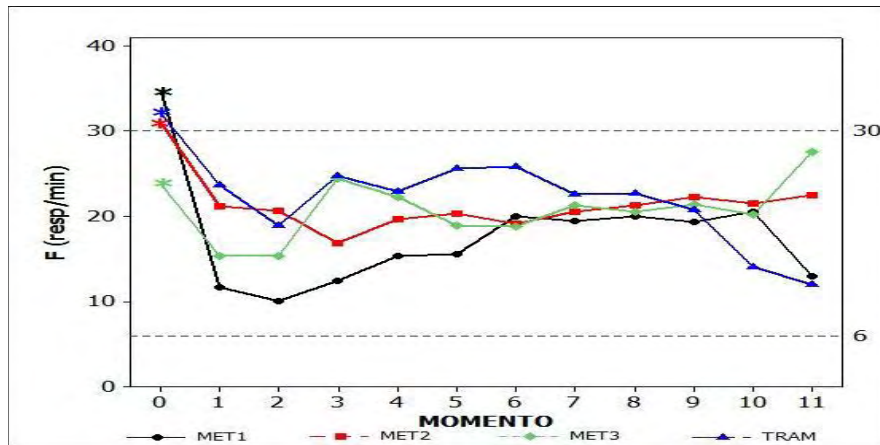


Figura 2.5. Representação gráfica das variações nas médias da frequência respiratória (f), em respirações por minuto, no período trans-cirúrgico da mastectomia em cadelas anestesiadas com isoflurano, para os tratamentos analgésicos avaliados. Figuras diferentes nas linhas da mesma cor indicam diferença significativa nos momentos ($p < 0,05$).

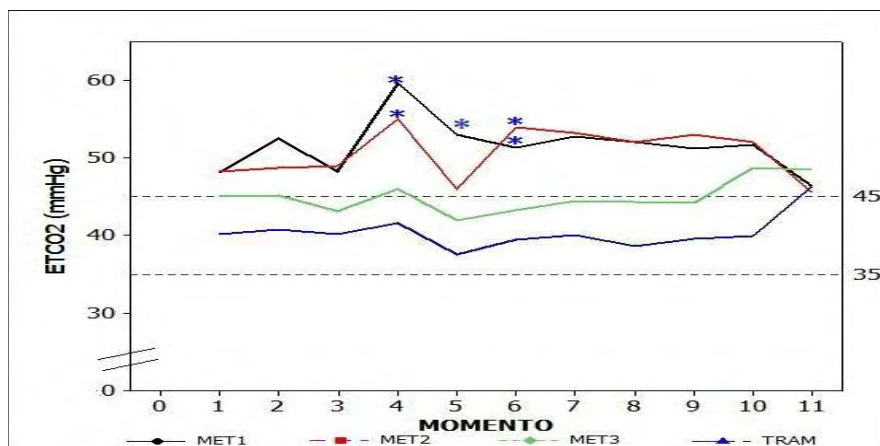


Figura 2.6. Representação gráfica das variações nas médias da pressão parcial de CO_2 ao final da expiração (EtCO_2), em mmHg, no período trans-cirúrgico da mastectomia em cadelas anestesiadas com isoflurano, para os tratamentos analgésicos avaliados. *difere significativamente do grupo TRAM ($p < 0,05$).

O comportamento das variáveis respiratórias no grupo TRAM foi similar ao grupo MET3 (controle negativo), não havendo sinais de depressão respiratória nestes grupos. Tais resultados corroboram os de VICKERS et al. (1992) na espécie humana e os de OSTERLOH et al (1978) e MONTEIRO et al (2009) na espécie canina, apesar dos

resultados de TEPPEMA et al. (2003) em gatos e de MASTROCINQUE & FANTONI (2003) em cães relataram depressão respiratória leve, atribuível à ação opióide μ do fármaco.

2.5.3 Requerimento Anestésico

A dose de propofol necessária para permitir a intubação oro-traqueal (Figura 2.7) foi semelhante em todos os grupos avaliados, corroborando as observações realizadas por SIMONI et al (2009) em humanos submetidos a cirurgias laparoscópicas sob anestesia total intravenosa com propofol e remifentanil, que receberam metadona, clonidina ou placebo pré-operatório. Neste estudo não foram observadas diferenças no consumo médio de propofol, embora o consumo de remifentanil tenha sido reduzido nos grupos tratados, demonstrando a eficácia analgésica da metadona, sem depressão cortical evidente. Resultados semelhantes foram encontrados por GOTTSCHALK et al (2011). De modo similar, KOKKI et al (2007) afirmaram que o tramadol não reduz as doses necessárias para a indução anestésica com propofol e não demonstra alteração nos padrões eletroencefalográficos das pessoas avaliadas.

Uma limitação do presente estudo foi a ausência de avaliação do efeito sedativo para os fármacos utilizados, porém sedação clínica foi evidente nos pacientes que receberam metadona pré-operatória. Esta observação se correlaciona com as afirmações de MONTEIRO et al (2008), podendo ser um indicio da tendência não significativa à redução na dose de propofol que o grupo MET1 apresentou (Figura 2.7) e que tem sido demonstrada para outros opióides agonistas μ , como a morfina e a meperidina (BRANSON, 2007).

O efeito hipotensor transitório dose dependente do propofol (BRANSON, 2007) pode estar correlacionado com a hipotensão evidenciada para o grupo TRAM (maiores doses de propofol requeridas sem significância estatística) na indução anestésica (M1), contudo estudos mais específicos devem ser realizados para validar ou invalidar esta afirmação.

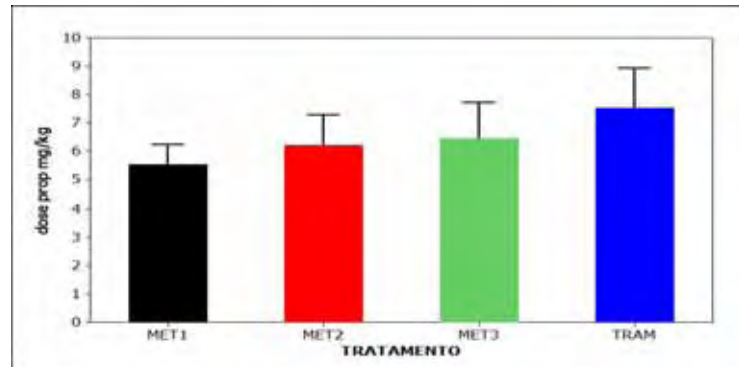


Figura 2.7. Representação gráfica das doses de propofol (mg/kg) necessárias para permitir a intubação oro-traqueal em cada grupo de tratamento. A altura da barra representa a média e as linhas superiores indicam o desvio padrão.

A concentração expirada de isoflurano foi similar entre os grupos (IsoExp). O grupo MET1 apresentou uma diminuição gradativa e significativa desta variável desde M5 até M11 ($p=0,03$) e, no grupo MET2, o IsoExp foi significativamente menor ($p<0,01$) desde o momento M7 até M11 (Figura 2.8). Estes mesmos resultados foram evidenciados para a variação em delta de porcentagem do requerimento de isoflurano em cada grupo.

Diversos opióides promovem redução na CAM dos anestésicos voláteis pela ação direta sobre os receptores μ (LAMONT & MATHEWS, 2007). Confirmando esta afirmação, estudos comprovaram que a metadona e o tramadol diminuem a CAM do isoflurano e sevoflurano em diferentes espécie (WOLFF et al., 1999; KO et al., 2008; EGGER et al., 2009; CREDIE et al., 2010; FERREIRA 2010). Cabe salientar que o objetivo destes estudos era avaliar a CAM e não os requerimentos anestésicos cirúrgicos, que são alvo da presente pesquisa.

Não existe evidência estatística que nos permita afirmar redução nos requerimentos de isoflurano com os tratamentos efetuados, corroborando LEIBETSEDER et al (2006) e GUEDES et al (2005), que não evidenciaram diminuição do IsoExp usando metadona ou tramadol, como tratamento analgésico para cirurgias ortopédicas. No entanto, o comportamento da mesma variável nos grupos tratados com metadona indica maior estabilidade do plano anestésico correlacionada ao momento de administração, uma vez que a aplicação pré-operatória do fármaco ocasiona inclinação

negativa da curva do IsoExp mais rapidamente, diferente dos resultados de LEIBETSEDER et al (2006), demonstrando que os animais que receberam metadona pré-operatória precisaram de maiores quantidades do anestésico inalatório.

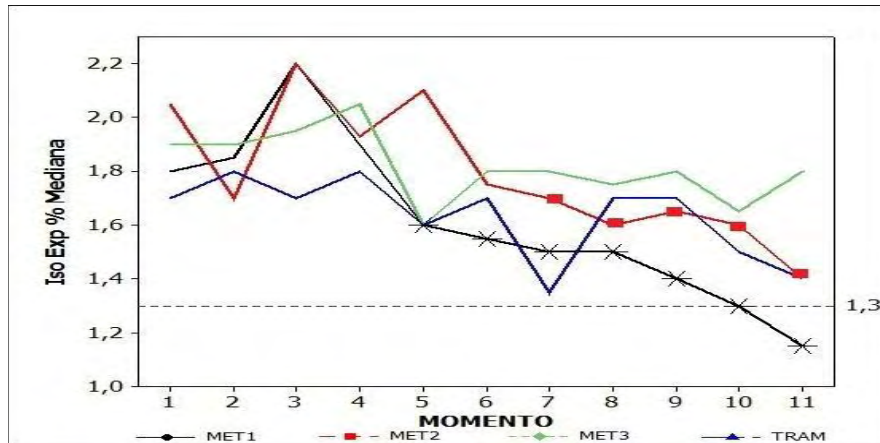


Figura 2.8. Representação gráfica das variações nas medianas da concentração expirada de isofluorano (IsoExp) em %, no período trans-cirúrgico da mastectomia em cadelas anestesiadas com isofluorano, para os tratamentos analgésicos avaliados. Figuras diferentes nas linhas da mesma cor indicam diferença significativa nos momentos ($p < 0,05$).

Conclui-se que a analgesia pré e intra-operatória apresentam vantagens em relação ao analgésico pós-operatório que propiciam segurança ao processo anestésico. Com a aplicação de metadona obteve-se um plano anestésico mais estável e menor depressão cardiovascular que com o uso do tramadol, porém depressão respiratória significativa foi observada. Os analgésicos no período operatório ajudaram a manter a pressão arterial já que, quando não se utilizou tratamento analgésico no período transoperatório ocorreu hipotensão clínica importante em determinados momentos.

3. CAPITULO 3- AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA, USANDO METADONA OU TRAMADOL, EM DIFERENTES MOMENTOS DURANTE A MASTECTOMIA UNILATERAL EM FÊMEAS CANINAS

3.1 Resumo

Com o objetivo de avaliar a influência da aplicação pré, intra e pós-operatória de metadona ou tramadol pré-operatório no requerimento de opióides e na intensidade da dor, durante o período pós-operatório imediato, foi realizado estudo clínico experimental prospectivo de tipo cego em 40 cadelas, submetidas à mastectomia unilateral terapêutica, anestesiadas com propofol e isoflurano. O grupo TRAM (10 animais) recebeu 5 mg/kg de tramadol IM no período pré-cirúrgico, o grupo MET1 (10 animais) recebeu 0,5 mg/kg de metadona IM no mesmo período e os grupos MET2 e MET3 (10 animais cada) receberam o mesmo tratamento que MET1 nos períodos trans e pós-cirúrgicos, respectivamente. A analgesia pós-operatória foi avaliada a cada 30 minutos durante as 4 horas posteriores à cirurgia, por meio da escala de dor da Universidade de Melbourne. Os requerimentos analgésicos foram similares para todos os tratamentos, já a intensidade da dor foi inferior nos grupos MET1 e MET2. Conclui-se que a administração pré-operatória de metadona não apresenta vantagem sob a administração intra-operatória no controle da dor pós-cirúrgica. Todavia a intensidade da dor pós-cirúrgica foi reduzida com a aplicação pré e intra-operatória de metadona, quando comparadas com a terapêutica pós-operatória e com a administração pré-operatória de tramadol.

Palavras-Chave: Analgesia pré-operatória, dor pós-operatória, opióides, sensibilização central, anestesia

3.2 Abstract

The aim of the study was to evaluate in a comparative way the influence of pre, intra and post-operative analgesia, with methadone or preoperative tramadol, on opioids requirements and analgesia during immediate postoperative period. A blind prospective clinical trial was conducted, in 40 bitches, submitted to unilateral mastectomy therapy, anesthetized with propofol and isoflurane. Animals were allocated in 4 different groups: TRAM group (10 animals) received 5 mg/kg of tramadol IM at pre-operative period, MET1 group (10 animals) received 0.5 mg / kg IM methadone at the same period and MET2 and MET3 groups (10 animals each) received the same treatment such as in MET1 group at intra and post-operative periods respectively. Postoperative analgesia was assessed every 30 minutes during 4 hours subsequent to surgery, using the University of Melbourne's pain scale. Analgesic requirements were similar for all treatments, however the intensity of pain was lower in the MET1 and MET2 groups. It was concluded that preoperative methadone administration has no advantage than intraoperative management in control of postoperative pain, however the intensity of post-surgical pain was reduced with preemptive and preventive methadone application, compared with treatment after surgery and with preoperative tramadol administration.

Keywords: Preemptive analgesia, postoperative pain, opioids, central sensitization, anesthesia

3.3 Introdução

Os tumores mamários são as neoplasias mais comuns nos caninos, representam aproximadamente 50% do total de neoplasias nesta espécie (DONNAY et al., 1989; MISDORP, 2002; SOUZA et al., 2001; RUTTEMAN & KIRPENSTEIJN, 2003; LANA et al. 2007). A abordagem terapêutica de referência é a mastectomia unilateral (STRATMANN et al., 2008). Esta cirurgia consiste na remoção cirúrgica ampla das glândulas, tecidos adjacentes e nódulos linfáticos, de um dos lados, o que resulta em

um período pós-operatório acentuadamente doloroso (OGILVIE & MOORE, 2002; MISDORP 2002; RUTTEMAN & KIRPENSTEIJN, 2003; LANA et al., 2007).

A injúria periférica ocasionada pela manipulação cirúrgica é deflagrada como estímulos intensos e lesivos que ativam os nociceptores (OLIVEIRA, 2001). Esta informação é conduzida ao sistema nervoso central e reconhecida como dor, por meio do processo nociceptivo. (LAMONT et al., 2000; TRANQUILLI et al., 2002). Uma vez que a estimulação nociceptiva é perpetuada, no corno dorsal da medula espinhal se inicia a produção de neuropeptídios e aminoácidos, como glutamato e aspartato. Ao mesmo tempo os nervos periféricos estimulados, principalmente os do tipo C, também liberam neuropeptídios, como a substância P, a neurotensina (LAMONT et al., 2000) e se ativam os receptores de NMDA (SIDALL & COUSINS, 1995). Este processo, conhecido como sensibilização central, altera a resposta normal dos neurônios e nociceptores, facilitando a transmissão nociceptiva e diminuindo o limiar de resposta (REN et al., 1992; LAMONT et al., 2000). Também chamado fenômeno “wind-up”, é clinicamente expresso por hiperalgesia e alodínia pós-operatórias (LUNDEBERG 1995). O receptor NMDA é suspeito de ser o principal fator de sensibilização central (SARRAU et al., 2007).

O fluxo da informação algica no período peri-operatório possui uma característica bifásica: a primeira fase está diretamente relacionada com a estimulação nociceptiva que acompanha os procedimentos cirúrgicos, e a segunda fase manifesta-se no período pós-operatório, como resultado da resposta inflamatória e das alterações que a primeira fase ocasiona na medula espinhal (WORDLICZEK et al., 2002).

A presença de dor no período pós-cirúrgico prolonga a recuperação de maneira significativa, ocasiona retardo na cicatrização, supressão do perfil imunológico, prejudica a homeostasia corporal e aumenta o metabolismo e catabolismo tecidual. Os indivíduos com dor apresentam altos níveis de catecolaminas circulantes, que são responsáveis por alterações hemodinâmicas (OTERO, 2005) e nos eixos neuroendócrinos, levando a um desequilíbrio hidroeletrolítico (HAMILL, 1994). Estes pacientes demoram em alimentar-se corretamente e estão predispostos à automutilação (OTERO, 2005).

O grau álgico vivenciado pelos animais e a habilidade destes em lidar com a dor é de difícil avaliação (MATHEWS, 2000). A Escala de dor da Universidade de Melbourne (FIRTH & HALDANE, 1999) é uma escala baseada em respostas comportamentais e fisiológicas específicas, incluindo descritores múltiplos em seis categorias. Tais categorias contam com observações comportamentais que limitam assim a interpretação e propensão do observador, além de avaliar mudanças no comportamento ou na conduta, aumentando a sensibilidade da escala. Diversos estudos têm demonstrado boa correlação entre a escala de dor da Universidade de Melbourne e as escalas analógicas visuais e numéricas, concluindo que podem ser usadas com sucesso na avaliação pós-operatória da dor (SELMI et al., 2009; POHL et al., 2011).

O controle da dor transoperatória deve sua importância à evidência de que a anestesia geral não elimina os processos neuronais do sistema nervoso periférico e central responsivos à dor (DUARTE & SARAIVA, 2005; JOHNSTON, 2005) e, por tal motivo, o tratamento analgésico objetiva prevenir essa fase de sensibilização (WORDLICZEK et al., 2002). Observações em estudos experimentais sugerem que existe redução da hipersensibilidade pós-cirúrgica mediante 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). Todavia, neste mesmo estudo de meta-análise os resultados clínicos não são positivos.

Prover analgesia em pacientes submetidos à mastectomia pode ser um desafio, devido à agressão significativa aos tecidos e à idade avançada dos indivíduos que geralmente encontram-se acometidos por neoplasias mamárias (JOHNSTON, 1998; PAPICH, 2000).

Diversos estudos clínicos avaliaram técnicas analgésicas para o controle da dor após mastectomia em caninos, com resultados satisfatórios, entre eles a utilização de morfina pelas vias IV e epidural, infusão contínua de cetamina, lidocaína e fentanila, assim como eletroacupuntura (STEAGALL et al., 2006; SARRAU et al., 2007; SILVA, 2011; GAKIYA et al., 2011). Todavia, nenhum estudo foi encontrado avaliando metadona ou tramadol em diferentes momentos, durante este tipo de procedimentos.

A metadona é um analgésico, agonista dos receptores opióides mu (μ), delta (δ) e kappa (κ), antagonista do receptor NMDA e bloqueador da recaptção de serotonina e noradrenalina, com potência similar à da morfina (1:1). O tramadol é também um analgésico, agonista μ , porém com menor afinidade pelo receptor e inibidor da recaptção de noradrenalina e 5-hidroxitriptamina, com potência 10 vezes menor do que a da morfina (10:1). Estes fármacos são considerados analgésicos de ação multimodal por atuarem em diferentes locais da via nociceptiva, com eficácia comprovada e poucos efeitos adversos (KAYSER et al., 1992; RAFFA et al., 1992; COOD et al., 1995; DESMEULES et al., 1996; KRISTENSEN et al., 1996; PEREIRA et al., 2001; PEREIRA, 2010). Estas características fazem da metadona e do tramadol uma opção terapêutica interessante para a prevenção e/ou o controle da dor pós-operatória em cirurgias intensamente álgicas.

A analgesia pré-operatória terá um efeito positivo sobre o controle da dor pós-operatória. Todavia, pelo bloqueio dos receptores NMDA, intimamente envolvidos na sensibilização central, mediado pela metadona espera-se aumentar a qualidade analgésica no período pós-cirúrgico.

O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da analgesia pré-operatória com metadona ou tramadol, comparando-as com a analgesia intra e pós-operatória usando metadona, no requerimento analgésico e na intensidade da dor, durante o período pós-operatório imediato (4 horas) em caninas submetidas à mastectomia unilateral.

3.4 Material e Métodos

3.4.1 Aspectos Éticos

Este estudo seguiu as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e foi aprovado pela comissão de ética para experimentação em animais vivos (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita filho” (FCAV-UNESP), protocolo nº 9189/2012.

3.4.2 Animais

Foram utilizadas 40 cadelas de diferentes raças e peso corpóreo, encaminhadas aos serviços de Obstetrícia e Oncologia do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FCAV-UNESP) Jaboticabal-SP, Brasil, para a realização de mastectomia unilateral como forma tratamento para tumores mamários, quando estes acometiam pelo menos duas glândulas da mesma cadeia. Os critérios de inclusão foram: estado físico III ou inferior para a classificação da “American Society of Anesthesiology” (ASA), valores normais para hemograma completo, alanina amino transferase (ALT), ureia sanguínea (BUN), creatinina e proteínas plasmáticas totais, ausência de hipertensão arterial, cardiopatia arritmogênica, dilatada ou insuficiência cardíaca congestiva, endocrinopatias não reguladas ou tratamento analgésico e anti-inflamatório duas semanas antes do procedimento. Os proprietários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e se comprometeram a fornecer os cuidados pós-operatórios solicitados pelos responsáveis do experimento. Estes pacientes foram acompanhados por no mínimo 10 dias, até receber alta pós-cirúrgica.

3.4.3 Protocolo Experimental

Estudo clínico, prospectivo, experimental, de tipo cego.

Os pacientes foram distribuídos, aleatoriamente, em 4 grupos experimentais, constituídos de 10 cadelas cada (n=40) e denominados: grupo tramadol (TRAM), grupo metadona pré (MET1), grupo metadona trans (MET2) e grupo metadona pós (MET3).

Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas. Como medicação pré-anestésica (primeira injeção) os animais do grupo MET1 e TRAM receberam, respectivamente, 0,5 mg/kg de metadona e 5 mg/kg de tramadol pela via intramuscular (IM), diluídos em solução de cloreto de sódio a 0,9% (NaCl) a fim de perfazer um volume final de 1mL para cada 10 kg de peso corpóreo. Nos demais grupos (MET2 e MET 3) foi aplicado NaCl 0,9% (1ml/10kg) como tratamento placebo. Após a primeira injeção, a veia cefálica direita foi assepticamente preparada e canulada com cateter venoso sobre a agulha para administração de NaCl 0,9% (10 mL/kg/hora).

Quinze minutos após a primeira injeção, efetuou-se indução anestésica com propofol, por via intravenosa (IV), na dose necessária para perda do reflexo palpebral. Ato contínuo, os animais foram intubados com sonda de Magill de calibre apropriado para cada paciente e se iniciou o fornecimento de isoflurano diluído em 1L de oxigênio a 100% por meio de circuito anestésico com reinalação parcial de gases, reajustando o vaporizador para manter um plano anestésico cirúrgico. Durante o procedimento anestésico foram monitorados os principais parâmetros cardiorrespiratórios.

Após a estabilização da anestesia geral, iniciou-se o procedimento cirúrgico de ovário-histerectomia e mastectomia unilateral, através de técnica padrão, sendo realizadas sempre pelos mesmos cirurgiões. Quinze minutos após a incisão cirúrgica, os animais do MET2 receberam 0,5 mg/kg de metadona IM (segunda injeção) de igual forma que na primeira injeção e os outros grupos (TRAM, MET1 e MET3) receberam placebo. Imediatamente após o término do procedimento cirúrgico, os animais do MET3 receberam 0,5 mg/kg de metadona IM (terceira injeção) e os demais grupos tratamento placebo. Os anestesistas recebiam 3 seringas de igual volume marcadas com números 1, 2 e 3, para cada injeção, sem terem conhecimento do tratamento aplicado, igualmente que o avaliador pós-cirúrgico. Decorridos 10 minutos da terceira injeção foi encerrado o fornecimento do gás anestésico de manutenção e aplicados 30 mg/kg de cefalotina IV e 0,2 mg/kg de meloxicam SC. Ao término do procedimento anestésico, os animais foram conduzidos à sala de recuperação pós-anestésica, onde foi efetuada a avaliação da analgesia pós-cirúrgica por 4 horas. Em seguida, cloridrato de tramadol 4 mg/kg IV foi aplicado e os animais liberados para tratamento ambulatorial.

3.4.4 Parâmetros Avaliados

A avaliação do efeito analgésico foi realizada a cada 30 minutos (30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 e 240), durante as primeiras quatro horas após o término dos procedimentos anestésico e cirúrgico, valendo-se da escala de dor da Universidade de Melbourne (Apêndice B) (FIRTH & HALDANE, 1999), efetuada sempre pelo mesmo avaliador treinado e sem conhecimento do tratamento analgésico realizado no paciente. A pontuação numérica resultante, ou escore, considera a intensidade da dor e descreve

inversamente a qualidade analgésica, caso esta fosse maior ou igual a 12, foi efetuado resgate analgésico com 0,5 mg/Kg de metadona IV, 1 mg/kg de lidocaina IV ou infusão contínua de 0,01 mg/kg de cetamina, nessa ordem estrita segundo a necessidade de cada paciente após reavaliação analgésica. Para os pacientes que requereram resgate a avaliação continuou sendo feita, mas os dados não foram considerados.

3.4.5 Análise Estatística

Os dados consideram-se não paramétricos e foram submetidos à análise computadorizada no software Minitab 16®. Para os escores foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e o pós-teste de Dunns ($p < 0,05$). A necessidade de resgate analgésico no tempo foi comparada entre os grupos pelo método de sobrevivência Kaplan Meier e pós-teste de Wilcoxon ($p < 0,05$).

3.5 Resultados

Os requerimentos analgésicos (Figura 3.1) no período pós-operatório imediato (4 horas) foram de 10, 20, 40 e 60% para os grupos MET2, MET1, MET3 e TRAM, respectivamente, porém estes resultados não diferiram significativamente ($p = 0,4$).

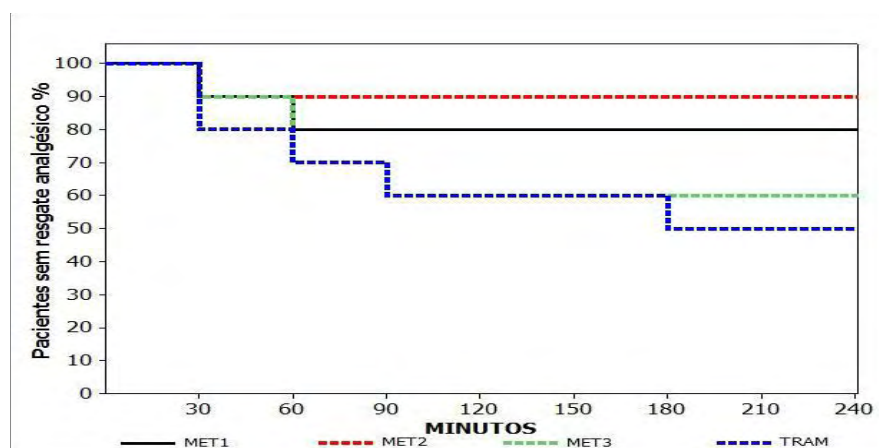


Figura 3.1. Curvas de sobrevivência para análise da necessidade de resgate analgésico nas primeiras 4 horas, após mastectomia unilateral em fêmeas caninas, segundo o grupo de tratamento analgésico aplicado.

A intensidade da dor foi significativamente menor ($p=0,01$), nos grupos de tratamento MET1 e MET2, comparados com MET3 e TRAM, sem apresentar variações significativas entre os momentos avaliados (Figura 3.2).

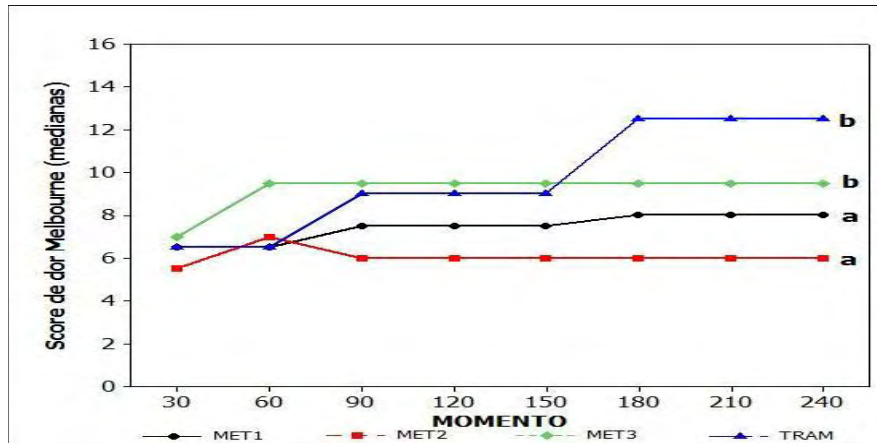


Figura 3.2. Representação gráfica das variações nas medianas do escore da escala de dor da Universidade de Melbourne, nas primeiras 4 horas, após mastectomia unilateral em fêmeas caninas, segundo o grupo de tratamento analgésico aplicado. Letras diferentes na frente das linhas indicam diferença significativa entre os tratamentos ($p<0,05$).

3.6 Discussão

A escala de dor da Universidade de Melbourne foi efetiva na avaliação da dor pós-operatória, sendo um método simples e menos subjetivo que as escalas analógicas visuais (VAS) por incluir parâmetros fisiológicos e comportamentais específicos (FIRTH & HALDANE, 1999). No estudo realizado por POHL et al (2011), foi observada boa correlação entre as escalas analógica visual e a de Melbourne, sugerindo usar uma pontuação menor para efetuar os resgates. Por tal motivo, utilizamos 12 como o escore para administração de analgésicos comparado com o valor tradicional de 14 (FIRTH & HALDANE, 1999).

Efeitos adversos foram observados nos grupos avaliados, dentre estes hipercapnia nos grupos MET1 e MET2, hipotensão transitória no grupo TRAM e hipotensão clínica importante no grupo MET3. Porém, os grupos MET1 e MET2 propiciaram um plano anestésico mais estável e menor depressão cardiovascular.

Complicações se apresentaram em 35% dos pacientes, sem estarem relacionadas com os tratamentos.

A dor pós-operatória normalmente segue um curso linear, com níveis máximos nas primeiras 16 horas e redução significativa durante as 24 horas subsequentes. Pela via parenteral, a metadona e o tramadol produzem analgesia de 2 a 6 horas de duração (DAYER et al., 1994; LEIBETSEDER et al., 2006). Por estes motivos, efetuou-se avaliação analgésica por 4 horas, baseados na premissa de evidenciar alterações agudas, induzidas pela ação dos fármacos aplicados no período pré-operatório. O tempo reduzido de avaliação é um fator limitante neste estudo.

O conceito da analgesia preemptiva ou pré-operatória, que consiste na 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 foi proposto por WOOLF (1983), que demonstrou experimentalmente o envolvimento do componente neurológico central na hipersensibilidade pós injúria. Diversos estudos experimentais evidenciaram que diferentes protocolos analgésicos aplicados antes do estímulo algico foram mais efetivos em reduzir o fenômeno de sensibilização central, quando comparados com a administração após a injúria. Contudo, tentou-se constatar estes efeitos em estudos clínicos, mas os resultados foram discrepantes (MOINICHE et al., 2002).

No estudo de meta análise realizado por MOINICHE et al (2002) são descritos e analisados oito ensaios clínicos comparando a administração pré e intra-operatória de opióides, concluindo que a aplicação pré-operatória de opióides sistêmicos não melhora o controle da dor pós-operatória. De modo similar, comparando-se os antagonistas NMDA, concluiu-se que a administração preemptiva de cetamina não tem efeito positivo no controle da dor pós-cirúrgica, porém o dextrometorfano aparentemente sim.

Com base nos resultados, evidenciamos que a aplicação pré-operatória de metadona não apresenta vantagem sob a administração intra-operatória no controle da dor pós-operatória. Este resultado, sendo um ensaio clínico, corrobora diversos estudos: as análises de MOINICHE et al (2002), comparando opióides (morfina, fentanila, alfentanila, sufentanila, pentazocina), cetamina e AINES; os resultados de

LEIBETSEDER et al (2006) e ZACHARIAS et al (1996), testando metadona em cirurgias ortopédicas em cães e dentais em humanos, respectivamente; os relatos de GARCIA (2001) na sua revisão dos opióides, AINES e antagonistas NMDA, e as observações de RICA et al (2001) comparando ropivacaina na mastectomia de pacientes humanas. No entanto, é discrepante dos relatos descritos por GARCIA (2001) e MOINICHE et al (2002) sobre o uso de alguns anestésicos locais pela via peridural e intratecal.

É comum na realização de ensaios clínicos não obter evidência para afirmar que a analgesia preemptiva gera benefícios no controle da dor pós-operatória quando comparada com a analgesia preventiva. Este fato foi atribuído por KISSIN (1996) ao efeito incompleto do bloqueio nociceptivo no tratamento preemptivo e ao efeito inibitório da segunda fase que o tratamento preventivo pode exercer, aclarando a evidência positiva observada quando técnicas de anestesia local são aplicadas antes da injúria e negativa quando opióides são administrados no período preemptivo, como no caso do presente estudo.

Por outro lado, a intensidade da dor pós-cirúrgica foi reduzida com a aplicação pré e intra-operatória de metadona, quando comparadas com a terapêutica pós-operatória e com a administração pré-operatória de tramadol. Resultados similares têm sido publicados comparando o efeito analgésico pós-operatório da metadona com o de outros analgésicos, em diferentes espécies (GOURLAY et al., 1986; ROHRER BLEY et al., 2004; MÖLLENHOFF et al., 2005; SIMONI et al., 2009). O efeito antinociceptivo superior da metadona evidenciado sobre o tramadol no nosso trabalho e sobre outros opióides é correlacionado com a ação antagonista não competitiva do fármaco nos receptores NMDA (GORMAN et al., 1997), intimamente ligados ao estabelecimento da sensibilização central (SARRAU et al., 2007). Além disso, foi comprovada a ação da metadona sobre os receptores nicotínicos e na recaptação de noradrenalina e serotonina, componentes do sistema modulatório nociceptivo (CODD et al., 1995; XIAO et al., 2001).

Da mesma forma, as vantagens analgésicas da metadona aplicada no período pré ou transoperatório já foram descritas (GOURLAY et al., 1986; ROHRER BLEY et al.,

2004; BERNARDI et al., 2012) e atribuem-se à inibição da sensibilização central mesmo após iniciado o procedimento. Estudos avaliando diferentes tempos de aplicação para a analgesia preventiva seriam de valor para determinar o envolvimento da segunda fase do processo nociceptivo.

O tramadol, mesmo usado em doses equipotentes (LAMONT & MATHEWS, 2007), não promoveu analgesia pós-operatória suficiente para o controle da dor após mastectomia lateral em fêmeas caninas. No estudo realizado por MASTROCINQUE & FANTONI (2003) é relatado sucesso antinociceptivo do tramadol equivalente à morfina em cadelas submetidas à ovariectomia, sem embargo o estímulo algóico é significativamente menor neste caso. Para avaliar o efeito preemptivo do tramadol que tem sido elucidado nos humanos (WORDLICZEK et al., 2002), estudos analgésicos para cirurgias menores, em animais, usando doses iguais de tramadol nos diferentes períodos devem ser desenvolvidos.

Conclui-se que a administração pré-operatória de metadona não apresenta vantagem sobre a administração intra-operatória no controle da dor pós-operatória, todavia a intensidade da dor pós-cirúrgica foi reduzida com a aplicação intra-operatória de metadona, quando comparada com a terapêutica pós-operatória e com a administração pré-operatória de tramadol.

4. CAPITULO 4- AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATORIA, INDUZIDA PELA METADONA OU TRAMADOL NA MASTECTOMIA UNILATERAL EM FÊMEAS CANINAS

4.1 Resumo

Com o objetivo de avaliar a eficácia da terapêutica analgésica pré-operatória com metadona ou tramadol, no controle da dor pós-operatória, foi realizado um estudo clínico experimental prospectivo de tipo cego, em 48 cadelas submetidas à mastectomia unilateral terapêutica, anestesiadas com propofol e isoflurano. O grupo TRAM (24 animais) recebeu 5 mg/kg de tramadol IM no período pré-cirúrgico e o grupo MET (24 animais) recebeu 0,5 mg/kg de metadona IM no mesmo período. A analgesia pós-operatória foi avaliada durante as 12 horas posteriores à cirurgia, com ajuda da Escala de dor da Universidade de Melbourne. Os requerimentos analgésicos e o consumo de analgésicos foram menores no grupo tratado com metadona, já a intensidade da dor foi similar em ambos os grupos. Conclui-se que a administração preemptiva de metadona resulta em menor requerimento e consumo analgésico nas primeiras 12 horas pós-operatórias quando comparada com tramadol.

Palavras-Chave: Analgesia pré-operatória, dor pós-operatória, opióides, sensibilização central, anestesia

4.2 Abstract

The aim of this study was to evaluate the efficacy of methadone or tramadol preoperative analgesia, in postoperative pain control. A blind prospective clinical trial was performed, in 48 bitches, submitted to unilateral mastectomy therapy, anesthetized with propofol and isoflurane. TRAM group (24 animals) received 5 mg/kg of tramadol IM

at pre-surgery time and MET group (24 animals) received 0.5 mg / kg IM methadone at same period. Postoperative analgesia was assessed for 12 hours subsequent to surgery, using the University of Melbourne's pain scale. Analgesic requirements and consumption were lower at MET group, however, the pain intensity was similar for both groups. It was concluded that the preoperative administration of methadone results in lower analgesics consumption and requirement within 12 hours after surgery when compared with tramadol.

Keywords: Preemptive analgesia, postoperative pain, opioids, central sensitization, anesthesia

4.3 Introdução

Os tumores mamários são as neoplasias mais comuns nos caninos e representam aproximadamente 50% do total de neoplasias nesta espécie (DONNAY et al., 1989; MISDORP, 2002; SOUZA et al., 2001; RUTTEMAN & KIRPENSTEIJN, 2003; LANA et al. 2007). A abordagem terapêutica de referência é a mastectomia unilateral (STRATMANN et al., 2008). Esta cirurgia consiste na remoção cirúrgica ampla das glândulas, tecidos adjacentes e nódulos linfáticos, de um dos lados, o que resulta em um período pós-operatório acentuadamente doloroso (OGILVIE & MOORE, 2002; MISDORP 2002; RUTTEMAN & KIRPENSTEIJN, 2003; LANA et al., 2007).

A injúria periférica ocasionada pela manipulação cirúrgica é deflagrada como estímulos intensos e lesivos que ativam os nociceptores (OLIVEIRA, 2001). Esta informação é conduzida ao sistema nervoso central e reconhecida como dor, por meio do processo nociceptivo (LAMONT et al., 2000; TRANQUILLI et al., 2002). Uma vez que a estimulação nociceptiva é perpetuada, no corno dorsal da medula espinhal se inicia a produção de neuropeptídios e aminoácidos, como glutamato e aspartato. Ao mesmo tempo os nervos periféricos estimulados, principalmente os do tipo C, também liberam neuropeptídios, como a substância P, a neurotensina (LAMONT et al., 2000) e se ativam os receptores de NMDA (SIDALL & COUSINS, 1995). Este processo, conhecido

como sensibilização central, altera a resposta normal dos neurônios e nociceptores, facilitando a transmissão nociceptiva e diminuindo o limiar de resposta (REN et al., 1992; LAMONT et al., 2000). Também chamado fenômeno “wind-up”, é clinicamente expresso por hiperalgesia e alodínia pós-operatórias (LUNDEBERG 1995). O receptor NMDA é suspeito de ser o principal fator de sensibilização central (SARRAU et al., 2007).

O fluxo da informação algica no período peri-operatório possui uma característica bifásica: a primeira fase está diretamente relacionada com a estimulação nociceptiva que acompanha os procedimentos cirúrgicos, e a segunda fase manifesta-se no período pós-operatório, como resultado da resposta inflamatória e das alterações que a primeira fase ocasiona na medula espinhal (WORDLICZEK et al., 2002).

A presença de dor no período pós-cirúrgico prolonga a recuperação de maneira significativa, ocasiona retardo na cicatrização, supressão do perfil imunológico, prejudica a homeostasia corporal e aumenta o metabolismo e catabolismo tecidual. Os indivíduos com dor apresentam altos níveis de catecolaminas circulantes, que são responsáveis por alterações hemodinâmicas (OTERO, 2005) e nos eixos neuroendócrinos, levando a um desequilíbrio hidroeletrólítico (HAMILL, 1994). Estes pacientes demoram em alimentar-se corretamente e estão predispostos à automutilação (OTERO, 2005).

O grau algico vivenciado pelos animais e a habilidade destes em lidar com a dor é de difícil avaliação (MATHEWS, 2000). A Escala de dor da Universidade de Melbourne (FIRTH & HALDANE, 1999) é uma escala baseada em respostas comportamentais e fisiológicas específicas, incluindo descritores múltiplos em seis categorias. Tais categorias contam com observações comportamentais que limitam assim a interpretação e propensão do observador, além de avaliar mudanças no comportamento ou na conduta, aumentando a sensibilidade da escala. Diversos estudos têm demonstrado boa correlação entre a escala de dor da Universidade de Melbourne e as escalas analógicas visuais e numéricas, concluindo que podem ser usadas com sucesso na avaliação pós-operatória da dor (SELMI et al., 2009; POHL et al., 2011).

O controle da dor transoperatória deve sua importância à evidência de que a anestesia geral não elimina os processos neuronais do sistema nervoso periférico e central responsivos à dor (DUARTE & SARAIVA, 2005; JOHNSTON, 2005) e, por tal motivo, o tratamento analgésico objetiva prevenir essa fase de sensibilização (WORDLICZEK et al., 2002). O tratamento analgésico pré-operatório tem um efeito positivo no controle da dor pós-operatória (MOINICHE et al., 2002).

Prover analgesia em pacientes submetidos à mastectomia pode ser um desafio, devido à agressão significativa aos tecidos e à idade avançada dos indivíduos que geralmente encontram-se acometidos por neoplasias mamárias (JOHNSTON, 1998; PAPICH, 2000).

Diversos estudos clínicos avaliaram técnicas analgésicas para o controle da dor após mastectomia em caninos, com resultados satisfatórios, entre eles a utilização de morfina pelas vias IV e epidural, infusão contínua de cetamina, lidocaína e fentanila, assim como eletroacupuntura (STEAGALL et al., 2006; SARRAU et al., 2007; SILVA, 2011; GAKIYA et al., 2011). Todavia, nenhum estudo foi encontrado avaliando metadona ou tramadol.

A metadona é um analgésico, agonista dos receptores opióides mu (μ), delta (δ) e kappa (κ), antagonista do receptor NMDA e bloqueador da recaptção de serotonina e noradrenalina, com potência similar à da morfina (1:1). O tramadol é também um analgésico, agonista μ , porém com menor afinidade pelo receptor e inibidor da recaptção de noradrenalina e 5-hidroxitriptamina, com potência 10 vezes menor do que a da morfina (10:1). Estes fármacos são considerados analgésicos de ação multimodal por atuarem em diferentes locais da via nociceptiva, com eficácia comprovada e poucos efeitos adversos (KAYSER et al., 1992; RAFFA et al., 1992; COOD et al., 1995; DESMEULES et al., 1996; KRISTENSEN et al., 1996; PEREIRA et al., 2001; PEREIRA, 2010). Estas características fazem da metadona e do tramadol uma opção terapêutica interessante para a prevenção e/ou o controle da dor pós-operatória em cirurgias intensamente álgicas.

Em vista da importância dos receptores NMDA no processo de sensibilização central, assume-se que com a utilização pré-operatória de um antagonista dos mesmos,

como a metadona, uma maior eficácia no controle do efeito “wind-up” e, conseqüentemente, da dor pós-cirúrgica seja conseguida.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da terapêutica analgésica pré-operatória com metadona ou tramadol, no controle da dor pós-operatória, nas primeiras 12 horas subsequentes à mastectomia unilateral em fêmeas caninas.

4.4 Material e Métodos

4.4.1 Aspectos Éticos

Este estudo seguiu as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e foi aprovado pela comissão de ética para experimentação em animais vivos (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita filho” (FCAV-UNESP), protocolo nº 9189/2012.

4.4.2 Animais

Foram utilizadas 48 cadelas de diferentes raças e peso corpóreo, encaminhadas aos serviços de Obstetrícia e Oncologia do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FCAV-UNESP), Jaboticabal-SP, Brasil, para a realização de mastectomia unilateral como forma tratamento para tumores mamários, quando estes acometiam pelo menos duas glândulas da mesma cadeia. Os critérios de inclusão foram: estado físico III ou inferior para a classificação da “American Society of Anesthesiology” (ASA), valores normais para hemograma completo, alanina amino transferase (ALT), ureia sanguínea (BUN), creatinina e proteínas plasmáticas totais, ausência de hipertensão arterial, cardiopatia arritmogênica, dilatada ou insuficiência cardíaca congestiva, endocrinopatias não reguladas ou tratamento analgésico e anti-inflamatório duas semanas antes do procedimento. Os proprietários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e se comprometeram a fornecer os cuidados pós-

operatórios solicitados pelos responsáveis do experimento. Estes pacientes foram acompanhados por no mínimo 10 dias, até receber alta pós-cirúrgica.

4.4.3 Protocolo Experimental

Estudo clínico, prospectivo, experimental, de tipo cego.

Os pacientes foram distribuídos, aleatoriamente, em 2 grupos experimentais, constituídos de 24 cadelas cada (n=48) e denominados: grupo tramadol (TRAM) e grupo metadona (MET).

Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas. A veia cefálica direita foi assepticamente preparada e canulada com cateter venoso 20 G para administração de NaCl 0,9% (10 ml/kg/hora). Após este procedimento, efetuou-se indução anestésica com propofol, por via intravenosa (IV), na dose necessária para perda do reflexo palpebral. Ato contínuo, os animais foram intubados com sonda de Magill de calibre apropriado para cada paciente e se iniciou o fornecimento de isoflurano diluído em 1L de oxigênio a 100% por meio de circuito anestésico com reinalação parcial de gases, reajustando o vaporizador para manter um plano anestésico cirúrgico. Em seguida, os animais do grupo MET e TRAM receberam, respectivamente, 0,5 mg/kg de metadona e 5 mg/kg de tramadol pela via intramuscular (IM), diluídos em solução de cloreto de sódio a 0,9% (NaCl), a fim de perfazer um volume final de 1mL para cada 10 kg de peso corpóreo.

Os anestesistas recebiam uma seringa com este volume para injeção IM sem terem conhecimento do tratamento aplicado, da mesma forma que o avaliador pós-cirúrgico. Durante o procedimento anestésico foram monitorados os principais parâmetros cardiorrespiratórios.

Após 10 minutos da injeção do tratamento e com a consequente estabilização da anestesia geral, se iniciou o procedimento cirúrgico de ovário-histerectomia e mastectomia unilateral, através de técnica padrão, sendo realizada sempre pelos mesmos cirurgiões. Imediatamente após o término do procedimento cirúrgico, foi encerrado o fornecimento do gás anestésico de manutenção e aplicados 30 mg/kg de cefalotina IV e 0,2 mg/kg de meloxicam SC. Em seguida, os animais foram conduzidos

à sala de recuperação pós-anestésica, onde foi efetuada a avaliação da analgesia pós-cirúrgica por 12 horas. Ao final do período experimental cloridrato de tramadol 4 mg/kg IV foi aplicado e os animais liberados para tratamento ambulatorial.

4.4.4 Parâmetros Avaliados

A avaliação do efeito analgésico foi realizada durante as primeiras doze horas após o término da cirurgia, a cada 30 minutos nas primeiras 4 horas (0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4) e a cada hora nas subsequentes 8 horas (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) mediante a escala de dor da Universidade de Melbourne (Apêndice B) (FIRTH & HALDANE, 1999), efetuada sempre pelo mesmo avaliador treinado e sem conhecimento do tratamento analgésico realizado no paciente.

A pontuação numérica resultante, ou score, considera a intensidade da dor e descreve inversamente a qualidade analgésica, caso esta fosse maior ou igual a 12 foi efetuado resgate analgésico com 0,5 mg/kg de metadona IV, 1 mg/kg de lidocaina IV ou infusão contínua de 0,01 mg/kg de cetamina, nessa ordem estrita segundo a necessidade de cada paciente após reavaliação analgésica.

Todos os pacientes continuaram sendo avaliados mesmo requerendo resgate e avaliou-se o consumo de analgésico pós-operatório, por meio do número de aplicações que cada paciente requereu.

4.4.5 Análise Estatística

Os dados consideram-se não paramétricos e foram submetidos à análise computadorizada no software Minitab 16®. Para os scores e o consumo de analgésicos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunns ($p < 0,05$). A necessidade de resgate analgésico no tempo foi comparada entre os grupos pelo método de sobrevivência Kaplan Meier e pós-teste de Wilcoxon ($p < 0,05$).

4.5 Resultados

Os requerimentos analgésicos no período pós-operatório (12 horas) foram de 25 e 54% nos grupos MET e TRAM, respectivamente (Figura 4.1), sendo estes resultados estatisticamente diferentes ($p=0,04$).

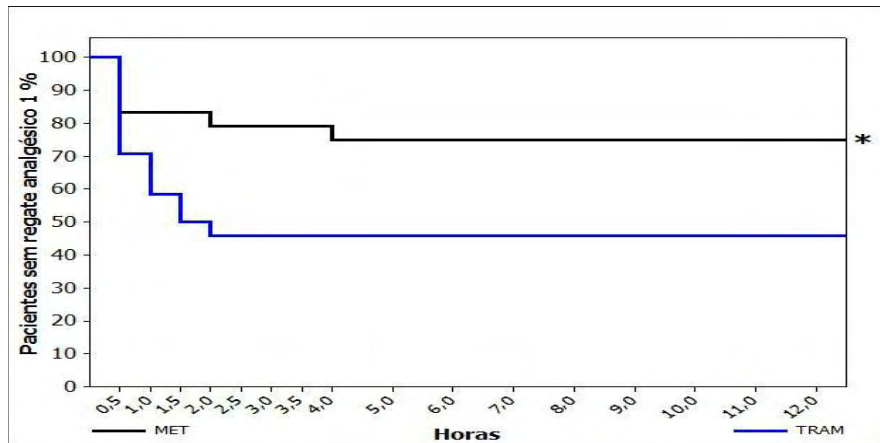


Figura 4.1. Curvas de sobrevivência para análise da necessidade de resgate analgésico nas 12 horas subsequentes à mastectomia unilateral em fêmeas caninas, segundo o grupo de tratamento analgésico aplicado. *diferença significativa entre os tratamentos ($p<0,05$).

A intensidade da dor foi significativamente maior ($p=0,04$) durante os primeiros 30 minutos no grupo TRAM, diminuindo significativamente em ambos os grupos ($p<0,01$) após 7 horas de avaliação até o final do período experimental (Figura 4.2).

O consumo analgésico médio acumulativo foi de 0,4 aplicações no grupo MET e 1,25 aplicações no grupo TRAM. Estes valores foram estatisticamente diferentes, portanto o grupo MET consumiu menos analgésicos que o grupo TRAM nas primeiras 12 horas após mastectomia.

4.6 Discussão

A escala de dor da Universidade de Melbourne foi efetiva na avaliação da dor pós-operatória, sendo um método simples e menos subjetivo que as escalas analógicas visuais (VAS) por incluir parâmetros fisiológicos e comportamentais específicos (FIRTH & HALDANE, 1999). No estudo realizado por POHL et al (2011), foi observada boa

correlação entre as escalas analógica visual e a de Melbourne, sugerindo usar uma pontuação menor para efetuar os resgates. Por tal motivo, utilizamos 12 como o escore para administração de analgésicos, comparado com o valor tradicional de 14 (FIRTH & HALDANE, 1999).

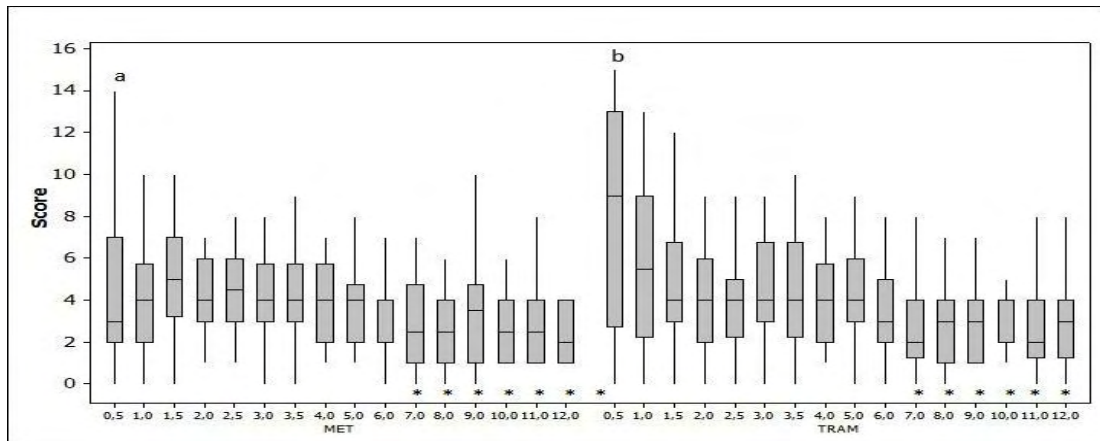


Figura 4.2. Representação gráfica das variações nas medianas do escore da escala de dor Universidade de Melbourne, nas 12 horas subsequentes à mastectomia unilateral em fêmeas caninas, segundo o grupo de tratamento analgésico aplicado. Letras diferentes indicam diferença entre os tratamentos e *diferença significativa para os momentos ($p < 0,05$).

Efeitos adversos foram observados nos grupos avaliados, dentre estes hipercapnia no grupo MET e hipotensão transitória no grupo TRAM tiveram relevância clínica. Porém, o grupo MET propiciou um plano anestésico mais estável e menor depressão cardiovascular. Complicações se apresentaram em 35% dos pacientes, sem estarem relacionadas com os tratamentos.

A dor pós-operatória normalmente segue um curso linear, com níveis máximos nas primeiras 16 horas e redução significativa durante as 24 horas subsequentes. Pela via parenteral, a metadona e o tramadol produzem analgesia de 2 a 6 horas de duração (DAYER et al., 1994; LEIBETSEDER et al., 2006). Por estes motivos, efetuamos avaliação analgésica por 12 horas, baseados na premissa de evidenciar alterações agudas, induzidas pela ação dos fármacos aplicados no período pré-operatório. O tempo de avaliação neste estudo foi suficiente, já que a intensidade da dor diminuiu significativamente após as 7 horas do procedimento cirúrgico.

O conceito da analgesia preemptiva ou pré-operatória, que consiste na 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 foi proposto por WOOLF (1983), que demonstrou experimentalmente o envolvimento do componente neurológico central na hipersensibilidade pós injúria. Diversos estudos experimentais evidenciaram que diferentes protocolos analgésicos aplicados antes do estímulo algico foram mais efetivos em reduzir o fenômeno de sensibilização central, quando comparados com a administração após a injúria. Contudo, tentou-se constatar estes efeitos em estudos clínicos, mas os resultados foram discrepantes (MOINICHE et al., 2002).

Foi evidenciado menor requerimento e consumo analgésico no grupo tratado com metadona que no grupo tratado com tramadol, nas 12 horas seguintes à mastectomia unilateral. Este resultado corrobora a potência analgésica e tempo de duração superior relatado para a metadona por GOURLAY et al (1986) em um experimento comparando-a com a morfina, reconhecida como o opióide padrão em doses equipotentes na espécie humana. ROHRER BLEY et al. (2004) afirmaram que a metadona mostrou menor requerimento de resgate analgésico do que a dextromoramida e o tratamento placebo em gatas, nas primeiras 4 horas seguintes à ovário-histerectomia. SIMONI et al (2009), também evidenciaram as vantagens da metadona ao compará-la com a clonidina em humanos. O efeito antinociceptivo superior da metadona evidenciado sobre o tramadol no presente trabalho e sobre outros opióides é correlacionado com a ação antagonista não competitiva do fármaco nos receptores NMDA (GORMAN et al., 1997), intimamente ligados ao estabelecimento da sensibilização central (SARRAU et al., 2007). Além disso, foi comprovada a ação da metadona sobre os receptores nicotínicos e na recaptção de noradrenalina e serotonina, componentes do sistema modulatório nociceptivo (CODD et al., 1995; XIAO et al., 2001).

Da mesma forma, as vantagens da aplicação pré-operatória da metadona já foram descritas (GOURLAY et al., 1986; ROHRER BLEY et al., 2004; BERNARDI et al., 2012) e atribuem-se à inibição da sensibilização central. Estudos avaliando diferentes

tempos de aplicação para a analgesia intra-operatória seriam de valor para determinar o envolvimento da segunda fase no processo nociceptivo.

Na espécie canina, LEIBETSEDER et al (2006) atribui um efeito mais eficaz no controle da dor pós-operatória e menor incidência de efeitos adversos à metadona quando esta é aplicada pela via epidural e não IV, BERNARDI et al (2012) corrobora estas afirmações em gatos. Seria interessante o desenvolvimento de um modelo experimental testando esta via para realização de mastectomias, pois permite reduzir os efeitos e maximizar a analgesia.

O tramadol, mesmo usado em doses equipotentes (LAMONT & MATHEWS, 2007), não promoveu analgesia pós-operatória suficiente para o controle da dor após mastectomia lateral em fêmeas caninas. Apenas 46% dos pacientes demonstraram analgesia no período pós operatório, ocasionando um consumo analgésico 3 vezes maior. No estudo realizado por MASTROCINQUE & FANTONI (2003) é relatado sucesso antinociceptivo do tramadol equivalente à morfina em cadelas submetidas à ovário-histerectomia, sem embargo o estímulo algico é significativamente menor neste caso. O mecanismo de ação do tramadol pode ser o responsável pelo resultado observado, uma vez que sua afinidade pelos receptores opióides é baixa e não foi demonstrado seu efeito nos receptores NMDA.

O resgate analgésico proporcionado com metadona, lidocaína ou cetamina, segundo as necessidades de cada paciente, apresentou um resultado satisfatório. Isto se comprova pela similaridade na intensidade da dor, após aplicação em quase 40% do total de pacientes durante as primeiras 5 horas de avaliação. Por este motivo, não são evidentes diferenças significativas na intensidade da dor após a primeira avaliação.

Conclui-se que a administração pré-operatória de metadona resulta em menor requerimento e consumo analgésico nas primeiras 12 horas pós-operatórias quando comparada com tramadol.

5. CAPITULO 5- IMPLICAÇÕES

O trabalho desenvolvido tem grande aplicabilidade clínica, em razão da alta incidência de câncer de mama nas fêmeas caninas. O tratamento da dor é uma responsabilidade ética dos médicos veterinários e o acréscimo nas técnicas analgésicas sempre será de ajuda na prática profissional.

O uso da analgesia pré ou intra-operatória com metadona é efetivo no controle da dor pós-operatória, permite um plano anestésico mais estável e menor depressão cardiovascular. Porém, recomenda-se especial cuidado na ventilação dos pacientes.

A mastectomia é um modelo de dor moderado a severo esquecido e que abre um campo interessante para ensaios clínicos, anestésicos e cirúrgicos, Aliado a isso, a experimentação analgésica evolui a cada dia, sendo uma das ciências mais importantes dentro da medicina. Portanto, novas pesquisas testando a importância dos momentos analgésicos assim como também novas aplicações para os fármacos tradicionais devem ser desenvolvidas. Estudos avaliando diferentes momentos de aplicação para a analgesia intra-operatória seriam de valor para determinar o envolvimento da segunda fase do processo nociceptivo. Adicionalmente, estudos analgésicos para cirurgias menores, em animais, usando doses iguais de tramadol nos diferentes períodos devem ser desenvolvidos, procurando evidenciar se existe efeito preventivo com este fármaco. Seria interessante, ainda, o desenho de um modelo experimental testando a administração epidural de metadona para realização de mastectomias. Estudos mais acurados e específicos sobre os efeitos cardiorrespiratórios dos opióides em cães são necessários.

REFERÊNCIAS

- BERNARDI, C. A.; CASSU, R. N.; BALAN, J. A. O.; COSTA, D. A.; FINI, D. Analgesia pós-operatória com metadona em gatos: administração epidural e intramuscular. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v.64, n.1, p.45-52, 2012.
- BLAZZOTTO, C. B.; BRUDNIEWSKI, M.; SCHMIDT, A. P.; JUNIOR, J. O. C. A. Hipotermia no período perioperatório. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Botafogo, v.56, p.89-106, 2006.
- BOZKURT, P. Use of tramadol in children. **Pediatric Anesthesia**, Oxford v.15, p.1041-1047, 2005.
- BRANSON, K. R. Injectable and Alternative Anesthetic Techniques. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, cap.11, p.273-300.
- CAGNARDI, P.; VILLA, R.; ZONCA, A.; GALLO, M.; BECCAGLIA, M.; LUVONI G. C.; VETTORATO, E.; CARLI, S.; FONDA, D.; RAVASIO, G. Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. **Research in Veterinary Science**, Londres, v.90, p. 503-509, 2011.
- CLOSE, B. R. Tramadol: does it have a role in emergency medicine? **Emergency Medicine Australasia**, Melbourne, v.17, p.73-83, 2005.
- CODD, E.; SHANK, R. P.; SCHUPSKY, J. J. et al. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. **Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, Baltimore, v. 274, n. 3, p. 1263-1270, 1995.

COSTA NETO, J. M.; USCÁTEGUI, R. A. R.; CARNEIRO, R. L.; NÓBREGA, P. I.; BRITO, M. A. Control de hipotermia con colchón térmico en perras durante ovariectomía. **Revista de Medicina Veterinaria**, Bogotá, n.22, p.11-19, 2011.

CREDIE, R. G.; TEIXEIRA NETO, F. J.; FERREIRA, T. H.; AGUIAR, A. J.; RESTITUTTI, F. C.; CORRENTE, J. E. Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, Oxford, v. 37, p. 240-249, 2010.

CRILE, G. W. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association. **Lancet**, London, v.185, p. 7-16, 1913.

DAYER, P.; DESMEULES, J.; COLLART, L. Pharmacology of tramadol. **Drugs**, New York, v.53, suppl.2, p.18-24, 1997.

DESMEULES, J.; PIGUET, V.; COLLART, L. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. **British journal of clinical pharmacology**, Londres, v.4, n.1, p.7-12, 1996.

DOBROMYLSKYJ, P. Assessment of methadone as an anaesthetic premedicant in cats. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v.34, p. 604-608, 1993.

DOBROMYLSKYJ, P.; FLECKNELL, P. A.; LASCELLES, B. D. LIVINGSTON, A.; TAYLOR, P.; WATERMAN- PEARSON, A. Pain assessment. In: FLECKNELL, P.A.; WATERMAN- PEARSON, A. **Pain management in animals**. London: WB Saunders, 2000, cap. 4, p. 53-79, 2000.

DOBSON, J. M.; SAMUEL, S.; MILSTEIN, H.; ROGERS, K.; WOOD, J. L. N. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v.43, n.6, p. 240-246, 2002.

DONNAY, I.; RAUIS, J.; VERSTEGEN, J.; ECTORS, F. Épidémiologie et hormonodépendance des tumeurs mammaires de la chienne. **Annales de Medecine Veterinaire**, Paris, n.133, p.491-503, 1989.

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.

DYSON, D. H. Perioperative Pain Management in Veterinary Patients. **Veterinary clinics of north america: small animal practice**, Philadelphia, v.38, p.1309-1327, 2008.

EGENVALL, A.; BONNETT, B. N.; OHAGEN, P.; OLSON, P.; HEDHAMMAR, A.; VON EULER, H. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. **Preventive veterinary medicine**, Amsterdam, v.69 n.1-2, p. 109-127, 2005.

EGGER, C. M.; SOUZA, M. J.; GREENACRE, C. B. COX, S. K.; ROHRBACH, B. W. Effect of intravenous administration of tramadol hydrochloride on the minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. **American journal of veterinary research**, Chicago, v.70, n.8, p.945-948, 2009.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap.31, p.329-330.

FERREIRA, T. H. **A farmacocinética da metadona e seus efeitos antinociceptivos, comportamentais e sobre a concentração alveolar mínima de sevoflurano em felinos**. 2007. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2010.

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.

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

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.

GAKIYAI, H. H.; SILVA, D. A.; GOMES, J.; STEVANIN, H.; CASSUI, R. N. Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.26, n.5, 2011.

GARCIA, J. B. S.; ISSY, A. M.; SAKATA, R. K. Analgesia Preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n.5, p.448-463, 2001.

GAYNOR, J. S. Is postoperative pain management important in dogs and cats? **Veterinary Medicine**, Colorado, v. 94, p. 254-258, 1999.

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

GÓRNIK, S. L. Hipnoanalgésicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap.15, p.164.

GOTTSCHALK, A.; DURIEUX, M. E.; NEMERGUT, E. C. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. **Anesthesia and analgesia**, Cleveland, v.112, n.1, p.218-223, 2011.

GOURLAY, G. K.; WILSON, P. R.; GLYNN, C. J. Methadone produces prolonged postoperative analgesia. **British Medical Journal**, London, v.284, p.630-631, 1982.

GUEDES, A. G. P.; NATALINI, C. C.; RUDE, E. P.; FARIA, R. X. Comparison of tramadol and morphine for pre-medication of dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v.34, n.4, p.1, 2005.

HALDANE, S.; MARKS, S. L. Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation: Emergency Drugs and Postresuscitative Care. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Auburn, v.26, n.10, p. 791-799, 2004.

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.

HASKINS, S. C. Use of analgesics postoperatively in a small animal intensive care setting. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Chicago, v.10, p.1266-8, 1987.

HELLEBREKERS, L. J. **Dor em Animais**. Barueri: Manole, 2002, p.9.

HOUMES, R. J. M.; VOETS, M. A.; VERKAAIK, A.; ERDMANN, W.; LACHMANN, B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. **Anesthesia and analgesia**, Cleveland, v.74, p.510-514, 1992.

INTURRISI C. E. Clinical pharmacology of opioids for pain. **Clinical journal of pain**, Philadelphia, v.18, p.S3-S13, 2002.

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

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

KAYSER, V.; BESSON, J. M.; GUILBAUD, G. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rats. **European Journal of Anaesthesiology**, Cambridge, v.224, p.83-88, 1992.

KISSIN I. Preemptive Analgesia: Why Its Effect Is Not Always Obvious. **Anesthesiology**, Belle Mead, v.84, n.5, p.1015-1019, 1996.

KISSIN, I. Preemptive analgesia. **Anesthesiology**, Belle Mead, v.93, p.1138-1143, 2000.

KO, J. C. H.; ABBO, L. A.; WEIL, A. B. JOHNSON, B. M.; INOUE, T. PAYTON, M. E. Effect of orally administered tramadol alone or with an intravenously administered opioid on minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Chicago, v.232, n.12, p.1843-184, 2008.

KOKKI, H.; WENNERVIRTA, J.; LAISALMI, M.; VAKKURI A. Regular tramadol use does not affect the propofol dose requirement for induction of anaesthesia. **European Journal of Anaesthesiology**, Cambridge, v.24, n.9, p.776-781, 2007.

KRISTENSEN, K.; BLEMMER, T.; ANGELO, H. R. CHRISTRUP, L. L.; DRENCK, N. E.; RASMUSSEN, S. N.; SJØGREN, P. Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 18, n.3, p.221-227, 1996.

KUKANICH, B.; LASCELLES, B. D. X.; AMAN, A. M.; MEALEY, K. L.; PAPICH, M. G. The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion

on the oral bioavailability of methadone in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, New York, v.28, p.461-466, 2005.

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. Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Ajuvants. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4ed. Oxford: Blackwell Publising, 2007, cap.10, p.241-272.

LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. Physiology of pain. **Veterinary clinics of north america: small animal practice**, Philadelphia, v.30, n.4, p.703-728, 2000.

LANA, S. E.; RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 4.ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007, p. 619-636.

LEIBETSEDER, E. N.; MOSING, M.; JONES, R. S. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, Oxford, v.33, n.2, p.128-136, 2006.

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

MAIANTE, A. A.; TEIXEIRA NETO, F. J.; BEIER, S. L.; CORRENTE, J. E.; PEDROSO, C. E. B. P. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. New York, v.31, p.317-328, 2008.

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

MASSONE, F (Ed.). Medicacão pré-anestésica. In: **Anestesiologia Veterinária**. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., p.29, 2003.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI D. A. Comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, Oxford, v.30, p.220-228, 2003.

MATHEWS, K.A. Pain assessment and general approach to management. **Veterinary clinics of north america: small animal practice**, Philadelphia, v.30, p.729-755, 2000.

MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Iowa State : Univ. California, p.788, 2002.

MILDH, L. **Effects of opioids on ventilation and hemodynamics**. 2007. 71f. Academic Dissertation. Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine University of Helsinki, Helsinki, Finland, 2007.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2002, p. 575-606.

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;.

MÖLLENHOFF, A.; NOLTE, I.; KRAMER, S. Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Chicago, v.52, p.186-198, 2005.

MONTEIRO, E. D.; JUNIOR, A. R.; ASSIS, H. M. Q.; CAPAGNOL, D. QUITZAN, J. G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v.36, p.25-33, 2009.

MÜLLER, B.; WILSMANN, K. Cardiac and hemodynamic effects of the centrally acting analgesics tramadol and pentazocine in anaesthetized rabbits and isolated guinea-pig atria and papillary muscles. **Arzneimittelforschung**, Berlin, v.34, n.4, p.430-433, 1984.

NAGAOKA, E.; MINAMI, K.; SHIGA; Y. UEZONO, Y.; SHIRAISHI, M.; AOYAMA, K.; SHIGEMATSU. A. Tramadol has no effect on cortical renal blood flow- despite increased serum catecholamine levels- in anesthetized rats: implications for analgesia in renal insufficiency. **Anesthesia and analgesia**, Cleveland, v.94, p.619-625, 2002.

OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In: FOSSUM, T. W.; EDLUND, C. H.; HULSE, D. A.; JOHNSON, A. L.; SEIM, H. W. **Cirurgia de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2002, p. 596-601.

OLIVEIRA, L. Atualização em mecanismos e fisiopatologia da dor. **Primer simposio virtual de dolor, medicina paliativa y avances en farmacología del dolor** 2001. Acessado em janeiro, 10, 2011, de: <http://www.simposio-dolor.com.ar/contenidos/archivos/sdc001p.pdf>

OSTERLOH, G. et al. General pharmacological studies on tramadol, a potent analgetic agent. **Arzneimittelforschung**, Berlin, v.28, n.1a, p.135-151, 1978.

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

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

PEREIRA, D. A. **Efeitos cardiorrespiratórios e perfil analgésico da metadona, pela via intramuscular e intravenosa, em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia.** 2007. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade Ciências Agrárias e Veterinárias - Universidade Estadual Paulista – Jaboticabal – 2010.

PEREIRA, J.; LAWLOR, P.; VIGANO, A.; DORGAN, M.; BRUERA, E. Equianalgesic dose ratios for opioids. A critical review and proposals for long-term dosing. **Journal of Pain and Symptom Management**, Madison, v.22, p.672-687, 2001.

POHL, V. H.; CARREGARO, A. B.; LOPEZ, C.; GARLET, C.; MARQUES, J. S. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.41, n.1, p.154-159, 2011.

PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite o-desmethyl-tramadol, in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. New York, v. 31, p. 52–59, 2007.

RADBRUCH, L.; GROND, S.; LEHMANN, K. A. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. **Drug Safety**, Auckland, v.15, n.1, p.8-29, 1996.

RAFFA, R. B.; FRIDERICHS, E.; REIMANN, W.; SHANK, R. P.; CODD, E. E.; VAUGHT, J. L. Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. **Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, Baltimore, v.260, p.275-285, 1992.

RAIMUNDO, J.M.; SUDO, R.T.; PONTES, L.B.; ANTUNES, F.; TRACHEZ, M. M.; ZAPATA-SUDO, G. In vitro and in vivo vasodilator activity of racemic tramadol and its enantiomers in Wistar rats. **European Journal of Anaesthesiology**, Cambridge, v.530, p.117-123, 2006.

REN, K.; HYLLEN, J. L. K.; WILLIAMS, G. M.; RUDA, M. A.; DUBNER, R. The effects of non-competitive NMDA receptor antagonist, MK-801 on behavioural hyperalgesia and dorsal horn neuronal activity in rats with unilateral inflammation. **Journal of pain**, Philadelphia, v.50, p.331-344, 1992.

RICA, M. A.; NORLIA, A.; ROHAIZAK, M.; NAQIYAH I. Preemptive ropivacaine local anaesthetic infiltration versus postoperative ropivacaine wound infiltration in mastectomy: postoperative pain and drain outputs. **Asian Journal of Surgery**, Singapore, v.30, n.1, p.34-39, 2007.

ROHRER BLEY, R. C.; NEIGER-AESCHBACHER, G.; BUSATO, A.; SCHATZMANN, U. Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of postoperative pain. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, Oxford, v.31, p.175-182, 2004.

RUTTEMAN, G. R.; KIRPENSTEIJN, J. Tumours of the mammary glands. In: DOBSON, J. M.; LASCELLES, B. D. X. **BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology**. 2ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2003, p. 234-242.

SACERDOTE, P. BIANCHI, M.; GASPANI, L.; MANFREDI, B.; MAUCIONE, A.; TERNO, G.; AMMATUNA, M.; PANERAI, A. E. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. **Anesthesia and analgesia**, Cleveland, v.90, p.1411-1414, 2000.

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

SELMÍ, A.L.; LINSI, B. T.; CESAR, F. B.; FIGUEIREDO, J. P.; DUQUE, J. C. A comparison of the analgesic efficacy of vedaprofeno, carprofen or ketofen after ovariohysterectomy in bitches. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.39, n.3, p.785-790, 2009.

SHIPTON, E. A. Tramadol – Present and future. **Anaesthesia and Intensive Care**, New Zealand, v. 28, p. 363-374, 2000.

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

SILVA, A. B. R. **Analgesia pós-operatória com utilização de morfina através de cateter epidural em cadelas submetidas à mastectomia**. 2011. Dissertação (mestrado em saúde animal) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária - Universidade de Brasília, Brasília/DF, 2011.

SIMONI, R. F.; CANGIANI, L. M.; PEREIRA, A. M. S. A.; ABREU, M. P.; CANGIANI, L. A.; ZEMI, G. Eficácia do Emprego da Metadona ou da Clonidina no Intraoperatório para Controle da Dor Pós-Operatória Imediata após Uso de Remifentanil. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Botafogo, v.59, n.4, p.421-430, 2009.

SOUZA M. J.; COX S. K. Tramadol Use in Zoologic Medicine. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, Philadelphia, v.14, p.117-130, 2011.

SOUZA, V. T. F.; PARAGUASSU, A. A.; MOREIRA, E. L. T. Ocorrência de neoplasias em caninos na cidade de Salvador, Bahia (Achados de biopsias). **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, Salvador, v.2, n.2 p.53-58, 2001.

STEAGALL, P. V. M.; TEIXEIRA NETO F. J.; MINTO, B. W.; CAMPAGNOL, D.; CORRÊA, M. A. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Chicago, v.229, n. 4, August 15, 2006.

STEFFEY, E. P.; MAMA, K. R. Inhalation Anesthetics. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, cap.13, p.273-300.

STRATMANN N, FAILING K, RICHTER A, WEHREND A. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. **Veterinary Surgery**, Davis, v.37, n,1. 2008.

TARKKILA, P.; TUOMINEN, N.; LINDGREN, L.; Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. **European Journal of Anaesthesiology**, Cambridge, v.15, p.64-68, 1998.

TEPPEMA L.J., et al. Respiratory depression by tramadol in the cat. **Anesthesiology**, Belle Mead, v.98, p.420-427, 2003.

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

VICKERS, M. D.; O'FLAHERTY, D.; SZEKELY, S. M.; READ, M.; YOSHIZUMI, J. Tramadol: pain relief by na opioid without depression of respiration. **European Journal of Anaesthesiology**, Cambridge, v.47, p.291-296, 1992.

WILLIAMS, H. J. Tramadol hydrochloride: something new in oral analgesic therapy. **Current Therapeutic Research**, Philadelphia, v.58, n.4, p.215–226, 1997.

WOLFF, M. H.; LEATHER, H. A.; WOUTERS P. F. Effects of tramadol on minimal alveolar concentration (MAC) of isoflurane in rats. **British Journal of Anaesthesia**, London, v.83, n.5, p.780-783, 1999.

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.

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

ZACHARIAS, M.; HUNTER, K.; M.; BAKER, A. B. Effectiveness of preoperative analgesics on postoperative dental pain: a study. **Anesthesia Progress**, Toronto, v.43, n. 3, p.92-96, 1996.

APÊNDICE B – Escala de dor da Universidade de Melbourne

<i>Categoria</i>	<i>Descrição</i>	<i>Escore 30</i>	<i>Escore 60</i>	<i>Escore 90</i>	<i>Escore 120</i>
Resposta Fisiológica	Variáveis fisiológicas dentro dos limites de referência FC 80-120 FR 20-40 Pupilas dilatadas FC > 20% acima do valor pré-operatório FC > 50% acima do valor pré-operatório FC > 100% acima do valor pré-operatório FR > 20% acima do valor pré-operatório FR > 50% acima do valor pré-operatório FR > 100% acima do valor pré-operatório Temperatura retal excede os valores de referência para cães 37,5-39,5 Salivação	0 2 1 2 3 1 2 3 1 2 2	0 2 1 2 3 1 2 3 1 2 2	0 2 1 2 3 1 2 3 1 2 2	0 2 1 2 3 1 2 3 1 2 2
Respost a palp 2,5cm da ferida Apenas um	Sem mudanças do comportamento pré-operatório Guarda/reação quando tocado Guarda/reação mesmo antes de ser tocado	0 2 3	0 2 3	0 2 3	0 2 3
Atividade Apenas um	Durante o repouso: dormido Durante o repouso: semiconsciente Durante o repouso: acordado Comendo Agitado: se levanta e deita constantemente Rolando e se debatendo	0 0 1 0 2 3	0 0 1 0 2 3	0 0 1 0 2 3	0 0 1 0 2 3
Estado mental Apenas um	Submissiva Amigável Cauteloso, desconfiado Agressivo	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Postura	Guardando ou protegendo a área afetada (incluído posição fetal) Escolha apenas um Decúbito lateral Decúbito esternal Sentado ou posição quadrupedal, cabeça erguida Posição quadrupedal, cabeça levemente baixa Se movimentado Postura anormal (posição de prece, coluna curvada)	2 0 1 1 2 1 1 2	2 0 1 1 2 1 1 2	2 0 1 1 2 1 1 2	2 0 1 1 2 1 1 2
Vocalização	Queto, sem vocalizar Vocaliza quando tocado Vocalizando intermitente Vocalização contínua	0 2 2 3	0 2 2 3	0 2 2 3	0 2 2 3
TOTAL DE PONTOS					