

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

VANESSA ZANCHI SARTURI

**AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DA INFUSÃO CONTÍNUA DE
TILETAMINA/ZOLAZEPAM EM FÊMEAS CANINAS ANESTESIADAS COM
ISOFLUORANO E SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Uruguaiana

2014

VANESSA ZANCHI SARTURI

**AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DA INFUSÃO CONTÍNUA DE
TILETAMINA/ZOLAZEPAM EM FÊMEAS CANINAS ANESTESIADAS COM
ISOFLUORANO E SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA.**

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

Orientador: Prof. Dr. Roberto Thiesen

**Uruguaiana
2014**

VANESSA ZANCHI SARTURI

**AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DA INFUSÃO CONTÍNUA DE
TILETAMINA/ZOLAZEPAM EM FÊMEAS CANINAS ANESTESIADAS COM
ISOFLUORANO E SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA.**

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

Área de concentração: Sanidade Animal.
Linha de Pesquisa: Anestesiologia Veterinária.

Dissertação defendida e aprovada em 31 de Julho de 2014.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Roberto Thiesen- Orientador
(UNIPAMPA – Campus Uruguaiana/RS)

Prof^a. Dr^a. Maria Lígia de A. Mistieri
(UNIPAMPA – Campus Uruguaiana/RS)

Prof. Dr. André Escobar
(UNESP – Campus Jaboticabal/SP)

“O amor é Deus em plenitude, a infinita medida das dádivas que vêm com o sol e com a chuva, seja na montanha, seja na planura, a chuva que corre, e o tesouro armazenado no fim do arco-íris.”

Vinícius de Moraes.

“As grandes ideias surgem da observação dos pequenos detalhes”.

Augusto Cury.

RESUMO

Avaliou-se a analgesia no período do pós-operatório imediato em cadelas submetidas à ovariectomia, anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de tiletamina/zolazepam. Os animais foram divididos em dois grupos (n=10): grupo controle (GC) e grupo tiletamina/zolazepam (GTZ). A MPA foi realizada com acepromazina (0,05 mg/kg) e meperidina (5 mg/kg) IM. A indução anestésica feita com propofol (4 mg/kg) e a manutenção anestésica com isoflurano (1,9 V%), utilizando-se ventilação controlada em todos os animais. Decorridos 10 minutos, os animais do GTZ receberam bolus IV de 0,6 mg/kg de tiletamina/zolazepam seguido pela infusão contínua IV na taxa de 0,06mg/kg/min,. Os animais do GC receberam bolus e infusão contínua de solução de NaCl 0,9% nos volumes, taxas e vias iguais aos calculados para os animais do GTZ. As soluções foram administradas por bomba de infusão durante 60 minutos. O procedimento cirúrgico foi realizado sempre pela mesma equipe cirúrgica. Após extubação dos animais e mensuração deste tempo em ambos os grupos, foi realizada a primeira avaliação da analgesia e, a partir daí, a cada 30 minutos durante 4 horas (M0, M30, M60, M90, M120, M150, M180, M210, M240), valendo-se da escala de dor da Universidade de Melbourne, executada sempre pelo mesmo avaliador o qual não tinha conhecimento prévio do tratamento administrado. O resgate analgésico foi efetuado com 4 mg/kg de tramadol nos animais que obtivessem escore igual ou superior a 12. Os escores foram submetidos à análise estatística utilizando-se teste de Mann-Whitney. A necessidade de resgate analgésico foi avaliada pelo método de sobrevivência de Kaplan-Meier. Em todas as análises, o nível de significância adotado foi 5%. Para avaliação da recuperação anestésica, foi utilizada a escala de recuperação proposta por Pinho (2000) para determinação dos escores, a qual exemplifica valores de 1 a 5 alistados na classificação de escore. Os escores de dor, expressos em mediana (máximos/mínimos) foram significativamente menores no GTZ em T30 (7,5, 2 e 8), T90 (19, 5 e 9) e T150 (18,5, 6 e 10). O resgate analgésico foi necessário em 70% dos animais do GC e em nenhum do GTZ. Analisando-se os resultados, pode-se concluir que o uso da associação de tiletamina/zolazepam no trans-operatório forneceu analgesia no pós-operatório imediato satisfatória, reduzindo o requerimento analgésico.

Palavras-chave: Analgesia. tiletamina. zolazepam. ovariectomia.

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy, anesthetized with isoflurane, and continuous infusion of tiletamina-zolazepam. The animals were divided into two groups (n = 10): control group (CG) and tiletamina-zolazepam group (GTZ). MPA was performed with acepromazine (0.05 mg / kg) and meperidine (5 mg / kg) IM. Anesthesia induced with propofol (4 mg / kg) and was maintained with isoflurane (1.9% V), using controlled ventilation in all animals. After 10 minutes, the animals received GTZ bolus of 0.6 mg / kg tiletamine / zolazepam followed by continuous infusion at the rate of 0.06 mg / kg / min of the same drugs IV. The animals of the CG received bolus and continuous infusion of NaCl 0.9% in volume, rate and equal to the calculated routes for animals GTZ. The solutions were administered by infusion pump for 60 minutes. The surgical procedure was performed by the same surgical team. After extubation of animals and measurement of this time in both groups, the first assessment of analgesia was achieved and, thereafter, every 30 minutes for 4 hours (M0, M30, M60, M90, M120, M150, M180, M210, M240), drawing on the pain scale at the University of Melbourne, always performed by the same examiner who was unaware of the treatment administered. The analgesic rescue was performed with 4 mg / kg of tramadol in animals which received a score less than 12. Scores were statistically analyzed using the Mann-Whitney test. The need for rescue analgesia was assessed by survival Kaplan-Meier. In all analyzes, the significance level was 5%. To review the anesthetic recovery, the scale of recovery proposed by Pinho (2000) for determining the scores, which exemplifies values 1-5 listed in the classification score was used. Pain scores, expressed as median and maximum-minimum values: were significantly lower in the GTZ in T30 (7.5, 2:08), T90 (19, 5:09) and T150 (18.5, 6 and 10). The rescue analgesic was required in 70% of animals in any of the GC and GTZ. Analyzing the results, we can conclude that the use of the combination of tiletamina-zolazepam intraoperatively provided satisfactory analgesia in the immediate postoperative period, reducing the analgesic requirement.

Keywords: Analgesia. tiletamine. zolazepam. ovariohysterectomy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Soma dos ranques dos escores de dor no pós-operatório imediato em cadelas anestesiadas com isoflurano associado à infusão contínua de tiletamina/zolazepam (GTZ) ou NaCl 0,9% (GC)pág. 27

Tabela 2. Classificação de acordo com os escores da escala de qualidade de recuperação da anestesia*, de cadelas anestesiadas com isoflurano associado à infusão contínua de tiletamina/zolazepam (GTZ) ou NaCl 0,9% (GC), (p = 0.0068).....pág.30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Curvas de sobrevivência para análise da necessidade de resgate analgésico nas quatro horas de pós-operatório imediato, após ovariohisterectomia em fêmeas caninas, segundo o grupo de tratamento aplicado (GTZ ou GC). ...pág. 28

Figura 2. Colunas ilustrando valores médios e desvios-padrão do tempo de extubação (em minutos) de fêmeas caninas anestesiadas com isoflurano associado à infusão contínua de tiletamina/zolazepam (GTZ) ou NaCl 0,9% (GC), ($p < 0.0001$)pág. 32

LISTA DE ABREVIATURAS

O₂: oxigênio

k: kappa

δ: delta

μ: mi

(+): positivo

(-): negativo

>: maior

<: menor

μg: microgramas

(K⁺): íon potássio

(Ca²⁺): íons cálcio

CAM: concentração alveolar mínima

ETCO₂: fração expirada de gás-carbônico

EVA: escala visual analógica

FC: frequência cardíaca

f: frequência respiratória

GC: grupo controle

GTZ: grupo tiletamina/zolazepam

h: hora

IC: infusão contínua

IV: intravenoso

IM: intramuscular

Kg: quilogramas

mL: mililitros

min: minutos

mg: miligramas

mm: milímetros

mmHg: milímetros de mercúrio

MPA: medicação pré-anestésica

PA: pressão arterial

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

PAS: pressão arterial sistólica

SC: subcutâneo

SID: semel in die (uma vez ao dia)

SNC: sistema nervoso central

SNP: sistema nervoso periférico

SPO2: saturação de oxigênio na hemoglobina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivos gerais	14
2.2 Objetivos específicos	14
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
3.1 Fisiopatologia da dor.....	15
3.2 Tiletamina/Zolazepam.....	16
4 ARTIGO CIENTÍFICO	19
RESUMO	20
ABSTRACT	21
INTRODUÇÃO	22
MATERIAL E MÉTODOS.....	23
RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
CONCLUSÕES	32
REFERÊNCIAS.....	32
5 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS	39
APÊNDICE.....	42
Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	42
ANEXO	43
Anexo A –	43
Escala de dor da Universidade de Melbourne	43

1 INTRODUÇÃO

O manejo adequado da dor não é só parte integrante de um protocolo anestésico, é componente essencial da boa prática clínica, sendo dever moral e ético do médico veterinário. A dor provocada por injúria tecidual ou doença é efeito da interação de componentes bioquímicos, fisiológicos e psicológicos (FANTONI; MASTROCINQUE, 2011). Para se avaliar efetivamente a dor em animais é necessário conhecimento detalhado da fisiopatologia da dor, incluindo suas diferentes vias, mediadores e tipos de receptores envolvidos (HELLEBREKERS, 2002).

A dor foi conceituada, em 1986, pela “Association for the Study of Pain” como “uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais” (IASP, 1986). Já para Carroll (2012) a experiência da dor inclui a detecção de lesão tecidual pelo SNC, chamado de nocicepção.

O uso da associação de fármacos anestésicos tem se tornado prática na rotina anestésica. O objetivo é promover uma soma de vantagens, bem como diminuir as desvantagens inerentes à ação isolada de cada fármaco. O grupo de substâncias anestésicas formado pela cetamina e tiletamina produz um tipo de anestesia classificada como: dissociativa. Esta se caracteriza pela interrupção do fluxo de informações para o córtex sensitivo, deprimindo seletivamente centros cerebrais. (FORD, 2007). O cloridrato de tiletamina, assim como a cetamina, é um fármaco derivado da fenciclidina (ADAMS, 2003). Porém, a tiletamina é um fármaco que possui propriedade analgésica e duração de ação mais satisfatória que a cetamina (SPINOSA et al., 2006; TRANQUILLI, THURMON, GRIMM, 2013). No entanto, a tiletamina foi desenvolvida mais tardiamente e aprovada para uso veterinário somente quando em associação ao zolazepam, potente benzodiazepínico, na proporção 1:1.

Massone (2011) explana que além do uso dos anestésicos dissociativos associados a outros fármacos para indução e manutenção de anestésias, estes ainda podem ser empregados como coadjuvantes da anestesia geral, administrados em *bolus* ou por infusão contínua, aumentando a profundidade anestésica ou analgésica. Atualmente está comprovado que o uso da cetamina em doses

subanestésicas associada a outros analgésicos, previne e diminui a dor pós-cirúrgica em humanos e animais.

Por tanto o objetivo do presente estudo foi avaliar a analgesia, a qualidade da recuperação anestésica, no pós-operatório imediato em fêmeas caninas submetidas à cirurgia eletiva de OSH, recebendo infusão contínua de tiletamina/zolazepam adjuvante a anestesia inalatória.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Objetivou-se realizar a avaliação do uso de tiletamina/zolazepam em infusão contínua no período do pós-operatório imediato.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a analgesia resultante da adição da associação de tiletamina/zolazepam à anestesia inalatória com isoflurano em fêmeas caninas, ASA I, submetidas à ovariectomia, com o uso de escalas multidimensionais para controle da dor nos animais, durante as primeiras quatro horas, após extubação.

- Avaliar e comparar entre: grupo controle e grupo tratamento (tiletamina/zolazepam) a necessidade de resgate analgésico no pós-operatório imediato, mensurado a analgesia desses animais.

- Avaliar e comparar em ambos os grupos o tempo de extubação, a qualidade da recuperação anestésica dos animais, classificada através de escala de escores.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Fisiopatologia da dor

A dor foi conceituada, em 1986, pela “Association for the Study of Pain” como “uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais” (IASP, 1986). Para avaliação efetiva da presença de dor nos animais é necessário conhecimento detalhado da fisiologia, incluindo suas diferentes vias, mediadores e tipos de receptores envolvidos (HELLEBREKERS, 2002). A dor surge a partir da ativação de um conjunto específico de receptores e vias neurais através do estímulo nocivo, podendo ser uma lesão tecidual originária de processo inflamatório, isquêmico ou traumático (GREENE, 2004).

Hellyer et al. (2013) comenta que a nocicepção é a recepção de sinais decifrados pelos nociceptores como estímulo nocivo gerado aos tecidos, todo esse processo incide em cinco etapas: transdução, transmissão, modulação, projeção e percepção de sinais neurais. Pode ser considerado como uma cadeia de três-neurônios, com o neurônio de primeira ordem originado na periferia o qual projeta-se para medula espinhal, o neurônio de segunda ordem ascende pela medula espinhal e o neurônio de terceira ordem projeta-se para o córtex cerebral (SALIBA, 2011).

Os dois sistemas de modulação nociceptiva mais importantes são mediados por receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) e opióides, distribuídos por toda extensão do sistema nervoso central (SHAFFORDSD et al., 2001). A ativação e modulação do receptor NMDA pelos neurotransmissores é o ponto chave para o desenvolvimento da sensibilização central, hiperalgesia secundária, alodinia e, conseqüentemente, amplificação da resposta dolorosa (POZZI et al., 2006). Otero et al. (2011) afirma que os estímulos nociceptivos promovem respostas que desencadeiam fenômenos de sensibilização central.

Segundo Tranquilli, Grimm e Lamont (2005) quando a dor assume natureza patológica, as conseqüências incluem: aumento do risco de infecção; atraso de cicatrização de ferimentos, redução de consumo alimentar e hídrico, imobilização, alterações de padrões de sono e padrões comportamentais anormais.

Greene (2004), cita que é mais fácil prevenir a dor, do que tratá-la depois de estabelecida.

A analgesia preemptiva se refere à aplicação de técnicas analgésicas antes do paciente ser exposto a estímulos nocivos como, por exemplo, a invasão cirúrgica. Ela minimizará as informações oriundas dos nervos periféricos e centrais durante o procedimento cirúrgico (PISERA, 2005). Essa analgesia preventiva (preemptiva) produz efeitos favoráveis comprovados, melhora consideravelmente a recuperação da anestesia e cirurgia dos animais (HELLYER; ROBERTSON; FAILS, 2013). Já a analgesia multimodal, por sua vez, refere-se à administração simultânea de fármacos de duas ou mais classes farmacológicas ou à aplicação de duas ou mais modalidades de tratamento para se alcançar adequado controle da dor. (TRANQUILLI; GRIMM; LAMONT, 2005).

Para Bednarski (2013), o uso de analgésicos durante a anestesia inalatória é benéfico, pois eleva a analgesia intra e pós-operatória. As infusões de doses baixas de cetamina, lidocaína, opioides ou de associações têm sido sugeridas em conjunto ao uso da anestesia inalatória, promovendo satisfatoriamente analgesia nos animais, a ainda podendo reduzir a quantidade do agente inalatório necessário para manter o plano anestésico ideal nesses animais.

3.2 Tiletamina/Zolazepam

Nos anos 60, foi desenvolvida a associação de tiletamina-zolazepam para utilização em várias espécies, como agente anestésico dissociativo (LACERDA et al., 2010). O termo anestesia dissociativa propõe um estado de anestesia induzido por substâncias capazes de interromper a transmissão ascendente em regiões cerebrais, as quais são responsáveis pela consciência e inconsciência do paciente. Apresentava-se, então, a tiletamina como fármaco de longa duração de ação e propriedades analgésica mais satisfatória que a cetamina (SPINOSA et al., 2006; TRANQUILLI, THURMON, GRIMM, 2013).

O cloridrato de tiletamina, assim como a cetamina, é um fármaco derivado da fenciclidina (ADAMS, 2003). No entanto, a tiletamina foi desenvolvida mais tardiamente e aprovada para uso veterinário somente quando em associação ao

zolazepam, potente benzodiazepínico, na proporção 1:1. Quimicamente, a tiletamina é designada como 2-(etilamino)-2-(2-tienil) ciclexanona-HCl. Quando administrada isoladamente, resulta em analgesia profunda e estado cataleptóide (ANDRADE, 2008; GÓRNIAK, 2011). Já o zolazepam, produz hipnose e relaxamento muscular, mediado por aumento da atividade inibitória do GABA no SNC, bloqueia a atividade motora espontânea tendo ainda ação anticonvulsivante duas vezes maior que o diazepam (FANTONI; CORTAPASSI, 2009).

O mecanismo de ação dos anestésicos dissociativos ocorre pelo antagonismo não competitivo dos receptores do tipo NMDA do SNC, resultando em anestesia pela interrupção do fluxo de informações para o córtex sensitivo. Muitos dos efeitos farmacológicos também irão depender da ligação de aminoácidos excitatórios como co-agonistas, especialmente o glutamato, a glicina e o aspartato. Quando se utiliza a cetamina com este propósito, as doses necessárias para bloquear os receptores do tipo NMDA são até 10 vezes menores que aquelas necessárias para induzir anestesia cirúrgica, o que provavelmente explicaria como esse fármaco mantém propriedades analgésicas mesmo em doses subanestésicas (ANDRADE, 2008; HUI-CHU LIN, 2013).

Para Massone (2011), com o uso isolado da associação de tiletamina-zolazepam não serão observados os planos de Guedel, pois os reflexos de deglutição, eructação e de vômito permanecem inalterados. Adicionalmente, a associação poderá causar taquicardia e aumento da pressão arterial em cães, decorrentes do aumento da atividade simpática eferente, podendo, em alguns casos, serem observadas arritmias ventriculares.

Alguns destes efeitos excitatórios podem ser minimizados pela administração prévia de benzodiazepínicos, fenotiazínicos, alfa-2-agonistas, ou ainda, pelo uso concomitantemente da anestesia inalatória, incluindo o óxido nitroso (TRANQUILLI, THURMON, GRIMM, 2013). Porém, tais autores e também Andrade (2008), relatam que o uso da associação de tiletamina-zolazepam em cães, mantém estáveis os parâmetros cardiovasculares.

Os efeitos respiratórios que podem ocorrer advindos do uso da tiletamina são o ritmo respiratório irregular e a respiração apnêustica. Tendo, como consequências, o aumento da taxa de dióxido de carbono e diminuição do pH sanguíneo (ANDRADE, 2008; FANTONI; CORTAPASSI, 2009).

Os efeitos adversos comumente observados após o uso de tiletamina-zolazepam em caninos são: salivação, vômito, apnéia, recuperação prolongada, movimentos de pedalagem e excitação. Em felinos, pode-se notar dor à injeção, lambertura, espirros, recuperação prolongada e salivação. Esses efeitos acontecem devido à farmacocinética da tiletamina nos cães, sendo a meia vida plasmática de 75 minutos, enquanto a do zolazepam é de apenas 60 minutos. Em felinos ocorre o contrário, com a meia vida plasmática do zolazepam chegando há 300 minutos, o qual ocasiona tranquilização residual (ANDRADE, 2008; MASSONE, 2011).

Adams (2003) cita que a dose empregada no uso da associação de tiletamina-zolazepam deve ser de 6 a 13mg/kg por via intramuscular, produzindo anestesia aceitável para procedimentos cirúrgicos com duração de até 60 minutos. Já dose adicionais, quando necessárias, devem ser de um terço à metade da dose inicial. As administrações intravenosas resultam em induções mais rápidas, redução da dose e da duração de efeito.

Valadão (2011) explana que além do uso dos anestésicos dissociativos associados a outros fármacos para indução e manutenção de anestésias, estes ainda podem ser empregados como coadjuvantes da anestesia geral, administrados em *bolus* ou por infusão contínua, aumentando a profundidade anestésica ou analgésica. Atualmente está comprovado que o uso da cetamina em doses subanestésicas associada a outros analgésicos, previne e diminui a dor pós-cirúrgica em humanos e animais. Também demonstra-se que em cães a infusão contínua intravenosa de cetamina na dose de (10ug/kg/min) reduz a CAM do isoflurano em até 25% durante o procedimento (OTERO; PORTELA; TARRAGONA, 2011).

4 ARTIGO CIENTÍFICO

Os resultados desta dissertação estão apresentados sob a forma de artigo científico. As seções Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas encontram-se no manuscrito a seguir. O manuscrito está formatado de acordo com as normas do periódico *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (Brazilian Journal of Veterinary and Animal Science)*, ISSN 0102-0935 (impresso) e 1678-4162 (on-line). Editora: FEPMVZ, o qual será submetido.

1 **ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA EM FÊMEAS CANINAS ANESTESIADAS**
2 **COM ISOFLUORANO E INFUSÃO CONTÍNUA DE**
3 **TILETAMINA/ZOLAZEPAM, SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA.**

4
5
6 *POSTOPERATIVE ANALGESIA IN BITCHES ANESTHETIZED WITH ISOFLURANE*
7 *AND TILETAMINE/ZOLAZEPAN CONTINUOUS INFUSION, SUBJECTED TO*
8 *OVARIOHYSTERECTOMY.*
9

10
11
12 **V. SARTURI^{1*}, R. THIESEN², D. J. WASCHBURGER¹, L. CARNEIRO¹**

13
14
15 ¹Discente PPGCA – UNIPAMPA (Bolsista CAPES). ²Docente PPGCA - UNIPAMPA
16 Programa de Pós Graduação em Ciência Animal. Universidade Federal do Pampa
17 (UNIPAMPA). Campus Uruguaiana/ RS/ Brasil. CEP: 97500-970.

18 *Autor para correspondência: vanessa.zanchi@live.com
19
20

21 **RESUMO**

22
23 Avaliou-se a analgesia no pós-operatório imediato em cadelas submetidas à
24 ovariohisterectomia, anestesiadas com isoflurano e infusão contínua de
25 tiletamina/zolazepam. Os animais foram divididos em dois grupos (n = 10): controle
26 (GC) e tiletamina/zolazepam (GTZ). A MPA foi realizada com acepromazina (0,05
27 mg/kg) e meperidina (5 mg/kg) IM. A indução anestésica feita com propofol (4 mg/kg)
28 e a manutenção com isoflurano (1,9 V%), utilizando-se ventilação controlada.
29 Decorridos 10 minutos da indução, animais do GTZ receberam bolus (0,6 mg/kg)
30 seguido pela infusão contínua (0,06 mg/kg/min) de tiletamina/zolazepam IV. Animais
31 do GC receberam bolus e infusão contínua de solução de NaCl 0,9% em volumes
32 idênticos aos utilizados no GTZ. As soluções foram administradas por bomba de

33 infusão durante 60 minutos. O procedimento cirúrgico foi realizado sempre pelo mesma
34 equipe. Após extubação dos animais e mensuração deste tempo em ambos os grupos, foi
35 iniciada a avaliação da analgesia, a cada 30 minutos durante 4 horas, valendo-se da
36 escala de dor da Universidade de Melbourne. Avaliação foi cega e realizada pelo
37 mesmo avaliador. O resgate analgésico foi efetuado com tramadol (4 mg/kg) nos
38 animais que obtivessem pontuação igual ou superior a 12. Os escores foram submetidos
39 à análise estatística utilizando-se teste de Mann-Whitney. A necessidade de resgate
40 analgésico foi avaliada pelo método de sobrevivência de Kaplan-Meier. Em todas as
41 análises, o nível de significância adotado foi 5%. Para avaliação da recuperação
42 anestésica, foi utilizada a escala de recuperação proposta por Pinho (2000). Os escores
43 de dor, expressos em mediana e valores máximos/mínimos (Vmm) foram
44 significativamente menores no GTZ em T30 (7,5 Vmm 2 e 8), T90 (19, Vmm 5 e 9) e
45 T150 (18,5 Vmm 6 e 10). O resgate analgésico foi necessário em 70% dos animais do
46 GC e em nenhum do GTZ. Analisando-se os resultados, pode-se concluir que o uso da
47 associação de tiletamina/zolazepam em infusão contínua no trans-operatório forneceu
48 analgesia satisfatória no pós-operatório imediato, reduzindo o requerimento analgésico
49 Já os escores da qualidade de recuperação da anestesia foram desiguais, a análise
50 estatística evidenciou diferenças entre os grupos ($P = 0.0068$), sendo a soma dos
51 ranques do GTZ (139,5) significativamente maior que do GC (70,50). No entanto a
52 recuperação anestésica foi considerada regular nos animais do GTZ, e nos animais do
53 GC foi excelente a boa.

54

55 **Palavras-chave:** Analgesia, dissociativa, ovariohisterectomia.

56

57 **ABSTRACT**

58

59 Analgesia it was evaluated at immediate postoperative period in dogs undergoing
60 ovariohysterectomy, anesthetized with isoflurane, and continuous infusion of tiletamine
61 / zolazepam. Animals were randomly divided into two groups ($n = 10$): control group
62 (CG) and tiletamine / zolazepam group (TZG). Pre-anesthetic medication was
63 performed with acepromazine (0.05 mg.kg^{-1}) and meperidine (5 mg.kg^{-1}) IM.
64 Anesthesia was achieved with propofol (4 mg.kg^{-1}) and maintained with isoflurane

65 (1.9% V), under controlled ventilation in all animals. Ten minutes after induction, TZG
66 animals received 0.6 mg.kg⁻¹ bolus of tiletamine / zolazepam followed by continuous
67 infusion at 0.06 mg.kg⁻¹.min rate IV. Animals of the CG received bolus and continuous
68 infusion of NaCl 0.9% at same route, volume and rate calculated for TZG animals. All
69 solutions were administered by infusion pump for 60 minutes. Same surgical team
70 performed all procedures. After time for extubation have been measured in both groups,
71 the first assessment of analgesia was achieved and, thereafter, every 30 minutes for 4
72 hours, drawing on the pain scale at the University of Melbourne. The evaluation were
73 blind and performed by the same examiner. The analgesic rescue was performed with 4
74 mg.kg⁻¹ of tramadol in animals which score was equal or higher than 12. Scores were
75 statistically analyzed using Mann-Whitney test. The need for rescue analgesia was
76 assessed by survival Kaplan-Meier. In all analyzes, significance level was 5%. A
77 recovery scale proposed by Pinho (2000) was used to determine recovery quality, where
78 values from 1 to 5 listed in the classification score were used. Pain scores, expressed as
79 median and maximum / minimum values (MMV) were significantly lower in the TZG
80 in T30 (7.5 MMV 2:08), T90 (19, MMV 5:09) and T150 (18.5 MMV 6 and 10).
81 Analgesic rescue was required in 70% of animals of CG and in any form TZG. After
82 analyzing the results, it is possible to conclude that the use of tiletamine / zolazepam
83 association intraoperatively provided satisfactory analgesia at immediate postoperative
84 period, reducing analgesic requirement. However recovery from anesthesia was
85 considered regular in the GTZ animals, and animals of the CG was excellent the good.

86

87 **Keywords:** Analgesia, dissociative, ovariohysterectomy.

88

89

90 **INTRODUÇÃO**

91

92 O manejo adequado da dor não é só parte integrante de um protocolo anestésico,
93 é componente essencial da boa prática clínica, sendo um dever moral e ético do médico
94 veterinário. A dor provocada por injúria tecidual ou doença é efeito da interação de
95 componentes bioquímicos, fisiológicos e psicológicos (FANTONI; MASTROCINQUE,
96 2011). Para se avaliar efetivamente a dor em animais é necessário conhecimento

97 detalhado de sua fisiopatologia, incluindo suas diferentes vias, mediadores e tipos de
98 receptores envolvidos (HELLEBREKERS, 2002).

99 A dor foi conceituada, em 1986, pela “Association for the Study of Pain” como
100 “experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou
101 potenciais” (IASP, 1986). Já para Carroll (2012) a experiência da dor inclui uma
102 detecção de lesão tecidual pelo SNC, chamado de nocicepção.

103 O grupo de substâncias anestésicas formado pela cetamina e tiletamina produz
104 um tipo de anestesia classificada como, dissociativa. Esta se caracteriza pela interrupção
105 do fluxo de informações para o córtex sensitivo, deprimindo seletivamente centros
106 cerebrais, os quais são responsáveis pela consciência e inconsciência do paciente.
107 (FORD, 2007). O cloridrato de tiletamina, assim como a cetamina, é um fármaco
108 derivado da fenciclidina (ADAMS, 2003). Porém, a tiletamina apresenta longa duração
109 de ação e possui propriedade analgésica mais satisfatória que a cetamina (SPINOSA et
110 al., 2006; TRANQUILLI, THURMON, GRIMM, 2013). No entanto, a tiletamina foi
111 desenvolvida mais tardiamente e aprovada para uso veterinário somente quando em
112 associação ao zolazepam, potente benzodiazepínico, na proporção 1:1.

113 Valadão (2011) explana que além do uso dos anestésicos dissociativos
114 associados a outros fármacos para indução e manutenção de anestésias, estes ainda
115 podem ser empregados como coadjuvantes da anestesia geral, administrados em *bolus*
116 ou por infusão contínua, aumentando a profundidade anestésica ou analgésica.
117 Atualmente está comprovado que o uso da cetamina em doses subanestésicas associada
118 a outros analgésicos, previne e diminui a dor pós-cirúrgica em humanos e animais.

119 O objetivo do presente estudo foi avaliar a analgesia e a qualidade da
120 recuperação anestésica, no pós-operatório imediato de fêmeas caninas submetidas à
121 ovariectomia, após infusão contínua de tiletamina/zolazepam adjuvante a
122 anestesia inalatória.

123

124

125 MATERIAL E MÉTODOS

126

127 Animais

128 O estudo teve aprovação do Comitê de Ética para o Uso de Animais da
129 UNIPAMPA, sob o protocolo número 018/2013.

130 Foram utilizadas 20 fêmeas caninas, adultas, sem raça definida, com idade
131 média entre 2 e 5 anos, pesando entre 8 e 18 kg. Previamente a inclusão no estudo,
132 foram realizados exames físicos minuciosos e exames laboratoriais pré-operatórios e,
133 quando considerados hígidos e classificados ASAI os animais foram admitidos para o
134 estudo. Os cães foram oriundos de tutores que concordaram em ceder seus animais para
135 o estudo, visto que gostariam de ter os mesmos esterilizados. Todos foram esclarecidos
136 sobre os procedimentos e possíveis riscos cirúrgicos, e procedera a assinatura de termo
137 de consentimento. Para o estudo, os animais foram alocados aleatoriamente em um dos
138 dois grupos sendo $n = 10$, denominadas grupo controle (GC) e grupo
139 tiletamina/zolazepam (GTZ).

140

141 **Protocolo Experimental**

142 Todos os animais chegaram ao Hospital Universitário Veterinário (HUVet) da
143 Universidade Federal do Pampa, 48 horas antes do procedimento para adaptação ao
144 ambiente, e foram mantidos em canis individuais, com ração comercial e água “*ad*
145 *libitum*”. Previamente ao estudo, foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e
146 hídrico de 2 horas.

147 Como medicação pré anestésica os animais de ambos os grupos receberam a
148 associação de acepromazina (0,05 mg/kg) e meperidina (5 mg/kg) por via IM
149 (MASSONE, 2011). Decorridos 15 minutos, foi realizada venopunção das veias
150 cefálicas direita e esquerda, utilizadas respectivamente para a administração dos
151 tratamentos referente ao grupo e para recebimento de NaCl 0,9% (10 mL/kg/hora)
152 (SEELER, 2013). Ato contínuo realizou-se tricotomia da região abdominal. Os cães
153 foram induzidos à anestesia geral pela administração de propofol (4 mg/kg) IV, e
154 intubados com sonda orotraqueal de calibre apropriado, iniciando o fornecimento de
155 isofluorano na concentração média de 1,9V%, (1,3 CAM) (OLIVA; SANTOS, 2011)
156 aferido por meio de analisador de gases e diluído em oxigênio a 100% em circuito
157 anestésico dotado de vaporizador calibrado para o agente. Os animais foram mantidos
158 em ventilação controlada, regulando-se os parâmetros para que os valores de EtCO₂
159 permanecessem entre 35 e 45 mmHg. Foi aguardado período de 20 minutos para

160 estabilização da anestesia, durante o qual se realizou cateterização percutânea na artéria
161 podal dorsal na região metatarsiana para posterior mensuração da pressão arterial,
162 posicionamento do animal em decúbito dorsal, assepsia da região ventral e a
163 administração de cefalotina (30 mg/kg) IV (GÓRNIAK, 2006).

164 Após o período de estabilização, os animais do GTZ receberam bolus de 0,6
165 mg/kg de tiletamina/zolazepam via IV, seguido da infusão contínua dos mesmos
166 fármacos, por meio de bomba de infusão, na taxa de 0,06 mg/kg/min. Os animais do GC
167 receberam bolus e infusão contínua de solução de NaCl 0,9% nos volumes, taxas e vias
168 iguais aos calculados para os animais do GTZ.

169 Dez minutos após o início da administração dos tratamentos, deu-se início ao
170 procedimento cirúrgico de ovariectomia, realizado por meio da técnica cirúrgica
171 padrão e efetuado pela mesma equipe cirúrgica em todos os animais, restringindo
172 possíveis diferenças do estímulo doloroso. A administração dos tratamentos nos dois
173 grupos ocorreu durante 60 minutos. Ao final deste período, foi interrompido o
174 fornecimento de isoflurano e dos tratamentos infundidos, iniciando-se a mensuração
175 do tempo necessário para extubação orotraqueal, sendo esta realizada assim que os
176 animais apresentaram reflexo de deglutição. Após a extubação orotraqueal, realizou-se a
177 avaliação da analgesia pós-operatória e, a partir daí, a cada 30 minutos, durante 4 horas
178 (M 0, M 30, M 60, M 90, M 120, M 150, M 180, M 210, M 240). Avaliaram-se os
179 animais de ambos os grupos quanto às alterações comportamentais, atribuindo assim
180 escores em pontuação, valendo-se do uso da escala de dor da Universidade de
181 Melbourne (FIRTH & HALDANE, 1999). A observação foi realizada pelo mesmo
182 avaliador, o qual não tinha conhecimento prévio do tratamento administrado. A
183 pontuação numérica resultante, ou escore, considera a intensidade da dor e descreve
184 inversamente a qualidade analgésica. Em animais com escores iguais ou maiores que 12
185 pontos, foi efetuado o resgate analgésico com tramadol (4 mg/kg) IM e encerrada a
186 avaliação. Ao final das avaliações, os animais de ambos os grupos receberam
187 meloxicam (0,2 mg/kg) SC, SID, durante 4 dias,. Os animais que não necessitaram de
188 resgate analgésico ao final das quatro horas, receberam igualmente tramadol (4 mg/kg)
189 IM.

190 Adicionalmente foi avaliada a qualidade da recuperação anestésica, segundo
191 escala proposta por Pinho (2000), tendo a seguinte classificação: 1. Excelente - o animal

192 se levanta após a primeira tentativa e não se observa ataxia e excitação; 2. Boa - se
193 levanta após uma ou duas tentativas, com pouca ataxia e sem excitação; 3. Satisfatória -
194 se levanta após uma a três tentativas, há ataxia prolongada e sem excitação; 4.
195 Moderada - ocorrem-se múltiplas tentativas para se levantar, há ataxia significativa e
196 pouca excitação; 5. Ruim - múltiplas tentativas para se levantar com evidente ataxia e
197 excitação.

198

199 **Análise Estatística**

200 Os escores de dor no pós-operatório e da qualidade da recuperação foram
201 submetidos à análise estatística utilizando-se o teste de Mann-Whitney. A necessidade
202 de resgate analgésico ao decorrer do tempo foi avaliada pelo método de sobrevivência,
203 onde as frações de sobrevivência foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier. As
204 curvas de sobrevivência dos grupos foram comparadas pelo método de log-rank
205 (Mantel-Cox). O tempo de extubação foi analisado por teste-t não pareado. Em todas as
206 análises, o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). Todas as análises foram
207 computadorizadas e realizadas com o auxílio do software GraphPad Prisma 4.0.

208

209

210 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

211

212 A dor nos animais é uma experiência subjetiva e não pode ser determinada por
213 instrumentos físicos, portanto deve-se fazer o uso de instrumentos unidimensionais,
214 sendo estes empregados em hospitais e clínicas, para a obtenção de informações curtas e
215 rápidas, ou ainda valer-se de instrumentos multidimensionais, utilizados para avaliar as
216 distintas dimensões da dor, incluindo indicadores fisiológicos, comportamentais e
217 contextuais (FLÔR; MARTINS; YAZBEK, 2011).

218 Neste sentido, a Escala de Dor de Melbourne (Anexo A) vem sendo empregada
219 em medicina veterinária para avaliação da analgesia pós-operatória, e considera
220 alterações comportamentais e de conduta do animal atribuindo escores para os diversos
221 descritores, conferindo maior sensibilidade à escala (LERCHE; MUIR, 2012).

222 No presente estudo, foi utilizada a escala de pontuação de dor multidimensional
223 de Melbourne, idêntica a publicada por Firth e Haldane (1999). Estes autores

224 verificaram que a soma das variáveis fisiológicas e as respostas comportamentais
225 atenuava erros de interpretação.

226 Esta escala já teve sua reprodutibilidade, testada por Hellyer, Robertson, Fails
227 (2013), que a utilizaram após ovariectomia em cadelas, e demonstraram boa
228 correlação entre os avaliadores distintos. No estudo apresentado por Pohl et al (2011),
229 também ficou demonstrado haver boa correlação entre a escala de Melbourne e a Escala
230 Visual Analógica (EVA) na avaliação de dor pós-operatória em cadelas submetidas à
231 OSH.

232 Relativamente aos escores de dor, foram detectadas diferenças estatísticas nos
233 momentos T30 ($P = 0.0005$), T90 ($P = 0.0185$) e T150 ($P = 0.0279$), onde as somas dos
234 ranques do GC foram significativamente maiores que no GTZ até T150 (Tabela 1).

235

236

237 **Tabela 1:** Soma dos ranques dos escores de dor no pós-operatório imediato em cadelas anestesiadas com
238 isoflurano associado à infusão contínua de tiletamina/zolazepam (GTZ) ou NaCl 0,9% (GC).
239 Uruguaiana, RS, 2014.

	T30	T 60	T 90	T 120	T 150	T 180	T 210	T 240
GTZ	62,50	80,50	74	79,50	73,50	74,50	79	73
GC	147,5	129,5	136	130,5	116,5	61,80	12	18

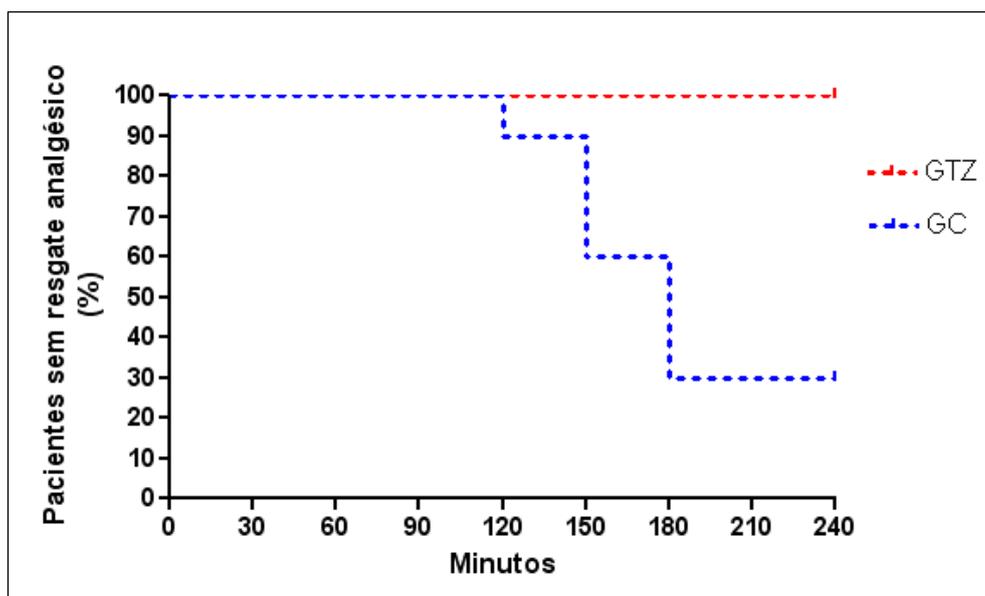
240

241

242 Nenhum animal do GTZ necessitou resgate analgésico. Entretanto, 70% dos
243 animais do GC necessitaram resgate analgésico nos seguintes momentos: 1 animal aos
244 120 minutos, 3 animais aos 150 minutos e 3 animais aos 180 minutos de avaliação
245 (Figura 1).

246

247



248

249 **Figura 1.** Curvas de sobrevivência para análise da necessidade de resgate analgésico nas quatro horas de
 250 pós-operatório imediato, após ovariectomia em fêmeas caninas, segundo o grupo de tratamento
 251 aplicado (GTZ ou GC). Uruguaiana,RS, 2014.

252

253

254 O efeito analgésico da associação já foi citado por outros autores, Natalini et al.
 255 (2004) utilizaram diferentes doses de tiletamina/zolazepam por via epidural em equinos,
 256 avaliando a analgesia mediante pinçamento da região perineal, Como resultados, não foi
 257 observada diferença estatisticamente significativa entre os valores basais e os tempos
 258 analisados após a administração da associação. O grau de sedação, nas duas doses,
 259 mostrou diferença estatística significativa, além de ataxia e analgesia moderada após 15
 260 minutos da aplicação dos fármacos, com a mesma perdurando por 60 a 90 minutos.

261 No estudo realizado por Pachaly et al. (2008), foram avaliados três diferentes
 262 protocolos com tiletamina/zolazepam para a contenção farmacológica de gatos-do-
 263 mato-pequenos (*Leopardus tigrinus*) submetidos a colheita de sêmen por
 264 eletroejaculação. A analgesia do protocolo foi avaliada pelo pinçamento das
 265 extremidades dos membros torácicos e pélvicos. Os autores descrevem que embora não
 266 houvesse diferença significativa entre os tratados, verificou-se a eficácia dos protocolos
 267 com tiletamina/zolazepam em suprimir a dor.

268 Em estudo realizado em cães, Leme et al. (2008) utilizaram
 269 tiletamina/zolazepam por via epidural, na dose de 2,0 mg/kg. A analgesia foi estimada
 270 pela observação do padrão respiratório e comportamental, pelo emprego dos filamentos

271 de Von Frey nos coxins plantares e ao redor do esfíncter anal externo. Os animais
272 testados tiveram relaxamento desse músculo e nenhum deles demonstrou reação ao teste
273 do filamento de Von Frey nos coxins. Os autores concluíram que a administração de
274 tiletamina/zolazepam proporcionou analgesia completa mediante os testes realizados.

275 Hui-Chu Lin (2013) menciona que os aspectos farmacodinâmicos da tiletamina e
276 da cetamina são semelhantes, porém mesmo apresentada em associação ao zolazepam,
277 a tiletamina é considerada em ação até três vezes mais potente que a cetamina
278 (ANDRADE et al. 2002).

279 No estudo proposto por Pascoe et al. (2007) foram utilizadas diferentes taxas de
280 infusão contínua de cetamina em gatos domésticos, o qual resultou na diminuição da
281 CAM do isofluorano em até 75%.

282 Moreno (2011) descreve que as doses necessárias para bloquear os receptores do
283 tipo NMDA são menores que aqueles necessários para induzir a anestesia, o que
284 justifica a conservação das propriedades anti-hiperalgésicas mesmo em doses
285 subanestésicas.

286 O emprego da cetamina em infusão contínua forneceu anestesia balanceada e
287 diminui o requerimento anestésico inalatório, tanto em cães como em gatos
288 (PYPENDOP et al. 2007). Também Massone (2011) descreve que a administração por
289 infusão contínua de cetamina associada à opioides, foi utilizada na prevenção ou
290 diminuição da dor pós-operatória em humanos e animais.

291 A analgesia observada no presente estudo, assim como nos demais citados, deve-
292 se ao mecanismo de ação dos anestésicos dissociativos, mediado pelo antagonismo não
293 competitivo dos receptores do tipo NMDA. Estes estão envolvidos com a condução de
294 impulsos sensoriais espinhais, talâmicos, límbicos, subcorticais e corticais, causando
295 interrupção do fluxo de informações para o córtex sensitivo (ANDRADE, 2008;
296 FANTONI; CORTAPASSI, 2009).

297 Segundo a escala proposta (PINHO, 2000), os escores da qualidade de
298 recuperação da anestesia foram desiguais entre os grupos, conforme tabela 2. A análise
299 estatística evidenciou diferença entre os grupos ($P = 0.0068$), sendo a soma dos ranques
300 do GTZ (139,5) significativamente maior que do GC (70,5). Mostrando mais um
301 indício de eficácia do protocolo no controle da dor nos animais avaliados. Entretanto na

302 recuperação da anestesia, os animais do GTZ demonstraram maior período de decúbito
 303 quando comparados ao GC.

304

305

306 **Tabela 2.** Classificação de acordo com os escores da escala de qualidade de recuperação da anestesia*, de
 307 cadelas anestesiadas com isofluorano associado à infusão contínua de tiletamina/zolazepam (GTZ) ou
 308 NaCl 0,9% (GC), (p = 0.0068). Uruguaiana, RS, 2014.

	Nº animais: GTZ	Nº animais: GC
Excelente	-	4
Boa	4	5
Satisfatória	3	1
Moderada	3	-
Ruim	-	-
TOTAL:	10	10

309

310

311 Oleskovicz et al. (2013), avaliaram os efeitos clínicos da administração da
 312 associação de cetamina S+/midazolam/tramadol (CEMTRA) e compararam à
 313 associação de tiletamina/zolazepam (TZ) em bugios ruivos (*Allouatta guariba*
 314 *clamitans*). No grupo CEMTRA, houve melhor miorrelaxamento, perda de reflexo
 315 caudal e podal, quando comparados aos animais do grupo TZ. O tempo para
 316 deambulação neste estudo, todavia, não diferiu entre os grupos, sendo a qualidade de
 317 recuperação classificada como boa em 83,3% dos animais e ruim em apenas 16,6% de
 318 ambos os grupos.

319 No estudo de Selmi et al. (2003), foi avaliada a recuperação anestésica em
 320 felinos, o quais receberam por via IM tiletamina/zolazepam e romifidina, com ou sem
 321 butorfanol. Os autores descreveram não haver alteração no período de recuperação dos
 322 animais em ambos os grupos, atribuindo a recuperação anestésica mais tranquila à
 323 adição da romifidina e do butorfanol ao protocolo, salientando não ter ocorrido
 324 quaisquer incidentes durante o período. Já para Hubell (2000), a administração de
 325 tiletamina/zolazepam está relacionada à ocorrência de recuperação anestésica
 326 conturbada em diferentes espécies, o que corrobora com os piores escores de recuperação

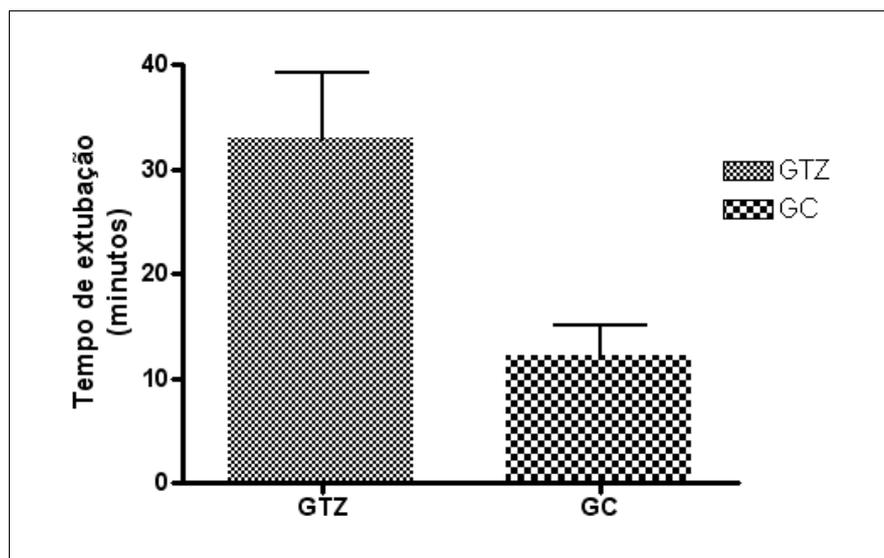
327 na presente avaliação. Fantoni e Cortapassi (2009) descrevem que o uso de anestésicos
328 dissociativos pode gerar efeitos psicossomáticos no homem e nos animais, entre eles:
329 alucinações, confusão e agitação.

330 No presente estudo, os animais de ambos os grupos foram mantidos com
331 isofluorano. No estudo de Nunes et al. (2008), foram avaliadas alterações
332 cardiorrespiratórias, índice biespectral e recuperação anestésica em cães anestesiados
333 pelo isofluorano, associado ou não ao tramadol. Todos os animais foram induzidos e
334 mantidos em anestesia inalatória com isofluorano. Os autores consideraram como boa a
335 qualidade da recuperação em todos os animais e ainda rápida e isenta de sinais de
336 excitação ou depressão profunda, corroborando os achados de Fonseca et al. (1997).
337 Deste modo, as diferenças na qualidade da recuperação anestésica, ressaltadas e
338 descritas no presente estudo, devem-se à adição da associação de tiletamina/zolazepam
339 ao protocolo. Andrade et al. (2002) descrevem alguns efeitos adversos dos anestésicos
340 dissociativos tais como: tremores, nistagmo, espasticidade tônica, salivação, midríase e
341 delírio.

342 Mastrocinque et al. (2006) também avaliaram a qualidade da recuperação
343 anestésica e outros parâmetros, em gatas impúberes que foram submetidas a
344 gonadectomia, sendo a indução e manutenção anestésica realizadas com a associação de
345 tiletamina/zolazepam na dose de 6mg/kg IV. Durante a recuperação da anestesia sinais
346 de excitação e movimentos de pedalagem, vocalização foi ausente em 100% dos
347 animais. Não foram observados outros efeitos adversos durante os períodos pré, trans e
348 pós-operatórios.

349 Com relação ao tempo de extubação, este foi considerado estatisticamente
350 diferente entre os grupos estudados ($P < 0.0001$). Os animais do GTZ apresentaram
351 maior tempo para extubação em relação aos animais do GC (Figura 2). Tal fato pode
352 encontrar explicação, pois no GC os animais foram mantidos exclusivamente com
353 isofluorano, o qual apresenta baixo coeficiente de solubilidade sanguínea, determinando
354 incremento e redução rápida da concentração anestésica alveolar (Massone, 2011).

355



356

357 **Figura 2.** Colunas ilustrando valores médios e desvios-padrão do tempo de extubação (em minutos) de
 358 fêmeas caninas anestesiadas com isoflurano associado à infusão contínua de tiletamina/zolazepam
 359 (GTZ) ou NaCl 0,9% (GC), ($p < 0.0001$). Uruguaiana, RS, 2014.

360

361

362 CONCLUSÕES

363

364 Conclui-se que a associação de tiletamina/zolazepam administrada em infusão
 365 contínua e adicionada ao protocolo anestésico escolhido no presente estudo, melhorou
 366 significativamente a analgesia no pós-operatório imediato, diminuindo o requerimento
 367 de analgésicos, mas aumentou o tempo de extubação endotraquel de fêmeas caninas
 368 submetidas à OSH, e os animais apresentaram pior recuperação anestésica em relação
 369 ao grupo GC.

370

371

372 AGRADECIMENTOS

373

374 Ao programa de pós graduação em Ciência Animal da UNIPAMPA, Campus de
 375 Uruguaiana.

376 E especialmente a CAPES pela concessão da Bolsa de estudos. Obrigada.

377

378 **REFERÊNCIAS**

379

380 ADAMS, Richard H. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária. 8ª. Ed.** Rio de
381 Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

382

383 ANDRADE, Silvia F. **Manual de Terapêutica Veterinária. 3ª. Ed.** São Paulo: Roca,
384 2008.

385 ANDRADE, Silvia F. **Manual de Terapêutica Veterinária.** IN: ANDRADE, Silvia;
386 FANTONI, Denise; CORTAPASSI; NETO. 2º. ed. rev e amp. São Paulo: Roca, 2002.

387

388 CARROLL, Gwendolyn L. **Small animal anesthesia and analgesias.** Baurueri, SP:
389 Manole, 2012.

390

391 FANTONI, Denise; CORTAPASSI, Silvia Renata G. **Anestesia em cães e gatos. 2ª**
392 **Ed.** São Paulo: Roca, 2009.

393

394 FANTONI, Denise T.; MASTROCINQUE, Sandra. Fisiopatologia e controle da dor
395 aguda. IN: FANTONI, Denise. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais.**
396 Rio de Janeiro: Elsevier, p. 84, 2011.

397

398 FIRTH, A.M.; HALDANE, S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain
399 in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.214, p.651-659, 1999.

400

401 FLÔR, Patrícia B; MARTINS, Teresinha L; YAZBEK, Karina V B. Avaliação da Dor.
402 IN: FANTONI, Denise. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais.** Rio de
403 Janeiro: Elsevier, p. 84, 2011.

404

405 FONSECA, N.M.; GOLDENBERG, S.; EURIDES, D. et al. An evaluation of new
406 circle system of anesthesia: quantitative anesthesia with isoflurane in New Zealand
407 rabbits. *Acta Cir. Bras.*, v.12, p.240-245, 1997.

408

- 409 FORD, Richard, B; MAZZAFERRO, Elisa. **Manual de Procedimentos Veterinários e**
410 **Tratamentos. 8ª Ed.** São Paulo: Roca, 2007.
411
- 412 GÓRNIAC, Silvana Lima. IN: SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIAC, Silvana
413 Lima; BERNARDI, Maria Marta. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.**
414 **4ª. Ed.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 448, 2006.
415
- 416 HELLEBREKERS, Ludo J. **Animal Pain – A practice Oriented Approach to an**
417 **Effective Pain Control in Animals.** 1ª. Ed. Brasileira. São Paulo: Manole Ltda, 2002.
418
- 419 HELLYER, Peter W; ROBERTSON, Sheila A; FAILS, Anna D. IN: TRANQUILLI,
420 William J; THURMON, John C; GRIMM, Kurt A. LUMB & JONES: **Anestesiologia e**
421 **Analgesia Veterinária. 4ª. Ed.** São Paulo: Roca, 2013.
422
- 423 HUI-CHU, Lin. Anestésicos Dissociativos. IN: TRANQUILLI, William J; THURMON,
424 John C; GRIMM, Kurt A. **LUMB & JONES: Anestesiologia e Analgesia**
425 **Veterinária. 4ª. Ed.** São Paulo: Roca, 2013.
426
- 427 IASP- INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR STUDY OF PAIN. Classification of
428 chronic pain, descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.
429 Pain (suppl 3): S1-S115, 1986.
430
- 431 LEME, Marshal Costa, et al. Avaliação do uso de tiletamina e zolazepam por via
432 epidural em cães. **Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipar**, Umuarama, v. 11, n. 1, p. 21-26,
433 jan./jun. 2008.
434
- 435 MASSONE, Flávio. **Anestesiologia Veterinária. Farmacologia e Técnicas: texto e**
436 **atlas colorido. 6ª. Ed.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
437
- 438 MASTROCINQUE, Sandra, et al. Gonadectomia em gatas impúberes. Técnica
439 anestésica. *Braz. J. vet. Res. anim. Sci.*, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 810-815, 2006.
440

- 441 MORENO, Juan Carlos Duque. Antagonistas de Receptores N-metil-D-aspartato
442 (NMDA). IN: FANTONI, Denise. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos**
443 **Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 174, 2011.
- 444
- 445 NATALINI, Claudio C, et al. Epidural administration of tiletamine/zolazepam in
446 horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia.**, n.31, p. 79-85, 2004.
- 447
- 448 NUNES, Newton, et al. Variáveis cardiorrespiratórias, índice biespectral e recuperação
449 anestésica em cães anestesiados pelo isoflurano, tratados ou não com tramadol. **Arq.**
450 **Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.60, n.3, p.613-619, 2008.
- 451
- 452 OLESKOVICZ, Nilson, et al. Efeitos da associação de tiletamina/zolazepam ou
453 cetamina S(+)/ midazolam/tramadol para contenção química em bugios-ruivos
454 (*Allouatta guariba clamitans*). **Pesq. Vet. Bras.** 33 (2):236-240, fevereiro, 2013.
- 455
- 456 OLIVA, Valéria N. L. de Souza; SANTOS, Paulo S. Pato. IN: MASSONE, Flávio.
457 **Anestesiologia Veterinária. Farmacologia e Técnicas: texto e atlas colorido. 6ª. Ed.**
458 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- 459
- 460 PACHALY, José Ricardo, et al. Contenção farmacológica do gato-do-mato-pequeno,
461 *Leopardus tigrinus*, para colheita de sêmen, pela associação de tiletamina zolazepam e
462 xilazina. **Pesq. Vet. Bras.** 28 (11):541-546, novembro, 2008.
- 463
- 464 PASCOE, Pj, et al. Veterinary anaesthesia and analgesia, the effects of ketamine on the
465 minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Vet Anaesth Analg.** 34: 9-31,
466 2007.
- 467
- 468 PINHO, M.P. *Emprego da xilazina ou romifidina associadas à cetamina-midazolam na*
469 *contenção química de veados catingueiros.* 2000. 127f. Dissertação (Mestrado) -
470 Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista,
471 Jaboticabal, SP.
- 472

- 473 POHL, Virgínia Heinze, et al. Correlação entre as escalas visual analógica, de
474 Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas
475 submetidas à ovariosalpingohisterectomia. **Ciência Rural**. Santa Maria, v.41, n.1,
476 p.154-159, jan, 2011.
477
- 478 POZZI, A.; MUIR III, W. W.; TRAVERSO, F. Prevention of central sensitization and
479 pain by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. **Journal of the American**
480 **Veterinary Medical Association**. v.228, n.1, p.53-60. 2006.
481
- 482 PYPENDOP, Solano BH, et al. Characteristics of the relationship between plasma
483 ketamine concentration and its effect on the minimum alveolar concentration of
484 isoflurane in dogs. **Vet Anaesth Analg**. 34: 12-209, 2007.
485
- 486 SEELER, David C; Farmacologia. IN: TRANQUILLI, William J; THURMON, John C;
487 GRIMM, Kurt A. **LUMB & JONES: Anestesiologia e Analgesia Veterinária. 4ª. Ed.**
488 São Paulo: Roca, p. 221, 2013.
489
- 490 SELM, André Luis, et al. O butorfanol na anestesia pela romifidina-tiletamina-
491 zolazepam em gatos. **Ciência Rural**. Santa Maria, v.33, n. 6, p. 1067-1073, nov-dez,
492 2003.
493
- 494 SHAFFORS, H.L; LASCELLES, B.D.X; HELLYER, P.W. Preemptive analgesia:
495 managing pain before it begins. **Veterinary Medicine**. V. 194, 2001.
496
- 497 SPINOSA, Helenice S; GÓRNIK, Silvana L; BERNARDI, Maria M. **Farmacologia**
498 **Aplicada à Medicina Veterinária 4. Ed.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
499
- 500 TRANQUILLI, William J; THURMON, John C; GRIMM, Kurt A. **LUMB & JONES:**
501 **Anestesiologia e Analgesia Veterinária. 4. Ed.** São Paulo: Roca, 2013.
502

- 503 VALADÃO, Carlos Augusto A. Anestesia Dissociativa. IN: MASSONE, F.
504 **Anestesiologia Veterinária. Farmacologia e Técnicas: Texto e atlas colorido. 6ª. Ed.**
505 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo foi de grande relevância para a medicina veterinária, pois constatou analgesia pós-operatória imediata satisfatória com a administração de doses subanestésicas de tiletamina/zolazepam em infusão contínua no trans-operatório. Esta foi adjuvante ao protocolo anestésico realizado no procedimento eletivo em fêmeas caninas, diminuindo o requerimento de analgésicos e possibilitando nova opção para aplicação do fármaco. Quanto à qualidade anestésica e o tempo de extubação, obtivemos piores escores nos animais tratados com o fármaco em estudo. Por tanto, apesar de proporcionar potencial analgésico satisfatório com o uso de tiletamina/zolazepam experimentalmente, estudos clínicos ainda são insuficientes para se determinar a margem de segurança do seu emprego em pequenos animais.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, Richard H. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

ANDRADE, Sílvia F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008.

BEDNARSKI, Richard M. Cães e Gatos. IN: TRANQUILLI, William J; THURMON, John C; GRIMM, Kurt A. **LUMB & JONES: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013.

CARROLL, Gwendolyn L. **Small animal anesthesia and analgesias**. Baurueri, SP: Manole, 2012.

FANTONI, Denise T.; MASTROCINQUE, Sandra. Fisiopatologia e controle da dor aguda. IN: FANTONI, Denise. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 84, 2011.

FANTONI, Denise; CORTAPASSI, Sílvia Renata G. **Anestesia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009.

FORD, Richard, B; MAZZAFERRO, Elisa. **Manual de Procedimentos Veterinários e Tratamentos**. 8. ed. São Paulo: Roca, 2007.

GÓRNIAC, Silvana Lima. IN: SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIAC, Silvana Lima; BERNARDI, Maria Marta. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 448, 2006.

GREENE, S.A. **Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

HELLEBREKERS, Ludo J. **Animal Pain – A practice Oriented Approach to an Effective Pain Control in Animals**. 1ª. ed. Brasileira. São Paulo: Manole Ltda, 2002.

HELLYER, Peter W; ROBERTSON, Sheila A; FAILS, Anna D. IN: TRANQUILLI, William J; THURMON, John C; GRIMM, Kurt A. **LUMB & JONES: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013.

HUI-CHU, Lin. Anestésicos Dissociativos. IN: TRANQUILLI, William J; THURMON, John C; GRIMM, Kurt A. **LUMB & JONES: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013.

KLAUMANN P.R; WOUK, A. F.P.F; SILLAS, T. Patofisiologia da Dor. *Archives of veterinary Science*, v. 13, n.1, p.1-12, 2008.

LACERDA, Moacir S; SAMPAIO, Renato L; NUNES, Thiago C. Hematological and cardio-respiratory study in females dogs anesthetized with cetamine-s/xilazine and tiletamine/zolazepam submitted to ovariohysterectomy. **Biosci. J.**, Uberlândia, v. 26, n. 6. 2010.

MASSONE, Flávio. **Anestesiologia Veterinária. Farmacologia e Técnicas: texto e atlas colorido. 6ª. Ed.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

OTERO, Pablo E; PORTELA, Diego A; TARRAGONA, Lisa. IN: FANTONI, Denise. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 239, 2011.

PISERA, D. Fisiologia da Dor. IN: OTERO, P, E. **Dor: Avaliação e Tratamento em pequenos animais**. São Paulo: Interbook. 2005.

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

SALIBA, Renato; HUBER, Renata; PENTER, Julia, D. Controle da dor em pequenos animais. **Semina: Ciências Agrárias**. Londrina, c.32, suplemento 1, p. 1981-1988, 2011.

SEELER, David C; Farmacologia. IN: TRANQUILLI, William J; THURMON, John C; GRIMM, Kurt A. **LUMB & JONES: Anestesiologia e Analgesia Veterinária. 4ª. Ed.** São Paulo: Roca, p. 221, 2013.

SHAFFORSD, H.L; LASCELLES, B.D.X; HELLYER, P.W. Preemptive analgesia: managing pain before it begins. **Veterinary Medicine**. V. 194, 2001.

SPINOSA, Helenice S; GÓRNIAC, Silvana L; BERNARDI, Maria M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

TRANQUILLI, William J; THURMON, John C; GRIMM, Kurt A. **LUMB & JONES: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013.

TRANQUILLI, William J., GRIMM, Kurt A., LAMONT, Leigh A. **Tratamento da Dor para o Clínico de Pequenos Animais**. 1. Ed. São Paulo: Roca, 2005.

VALADÃO, Carlos Augusto A. Anestesia Dissociativa. IN: MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária. Farmacologia e Técnicas: Texto e atlas colorido**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

APÊNDICE

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação

Título do Projeto: _____

Pesquisador Responsável: _____

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: _____

Telefones para contato: (____) _____ - (____) _____

Nome do animal: _____

Espécie: _____ Raça: _____ Idade: _____ anos

Nome do Proprietário: _____

R.G. _____

Telefone para contato: _____

Eu, _____, declaro que estou permitindo a participação do meu animal em um estudo cujos objetivos e justificativas são: **O estudo se justifica para detalhar e estimar o uso de subdoses anestésicas de tiletamina/zolazepam por infusão contínua em animais submetidos a cirurgias eletivas. Portanto, com o estudo objetiva-se verificar os efeitos cardiorrespiratórios da infusão contínua de subdoses de tiletamina/zolazepam como adjuvante à anestesia por agentes voláteis durante o trans-operatório e avaliar a analgesia fornecida pelo protocolo no pós-operatório imediato.**

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

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

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

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

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em permitir a participação do mesmo, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela participação do meu animal, a não ser os cuidados pós-operatórios, que ficarão sobre minha responsabilidade mediante o que for prescrito pelo pesquisador responsável.

Uruguiana, ____ de _____ de _____

Proprietário.

Pesquisador responsável.

ANEXO

Anexo A – Escala de dor da Universidade de Melbourne

<i>Categoria</i>	<i>Descrição</i>	<i>Score 30</i>	<i>Score 60</i>	<i>Score 90</i>	<i>Score 120</i>
Resposta Fisiológica	Variáveis fisiológicas dentro dos limites de referência FC 80-120 FR 20-40 Pupilas dilatadas	0	0	0	0
Apenas um no caso de estar fora da referência	FC > 20% acima do valor pré-operatório	2	2	2	2
	FC > 50% acima do valor pré-operatório	1	1	1	1
	FC > 100% acima do valor pré-operatório	2	2	2	2
	FR > 20% acima do valor pré-operatório	3	3	3	3
	FR > 50% acima do valor pré-operatório	1	1	1	1
Temperatura retal excede os valores de referência para cães 37,5-39,5	FR > 100% acima do valor pré-operatório	2	2	2	2
	Salivação	3	3	3	3
		1	1	1	1
Respost a palp 2,5cm da ferida	Sem mudanças do comportamento pré-operatório	0	0	0	0
Apenas um	Guarda/ reação quando tocado	2	2	2	2
	Guarda/reação mesmo antes de ser tocado	3	3	3	3
Atividade		0	0	0	0
Apenas um	Durante o repouso: dormido	0	0	0	0
	Durante o repouso: semiconsciente	0	0	0	0
	Durante o repouso: acordado	1	1	1	1
	Comendo	0	0	0	0
	Agitado: se levanta e deita constantemente	2	2	2	2
	Rolando e se debatendo	3	3	3	3
	Submissiva	0	0	0	0
	Amigável	1	1	1	1
	Cauteloso, desconfiado	2	2	2	2
	Agressivo	3	3	3	3
Estado mental		2	2	2	2
Apenas um	Guardando ou protegendo a área afetada (incluído posição fetal)	2	2	2	2
	Escolha apenas um	0	0	0	0
	Decubito lateral	1	1	1	1
	Decubito esternal	1	1	1	1
	Sentado ou posição quadrupedal, cabeça erguida	1	1	1	1
	Posição quadrupedal, cabeça levemente baixa	2	2	2	2
	Se movimentado	1	1	1	1
	Postura anormal (posição de prece, coluna curvada)	2	2	2	2
	Vocalização		0	0	0
	Queto, sem vocalizar	2	2	2	2
	Vocaliza quando tocado	2	2	2	2
	Vocalizando intermitente	2	2	2	2
Vocalização contínua	3	3	3	3	
TOTAL DE PONTOS					